

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE 2022/TOU3/2088

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

SZKUDLARA Léa

née le 26 septembre 1994 à Ermont (95)

Evaluation de facteurs prédictifs d'hématotoxicité du temozolomide en radio-chimiothérapie concomitante chez les patients traités en neuro-oncologie

Le 14 octobre 2022

Directeur de thèse : Dr PUISSET Florent

JURY

Présidente : Docteur THOMAS Fabienne

1er assesseur : Docteur LARRIEU-CIRON Delphine

2ème assesseur : Docteur GRAND Anaïs

3ème assesseur : Docteur PUISSET Florent

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. PARINI A.	Physiologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

REMERCIEMENTS

Au président du jury, le Dr THOMAS Fabienne,

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.
Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse.

Au Dr LARRIEU-CIRON Delphine,

Soyez assurée de ma sincère gratitude d'avoir pu travailler sur ce projet dont vous avez été l'initiatrice. Ce sujet passionnant m'aura suivi tout au long de mon internat, que je suis honorée de pouvoir clôturer avec une thèse d'exercice sur ce sujet.

Au Dr GRAND Anaïs,

Merci Anaïs d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Nous n'avons pas eu beaucoup l'occasion de travailler ensemble, mais je sais à quel point c'est un honneur d'avoir un pharmacien aussi brillant que toi dans mon jury.

A mon directeur de thèse, le Dr PUISSET Florent,

Merci Florent, pour ta confiance, ton soutien, ton aide, et ta patience. J'ai réellement pris plaisir à travailler avec toi, merci pour ton encadrement et tout ce que tu m'as enseigné. Je suis honorée que tu sois le directeur de ma thèse d'exercice.

Thomas, mon Toto,

Autant commencer par le plus difficile, comme lorsqu'on arrache un pansement d'un coup sec pour limiter la douleur.

Tu n'es pas présent aujourd'hui et pourtant ... Tu as traversé avec moi cette épreuve qu'est l'internat, et à ce moment précis qui clôture ces dures années de travail, j'aurai aimé voir encore ton regard se poser sur moi aujourd'hui, et t'entendre me dire « Tu as réussi, bravo ma Lélé, si tu savais comme je suis fière de toi et de ce que tu es devenue ». Elle était là ma plus belle récompense. On n'en était pas loin pourtant, mais la vie en a décidé autrement.

J'ai passé 5 années merveilleuses à tes côtés, rythmées par des moments de joie et de bonheur, par des repas festifs, des vacances, des week-ends en famille, des soirées en tête à tête, mais aussi parfois de moments plus difficiles, qui auront malheureusement eu raison de notre couple, pour des envies d'ailleurs.

Malgré tout, n'oublies jamais que j'ai toujours été fière d'être à tes côtés, et que cette fin douloureuse n'enlèvera pas tous les merveilleux souvenirs que j'ai avec toi.

Tu resteras ma première grande histoire d'amour, celle qui m'a fait grandir, devenir femme, rêver d'une vie d'adulte, d'une maison, d'une famille, d'un foyer. Celui pour qui j'aurai tout donné sans jamais compter. Celui avec qui rien n'était impossible.

Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté, et pour ce que tu m'as aidé à devenir aujourd'hui, cette personne avec la niaque et la soif de vivre. J'ai conscience que je n'aurai jamais réussi à accomplir tout ça sans toi, sans ton soutien, ton sourire, tes rires, tes attentions, ta bienveillance, et ton amour. Alors merci. Cette thèse est aussi un peu la tienne.

Nos chemins et nos choix d'avenir sont maintenant différents, mais la vie continue.

Je te souhaite tout le bonheur du monde, parce que tu le mérites, et je ferai tout ce que je peux pour en faire de même de mon côté.

Cœur, cœur, love – Ta Lélé, ta fierté, ton pari sur l'avenir, ta chouquette d'amour.

Ma famille,

Merci à mes parents de m'avoir apporté une éducation remarquable, des valeurs, et un amour inconditionnel. Je sais que ces longues années d'études n'auraient jamais été possible sans votre soutien. Le gros poussin devient grand.

Merci Pauline, Popo, ma petite sœur, d'avoir persisté même quand je semblai indisponible, et que je ne t'apportai pas toute l'attention que tu mérites. Je suis contente d'avoir retrouvé cette complicité avec toi cette année, on se ressemble bien plus que je ne l'imaginai.

Merci à mes grands-parents, mes plus grands supporters. L'admiration et la fierté que je peux lire dans vos yeux me portent au quotidien. Vous êtes là dans toutes les étapes de ma vie, et vous avez une place toute particulière dans mon cœur. « Quel beau parcours ».

Merci Didier, d'être le tonton qu'on devrait tous avoir dans sa vie, débordant de gentillesse, de bienveillance, toujours disponible pour tes « petites » nièces, aux petits soins avec les grands-parents, tu es le point de soudure sans faille dans notre famille.

Merci Pascal, Sandrine, Eva, Agathe, pour votre soutien.

Benou, Loulou, Bibi, Pilou,

Je n'ai pas les mots pour vous dire à quel point vous êtes des amis en or. Vous avez toujours été là, dans les bons comme dans les mauvais moments. Vous êtes des amis sincères et fidèles, ceux qui deviennent la famille que l'on choisit, des piliers de vie. Ceux sur qui on peut toujours compter. Merci d'avoir croisé mon chemin et de ne jamais l'avoir quitté depuis, vous êtes d'un soutien sans faille, et j'espère vous apporter ne serait-ce que le quart de ce que vous m'apportez au quotidien.

Jules, mon Bibou,

Je suis tellement fière d'être ta tatie Lélé. Tu vas grandir, entouré de personnes qui t'aiment à la folie, et j'en fais partie. Tu pourras toujours compter sur moi, quoi qu'il arrive dans la vie. En pointant le bout de ton joli petit nez dans ce monde l'année dernière, tu as déclenché une vague d'amour en moi que je ne connaissais pas, et à chacun de tes sourires, elle grandit encore plus. Je t'aime jusqu'à l'infini.

Margaux et Manon,

Mes amies de toujours, avec qui j'ai évolué, grandi, depuis le collège et encore aujourd'hui. Merci pour tout ce qui fait qu'on est encore proche aujourd'hui malgré la distance et les pauses café/potins de plus en plus rares. Vous me manquez dans mon quotidien mais je sais que l'on pourra toujours compter les unes sur les autres.

Marie et Lola,

Je nous revois, sur le toit de la « salle verte », en train de se poser mutuellement des questions pour réviser le concours. Et on l'a fait, on l'a eu, on a survécu à l'internat, et on passe nos thèses toutes les trois cette année. Trop fière. Vous me manquez fort.

Mes Oncopotes,

Ce premier semestre, ma première bande de co-internes. Même dans mes rêves les plus fous je n'avais pas imaginé mieux, c'était impossible. Sam, Souf, Lulu, Marie Dudu, Juju, Marie C, Flo, RGJ, JBD, Aude, vous étiez le début de mon aventure d'interne, c'était compliqué, mais qu'est-ce que j'étais bien entourée ! Vous m'avez tous apporté pendant ce long semestre (COVID oblige), quelque chose de spécial, que je garderai en moi pour toujours. Merci d'avoir été là, et de nous avoir transmis à nous, les petits nouveaux, tout ce que vous pouviez et tout ce que vous saviez.

Ma team Logi,

Bérénice, Mathilde, Marianne, on s'est rencontrées à Logipharma et on ne s'est jamais quittées depuis. Une vraie amitié à laquelle je tiens énormément. Bérénice et Mathilde, vous étiez notre bouffée d'air frais, et vos sourires étaient la meilleure arme contre la charge de travail qu'on abattait. Nos petits rendez-vous réguliers toutes les quatre sont vraiment des moments chers à mon cœur. Quand est ce qu'on remet ça d'ailleurs ?

La promo des CREX,

On se sera soutenu jusqu'au bout, face à cette réforme qui nous en a fait voir des vertes et des pas mures à chaque semestre ! Contentée d'avoir fait partie de cette promo de fou, avec tous ces profils différents qui font la richesse de ce cru d'internes 2019-2022 ! J'ai trouvé des amis que je garderai pour la vie : ma best team d'amuseurs Samou et Souf, mon petit Mamazire, Soso l'excédée, Cyrielle le jour Le Gonz la nuit, Lulu du loft de l'UPCO de l'Oncopole mais aussi de la pharmacie de Purpan de l'ILM.

Tous mes co-internes,

Mes remerciements pourraient durer une éternité si je continuais à faire stage après stage, alors je tiens à vous remercier tous pour ce que vous m'avez apporté, dans chacun de ces semestres partagés : Samou, Souf, Lulu, Juju, Marie Dudu, Flo, RGJ, JBD, Marie C, Aude, Mamazire, Popo Puyo, Roxanne, Soso, Cyrielle, Caly, Lucile, Sylvain, Claudia, Sammy, Audrey, Dalil, Sami, Sophie, Emilie, Lucie, Anna, Léa, Gaël.

Sam et Marianne,

Une attention toute particulière pour vous, mes binômes de toujours, mes amies. On rencontre beaucoup de monde pendant ces années, et je ne pensais pas rencontrer deux si belles personnes. Je vous porte très fort dans mon cœur, mes minimois d'amour. Vous m'avez soutenue autant dans le travail que dans ma vie perso, quand tout allait bien et quand tout allait au plus mal. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ça. Il y a des personnes qu'on rencontre, et on se demande « mais comment j'ai fait pour vivre sans les avoir dans ma vie avant ? », voilà ce qui me vient quand je pense à vous. Merci d'être toujours là Samou et Mamazire ♥

A tous les pharmaciens avec qui j'ai eu le plaisir de travailler,

Céline, Florent, Sophie, Fanny, Gilles, Marie, Nadège, Dorothee, Justine, Marie Claire, Lise, Julien, Alix, Sylvie, vous avez été des chefs extraordinaires, qui m'ont énormément appris, et j'ai trouvé en chacun de vous quelque chose qui m'a fait rêver de devenir le professionnel de santé que je serai demain. Vous êtes non seulement de formidables pharmaciens, mais aussi des personnes disponibles, accessibles, gentilles, et bienveillantes. Merci d'avoir tous contribués à mes semestres d'internat, d'avoir pris le temps de m'enseigner ce que vous savez, et j'espère que je serai un parfait combo de vous tous pour mes futurs internes.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	12
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX.....	14
PARTIE I : Temozolomide	16
I. Molécule et mécanisme d'action	16
II. Méthylation du promoteur MGMT	17
III. Efficacité clinique	18
1) Essais cliniques de phase I	18
2) Essais cliniques de phase II	19
3) Essais cliniques de phase III	20
IV. Place du temozolomide dans la stratégie thérapeutique	21
1) Indication	21
2) Posologie.....	22
V. Effets indésirables du temozolomide	24
1) Effets indésirables non hématologiques	24
a) Fatigue	24
b) Nausées et vomissements	25
c) Constipation	25
2) Effets indésirables hématologiques	26
a) Lymphopénie	26
b) Thrombopénie.....	27
VI. Optimisation posologie	28
1) Adaptation des doses <i>a priori</i>	28
a) Profil pharmacocinétique du temozolomide	28
b) Interactions médicamenteuses	29
c) Adaptation posologie <i>a priori</i> du temozolomide	29
2) Adaptation des doses <i>a posteriori</i>	29
a) Suivi thérapeutique pharmacologique	29
b) Toxicité	30
c) Adaptation posologique <i>a posteriori</i> du temozolomide.....	31
3) Optimisation posologique du temozolomide	32
VII. Études sur l'hématotoxicité du temozolomide	33

PARTIE II : Étude rétrospective monocentrique	41
I. Introduction	41
II. Patients et méthodes	43
1) Critères d'inclusion et d'exclusion.....	43
2) Patients	43
3) Données recueillies	44
4) Critères d'évaluation.....	45
5) Analyse statistique.....	45
a) Statistiques descriptives	45
b) Statistiques analytiques	45
6) Modèle de risque	46
III. Résultats.....	48
1) Population de l'étude n°1.....	48
a) Population et caractéristiques	48
b) Données de toxicité	49
c) Analyse de facteurs prédictifs de toxicité hématologique.....	51
2) Population de l'étude n°2.....	52
a) Population et caractéristiques	52
b) Données de toxicité et de survie	54
c) Analyse de facteurs prédictifs de toxicité hématologique.....	55
3) Population regroupée de l'étude n°1 et n°2	56
a) Population et caractéristiques	56
b) Données de toxicité	57
c) Analyse de facteurs prédictifs de toxicité hématologique.....	58
4) Modèle de risque	61
IV. Discussion	63
V. Conclusion	67
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	68
SERMENT DE GALIEN.....	74

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ASMR : Amélioration du service médical rendu
AUC : Area Under the Curve ou Aire sous la courbe
Cmax : Concentration plasmatique maximale
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFG : Débit de filtration glomérulaire
FN : Faux négatifs
FP : Faux positifs
Gy : Gray
HAS : Haute Autorité de Santé
IC 95% : Intervalle de confiance à 95%
IMC : Indice de masse corporelle
IRC : Insuffisance rénale chronique
IUCT : Institut Universitaire du Cancer de Toulouse
mg : Milligrammes
MGMT : O6-méthylguanine-DNA methyltransferase
MTIC : 3-méthyl-(triazén-1-yl)imidazole-4-carboxamide
NFS : Numération de la formule sanguine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PUI : Pharmacie à usage intérieur
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
SC : Surface corporelle
Se : Sensibilité
SMR : Service médical rendu
Sp : Spécificité
STP : Suivi thérapeutique pharmacologique
VN : Vrais négatifs
VP : Vrais positifs
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 : Transformation du temozolomide en son composé actif le MTIC (6)	16
Figure n°2 : Survie globale des patients traités pour glioblastome en fonction du statut MGMT méthylé ou non méthylé (7)	17
Figure n°3 : Survie globale des patients traités pour glioblastome par radiothérapie seule, ou par radiothérapie associée au temozolomide(16)	20
Figure n°4 : Courbe de survie sans thrombopénie chez la population regroupée de patients de l'étude n°1 et l'étude n°2	58
Figure n°5 : Courbe de survie sans thrombopénie chez la population regroupée de patients de l'étude n°1 et l'étude n°2 selon la fonction rénale des patients	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n°1 : Interruption temporaire ou arrêt du traitement par temozolomide pendant la phase concomitante par radiothérapie et temozolomide (28)	22
Tableau n°2 : Niveaux de dose de temozolomide pour le traitement en phase adjuvante (monothérapie) (28).....	23
Tableau n°3 : Diminution de dose ou arrêt du temozolomide pendant le traitement en phase adjuvante (monothérapie) (28).....	23
Tableau n°4 : Incidence de l'hématotoxicité chez les patients traités par temozolomide(15,25,26,33,34,36,41–43,55,56)	35
Tableau n°5 : Caractéristiques des patients de l'étude n°1 à l'initiation du traitement par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide	48
Tableau n°6 : Caractéristiques des patients regroupés de l'étude n°1 à l'initiation du temozolomide, selon l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente	50
Tableau n°7 : Analyse par régression logistique de l'apparition d'une thrombopénie en fonction des caractéristiques des patients de l'étude n°1	51
Tableau n°8 : Caractéristiques des patients de l'étude n°2 à l'initiation du traitement par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide	53
Tableau n°9 : Caractéristiques des patients regroupés de l'étude n°2 à l'initiation du temozolomide, selon l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente	54
Tableau n°10 : Analyse par régression logistique de l'apparition d'une thrombopénie en fonction des caractéristiques des patients de l'étude n°2	55
Tableau n°11 : Caractéristiques des patients regroupés (étude n°1 et n°2) à l'initiation du traitement par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide.....	56
Tableau n°12 : Caractéristiques des patients regroupés (études n°1 et 2) à l'initiation du temozolomide, selon l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente ...	57
Tableau n°13 : Analyse par régression logistique de l'apparition d'une thrombopénie en fonction des caractéristiques des patients regroupés de l'étude n°1 et l'étude n°2	58

Tableau n°14 : Analyse de régression logistique par modèle de COX sur la population regroupée des études n°1 et n°2.....	59
Tableau n°15 : Modèle de risque : variables et score de risque associé	61
Tableau n°16 : Score de risque de la population de patients regroupée de l'étude n°1 et de l'étude n°2.....	61
Tableau n°17 : Catégories de risque de développement d'une thrombopénie cliniquement pertinente sous temozolomide	62
Tableau n°18 : Tableau de contingence du modèle de risque.....	62

PARTIE I : Temozolomide

I. Molécule et mécanisme d'action

Le temozolomide est un agent alkylant de la famille des imidazotétrazines, un dérivé triazène, dont la dénomination chimique est le 3-méthyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazol[5,1-d][1,2,3,5]tétrazine-8-carboxamide. C'est un dérivé du mitozolomide ayant montré une action antitumorale dans les tumeurs murines (1) et tumeurs humaines greffées sur la souris (2), par action de son composé actif le MTIC (3-méthyl-(triazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide) qui alkyle l'acide désoxyribonucléique (ADN) (3).

Le temozolomide est une prodrogue hydrolysée de manière spontanée à pH physiologique pour former la molécule active, le MTIC (4), sans intervention d'enzymes hépatiques. Le MTIC est rapidement hydrolysé à son tour en ion méthyldiazonium à l'origine d'une méthylation de la molécule d'ADN, entraînant la formation d'un composé inactif éliminé par voie rénale (5) : la 5-aminoimidazole-4-carboxamide. C'est l'ion méthyldiazonium qui est responsable de la cytotoxicité du temozolomide par méthylation de la position O6 de la guanine conduisant à la formation de O6-méthylguanine dans la molécule d'ADN et à l'alkylation à la position N7. Ces transformations chimiques de la molécule d'ADN entraînent la formation de liaisons entre les brins d'ADN adjacents et donc la mort cellulaire par apoptose (6). Le schéma d'hydrolyse du temozolomide en métabolite actif est illustré en Figure n°1.

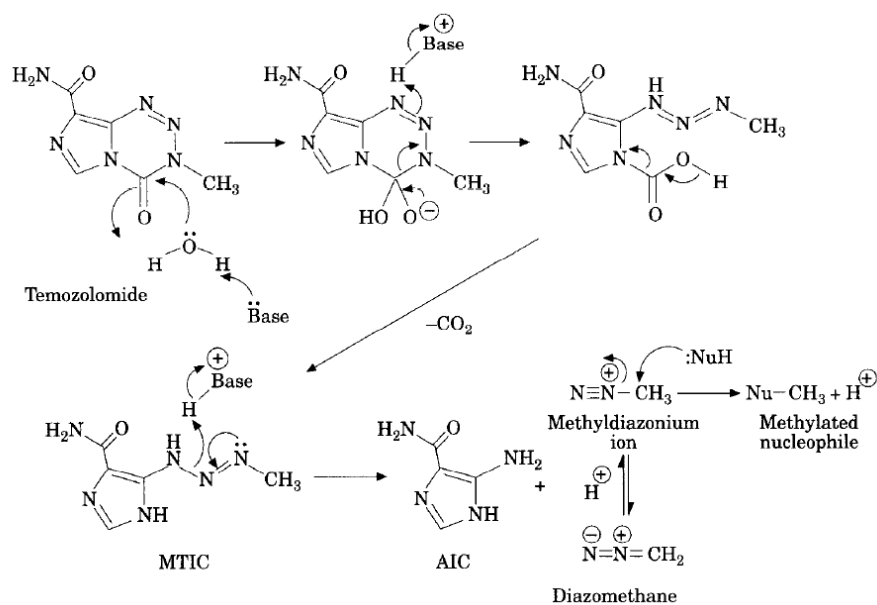


Figure n°1 : Transformation du temozolomide en son composé actif le MTIC (6)

II. Méthylation du promoteur MGMT

L'action cytotoxique du temozolomide est liée à la formation de O6-méthylguanine dans la molécule d'ADN et à l'alkylation à la position N7, par méthylation de la position O6 de la guanine induite par l'ion méthyldiazonium.

Des systèmes de réparation de l'ADN existe, comme le MGMT (O6-méthylguanine-DNA methyltransferase) avec de grandes variations du niveau d'expression. Le gène MGMT est localisé sur le chromosome 10q26 et code une protéine de réparation de l'ADN qui élimine les groupes alkyles de la position O6 de la guanine, un site important d'alkylation de l'ADN, réparant ainsi l'ADN endommagé (7).

Ce système est régulé par méthylation du promoteur : l'inactivation épigénétique du gène MGMT par hyper-méthylation du promoteur est associé à une perte d'expression de MGMT et à la diminution de son activité de réparation de l'ADN.

Au cours de l'oncogenèse, l'inactivation de MGMT par hyper-méthylation de son promoteur est une étape importante dans de nombreux cancers (8), puisque la réparation de l'ADN endommagé par le MGMT contrecarre l'effet des cytotoxiques sur les cellules tumorales, majorant le risque de résistance au traitement (9).

Il a été observé que la perte d'expression de la protéine MGMT était un facteur favorisant la survie globale des patients atteints de glioblastome traités par temozolomide (10). La méthylation du promoteur du gène MGMT est retrouvée dans environ 45 % des glioblastomes. Chez les patients présentant un glioblastome avec MGMT méthylé, le bénéfice de la radio-chimiothérapie par rapport à la radiothérapie seule était clairement plus important en terme de survie globale (7) (Figure n°2).

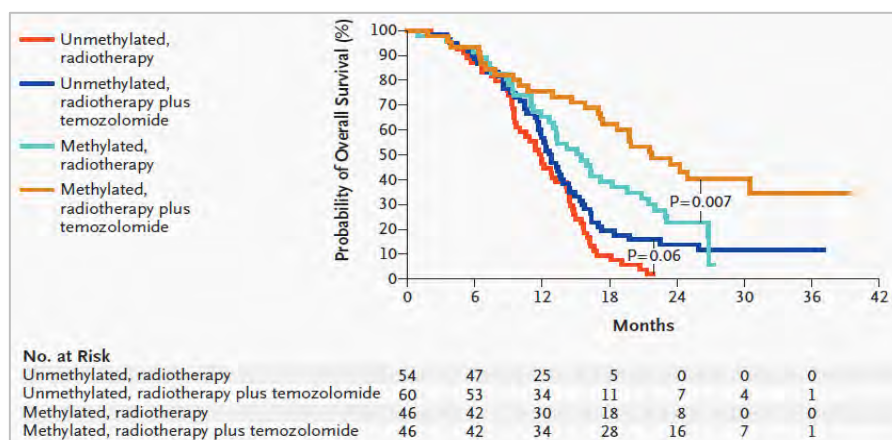


Figure n°2 : Survie globale des patients traités pour glioblastome en fonction du statut MGMT méthylé ou non méthylé (7)

III. Efficacité clinique

Dans la prise en charge des gliomes malins, l'intérêt d'une résection chirurgicale a été longtemps débattu en l'absence d'études prospectives randomisées, difficiles à réaliser en raison pour des raisons éthiques. Cependant des études rétrospectives confortent l'intérêt de l'exérèse par rapport à la biopsie (11–16).

Pendant de nombreuses années, la radiothérapie post-opératoire était le traitement standard des glioblastomes nouvellement diagnostiqués, avec des résultats significatifs sur l'augmentation de la survie des patients (17,18). Pourtant le pronostic vital de ces patients restait sombre, il était donc nécessaire de trouver des thérapeutiques plus efficaces pour améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

Une difficulté majeure dans la mise en œuvre de la radiothérapie est que les tissus sains sont également sensibles à la destruction par rayonnement, le traitement est donc souvent limité par la tolérance des tissus sains à la radiation (19). Ainsi, les méthodes qui sensibilisent les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains pourraient potentiellement conduire à un plus grand succès de la radiothérapie.

Certaines études ont montré les propriétés radio-sensibilisantes du temozolomide *in vitro* (20) et *in vivo* (21), qui ont mené d'autres scientifiques à s'intéresser à cette molécule pour la prise en charge des glioblastomes. En effet, le temozolomide entraîne un arrêt des cellules de gliome en phase G2/M, stade auquel les cellules sont le plus radiosensibles (22), permettant un effet additif et synergique par potentialisation de la radiothérapie sur les cellules sensibilisées par la chimiothérapie au temozolomide.

1) Essais cliniques de phase I

Le temozolomide a été testé pour la première fois sur la souris en 1987 par Stevens et son équipe, permettant de montrer une activité antitumorale de cette molécule, avec un bon profil pharmacocinétique et une bonne biodisponibilité (23).

Par la suite, un essai clinique de phase I a été mené par Newland et al. (24) sur différentes posologies de temozolomide, administrées à des patients atteints de cancers avancés réfractaires aux formes standard de thérapie. Cette étude a permis de mettre en évidence une bonne distribution dans le système nerveux central du temozolomide avec passage de la barrière hémato-encéphalique, une bonne pénétration de la molécule au sein du tissu tumoral et une activité antitumorale sur différents types de tumeurs, dont les gliomes de haut grade.

La notion d'activité anticancéreuse dépendante du schéma d'administration est mise en évidence avec un meilleur taux de réponse au traitement lorsque l'administration de temozolomide est réalisée sur 5 jours toutes les 4 semaines, plutôt que lors de l'administration d'une dose totale équivalente en une fois toutes les 4 semaines.

L'étude Newland et al. (24) montre déjà que la toxicité dose-limitante du temozolomide est la toxicité hématologique, avec une notion de toxicité cumulative. Toutefois, la myélosuppression est considérée acceptable lors de l'administration de doses allant jusqu'à 1000 mg/m² réparties sur 5 jours.

2) Essais cliniques de phase II

En 2002, Stupp et al. (25) ont publié les premiers résultats de leur essai pilote de phase II avec deux phases d'administration du temozolomide : une radio-chimiothérapie concomitante par temozolomide oral du fait des propriétés radio-sensibilisantes du temozolomide (21), suivie d'une chimiothérapie adjuvante par temozolomide oral, chez les patients atteints de glioblastome, pour en évaluer la sécurité, la tolérance, et l'efficacité. Des patients adultes, âgés de 70 ans ou moins, atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqué, recevaient après chirurgie ou biopsie, une radio-chimiothérapie concomitante associant une irradiation à la dose de 60 Gy en fraction de 2 Gy sur 30 jours à une chimiothérapie par temozolomide à la dose de 75 mg/m² pris quotidiennement 5 jours par semaine pendant 6 semaines, suivi d'une chimiothérapie adjuvante par temozolomide à la dose standard de 150 mg/m² à la première cure, puis 200 mg/m² en cas de bonne tolérance, 5 jours tous les 28 jours pour une durée totale de 6 cycles. Ce protocole a permis d'obtenir une survie médiane de 16 mois, et les taux de survie à 1 et 2 ans étaient de 58% et 31%, respectivement.

Encore une fois, la toxicité dose-limitante dans cette étude est l'hématotoxicité, qui avait déjà été prouvée à la posologie adjuvante dans l'étude de Newland et al. (24) et qui est désormais démontrée dans cette étude lors de la phase de radio-chimiothérapie concomitante par temozolomide, en particulier en ce qui concerne la thrombopénie et la lymphopénie.

En 2005, Athanassiou et al. (26) ont également publié les résultats d'un essai randomisé de phase II comparant l'efficacité de la radiothérapie seule à la radio-chimiothérapie concomitante par temozolomide suivie de temozolomide adjuvant chez des patients atteints de glioblastome.

Cette étude a permis de montrer des résultats significatifs allant dans le même sens que l'étude de Stupp et al. (25) avec une survie sans progression à 1 an de 36,6% contre 7,7% en radiothérapie seule, un taux de survie à 1 an de 56,3% contre 15,7% en radiothérapie seule, et une médiane de survie globale de 13,4 mois contre 7,7 mois en radiothérapie seule.

3) Essais cliniques de phase III

Devant ces résultats encourageants, un essai clinique de phase III randomisé, multicentrique et international a été réalisé (15,16) sur 573 patients, comparant la radiothérapie focale standard seule (groupe contrôle) à la radio-chimiothérapie concomitante par temozolomide (5 jours par semaine pendant 6 semaines, 75 mg/m² de temozolomide associé à une radiation de 2 Gy pour un total de 60 Gy) suivie d'un traitement adjuvant par temozolomide (5 jours tous les 28 jours, avec premier cycle à 150 mg/m², puis 5 cycles à 200 mg/m²).

Cette étude a confirmé le bénéfice du temozolomide concomitant à la radiothérapie puis en adjuvant dans le traitement du glioblastome, comparativement à la radiothérapie seule. La survie médiane était de 14,6 mois dans le groupe temozolomide contre 12,1 mois dans le groupe radiothérapie seule, et le taux de survie à 2 ans était de 26,5% contre 10,4%. La médiane de survie sans progression était améliorée à 6,9 mois contre 5 mois dans le groupe radiothérapie seule (15). Les résultats de suivi à long termes confirmaient le bénéfice du temozolomide en terme de survie globale, comme en terme de survie sans progression, avec un hazard ratio à 0,63 [IC95% : 0,53-0,75] (Figure n°3) et 0,56 [0,47-0,66] respectivement (16).

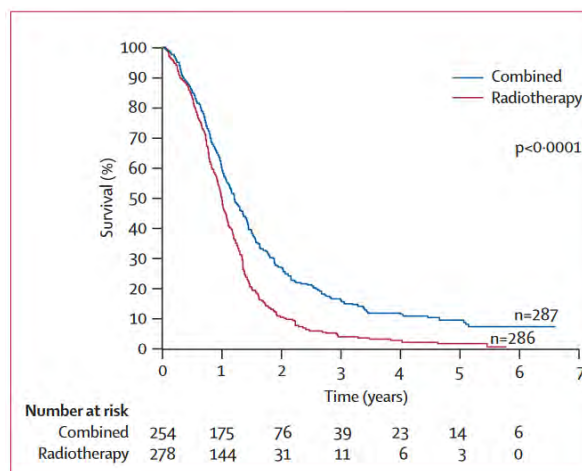


Figure n°3 : Survie globale des patients traités pour glioblastome par radiothérapie seule, ou par radiothérapie associée au temozolomide(16)

IV. Place du temozolomide dans la stratégie thérapeutique

1) Indication

Le temozolomide obtient l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 26 janvier 1999 dans l'indication « glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association à la radiothérapie » puis une extension de l'indication avec rectificatif de l'AMM le 3 juin 2005 pour « glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association à la radiothérapie puis en traitement en monothérapie », suite à l'essai clinique de phase III randomisé, multicentrique, international, publié par Stupp et al. (15,16).

La commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié le 31 mai 2006 un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication, avec un service médical rendu (SMR) considéré important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) modérée de niveau III (27), en se basant également sur les résultats de l'essai clinique de phase III cité ci-dessus (15,16).

Le temozolomide est un médicament soumis à prescription médicale restreinte, il doit uniquement être prescrit par des médecins qui ont l'expérience du traitement oncologique des tumeurs cérébrales. Ce médicament est inscrit sur la liste des spécialités autorisées à la rétrocession, il est disponible uniquement en pharmacie hospitalière.

Le traitement de première ligne du glioblastome est actuellement défini par le protocole STUPP avec : résection chirurgicale optimale, lorsque cela est possible, puis radio-chimiothérapie concomitante par temozolomide oral suivi d'une chimiothérapie orale adjuvante par temozolomide.

2) Posologie

Dans la prise en charge des glioblastomes multiformes nouvellement diagnostiqués, deux phases de traitement par temozolomide sont recommandées (28).

- Phase de radio-chimiothérapie concomitante par temozolomide :

Le temozolomide est administré par voie orale à une dose de 75 mg/m² quotidiennement pendant 42 jours, en association à la radiothérapie focale (60 Gy administrés en 30 fractions). Aucune réduction de dose n'est recommandée, mais le report ou l'interruption de l'administration du temozolomide doit être décidé de manière hebdomadaire selon des critères de toxicité hématologique et non hématologique.

L'administration de temozolomide peut être prolongée au-delà de la période concomitante de 42 jours (jusqu'à 49 jours) si toutes les conditions suivantes sont satisfaites :

- Taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) en valeur absolue $\geq 1,5$ G/L
- Taux de plaquettes ≥ 100 G/L
- Toxicité non hématologique selon la classification *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) du *National Cancer Institute Common* (29), \leq Grade 1 (excepté pour alopecie, nausées et vomissements)

Pendant le traitement, une numération de la formule sanguine (NFS) complète doit être effectuée chaque semaine. L'administration de temozolomide doit être interrompue temporairement ou arrêtée définitivement pendant la phase concomitante selon les critères de toxicité hématologique et non hématologique tels que décrits dans le Tableau n°1.

Toxicité	Interruption temporaire du TMZ ^a	Arrêt définitif du TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	$\geq 0,5$ et $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Taux de plaquettes	≥ 10 et $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'alopecie, les nausées, les vomissements)	Grade 2 CTC	Grade 3 ou 4 CTC
a : Le traitement concomitant avec TMZ peut être repris lorsque toutes les conditions suivantes sont rencontrées : taux de neutrophiles en valeur absolue $\geq 1,5 \times 10^9/l$; taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicité non hématologique CTC \leq Grade 1 (excepté pour l'alopecie, les nausées, les vomissements).		

Tableau n°1 : Interruption temporaire ou arrêt du traitement par temozolomide pendant la phase concomitante par radiothérapie et temozolomide (28)

- Phase adjuvante par temozolomide :

Quatre semaines après la fin de la phase de radio-chimiothérapie concomitante, le temozolomide est administré jusqu'à 6 cycles de traitement en monothérapie. La dose pendant le cycle 1 (monothérapie) est de 150 mg/m² une fois par jour pendant 5 jours suivi de 23 jours sans traitement. Au début du cycle 2, la dose est augmentée à 200 mg/m² si toutes les conditions suivantes sont satisfaites :

- Toxicité non hématologique CTCAE pour le cycle 1 de Grade ≤ 2 (excepté pour alopecie, nausées et vomissements)
- Taux de PNN en valeur absolue ≥ 1,5 G/L
- Taux de plaquettes ≥ 100 G/L

Si la dose n'est pas augmentée au cycle 2, l'augmentation ne doit pas être effectuée aux cycles suivants. Une fois augmentée, la dose demeure à 200 mg/m² par jour pour les 5 premiers jours de chaque cycle suivant à moins qu'une toxicité apparaisse. Les diminutions de dose et les arrêts pendant la phase de monothérapie doivent être effectués selon le Tableau n°2 et le Tableau n°3.

Pendant le traitement, une NFS complète doit être effectuée au 22^{ème} jour (21 jours après la première dose de temozolomide). La dose doit être réduite ou l'administration interrompue selon le Tableau n°3.

Niveau de dose	Dose de TMZ (mg/m ² /jour)	Remarques
- 1	100	Diminution pour toxicité antérieure
0	150	Dose pendant le cycle 1
1	200	Dose pendant les cycles 2 à 6 en l'absence de toxicité

Tableau n°2 : Niveaux de dose de temozolomide pour le traitement en phase adjuvante (monothérapie) (28)

Toxicité	Diminution de TMZ d'un niveau de dose ^a	Arrêt de TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Voir annotation b
Taux de plaquettes	< 50 x 10 ⁹ /l	Voir annotation b
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'alopecie, les nausées, les vomissements)	Grade 3 CTC	Grade 4 ^b CTC

a : les niveaux de dose de TMZ sont listés dans le Tableau 2.
b : le TMZ doit être arrêté si :

- le niveau de posologie-1 (100 mg/m²) provoque toujours une toxicité inacceptable
- la même toxicité non hématologique Grade 3 (excepté pour l'alopecie, les nausées, les vomissements) se reproduit après réduction de dose.

Tableau n°3 : Diminution de dose ou arrêt du temozolomide pendant le traitement en phase adjuvante (monothérapie) (28)

La posologie du temozolomide est calculée chez les patients en mg/m^2 , en fonction de la surface corporelle du patient, puisqu'il a été prouvé que la clairance au temozolomide est liée à la surface corporelle (SC) du patient (30). Pour les patients dont la SC est supérieure à 2 m^2 , celle-ci est plafonnée à 2 m^2 (*capping*) pour le calcul de la dose de temozolomide (31,32). Cette pratique empirique a été développée pour calculer la dose de chimiothérapie appropriée chez les personnes présentant un surpoids pour limiter le risque de toxicité excessive avec une dose administrée trop importante. La dose maximale de temozolomide en phase de radio-chimiothérapie concomitante est donc de 150 mg par prise, puis en phase adjuvante de 300 mg par prise au cycle 1 et 400 mg par prise pour les cycles suivants.

V. Effets indésirables du temozolomide

L'ensemble des études cliniques réalisées ont permis de mettre en évidence les différentes toxicités de cette chimiothérapie orale, et d'affiner le suivi thérapeutique et les co-médications associées dans la prise en charge des glioblastomes pour améliorer la tolérance du traitement.

Ces toxicités ont également permis de déterminer la dose maximale tolérable.

1) Effets indésirables non hématologiques

Chez les patients traités par temozolomide dans les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées, vomissements, constipation, anorexie, céphalées, fatigue, convulsions et rash.

a) Fatigue

L'effet indésirable général du temozolomide le plus fréquemment retrouvé est la fatigue qui a été décrit dans l'essai clinique de phase III de Stupp et al. (15,16) chez 33% des patients traités par temozolomide tous grades confondus, et une fatigue modérée à sévère (grade 2 et 3) avait été retrouvée chez 13% des patients de l'essai clinique de phase II (25). L'incidence de cet effet indésirable est variable selon les études, avec une fatigue modérée de grade 2 retrouvée chez 18,2% des patients dans étude de Kesari et al. (33), une fatigue bénigne à modérée (grade 1 et 2) retrouvée chez 48% des patients dans l'étude de Panet-Raymond et al. (34), et une fatigue chez 61% des patients tous grades confondus dont 7% des patients avec une fatigue sévère de grade 3 dans l'étude de Cohen et al. (35).

b) Nausées et vomissements

Dans les essais cliniques, les nausées (43 %) et les vomissements (36 %) étaient généralement de grade 1 ou 2 et disparaissaient spontanément, ou étaient rapidement contrôlés par un traitement antiémétique standard. L'incidence des nausées et vomissements sévères était de 4 %. Dès la phase II des essais cliniques (25), les nausées et vomissements étaient retrouvés chez 11,3% des patients, avec une prophylaxie antiémétique nécessaire pour 39% des patients en cours de traitement par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide.

La suite des études a confirmé l'incidence importante des nausées et vomissements induits par le temozolomide, avec des incidences variables : 44,3% des patients souffrant de nausées et 37% de vomissement dans l'étude de Bae SH et al. (36), 49% de nausées et 29% de vomissements dans l'étude de Cohen et al. (35), et 22,9% de nausées et 17,1% de vomissements dans l'étude de Panet-Raymond et al. (34).

Une prophylaxie antiémétique est désormais systématiquement instaurée avec le traitement par temozolomide, très majoritairement avec l'ondansétron, puisqu'il a été prouvé dans les essais cliniques de phase II l'absence d'interaction médicamenteuse avec le temozolomide, et l'absence de modification de la clairance du temozolomide (25). L'administration de l'ondansétron se fait classiquement une heure avant la prise du temozolomide, délai nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales de l'ondansétron et son effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine, impliquée dans les phénomènes de réflexe émétique.

c) Constipation

La constipation est un effet indésirable qui a été décrit dans les essais de phase II (26) avec une incidence de 3,5% des patients traités par temozolomide. D'autres études sur le profil de toxicité du temozolomide ont décrit cette constipation, avec 4,3% des patients dans l'étude de Bae SH et al. (36), et jusqu'à 22% des patients dans l'étude de Cohen et al. (35).

La constipation est aussi un effet indésirable retrouvé de manière fréquente chez les patients traités par ondansétron (37), dont l'association en prophylaxie antiémétique avec le temozolomide peut majorer l'apparition de cet effet indésirable.

Cette complication est souvent contrôlée par des mesures hygiéno-diététiques et lorsque cela est insuffisant par la prise de laxatif comme le macrogol. Ce dernier doit être pris à distance du temozolomide pour limiter le risque d'interaction médicamenteuse à l'origine d'une diminution de l'absorption du temozolomide : il est généralement recommandé d'attendre un délai d'au moins 2 heures après la prise du laxatif pour l'administration d'autres thérapeutiques.

2) Effets indésirables hématologiques

a) Lymphopénie

Dans l'essai clinique de phase III de Stupp et al. (15), la toxicité du schéma posologique (75 mg/m² de temozolomide en radio-chimiothérapie adjuvante, puis temozolomide adjuvant à 150 mg/m² au premier cycle et à 200 mg/m² les cycles suivants) était acceptable, avec toutefois un taux élevé de 79% de lymphopénies sévères durant la phase continue d'administration. Cette immunosuppression sévère soutenue prédispose aux infections opportunistes graves avec augmentation potentielle de la morbidité et de la mortalité (38).

Une étude de Grossman et al. (39) a d'ailleurs montré une corrélation inverse directe entre le taux de lymphocytes et la survie des patients traités pour un glioblastome pendant la phase de radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide.

La survenue, lors de l'essai clinique de phase II (25), de deux cas de pneumopathie à *Pneumocystis* (3,1% des patients) a conduit secondairement à l'instauration d'un traitement préventif systématique. C'est pour cette raison que dans l'essai clinique de phase III (16), le groupe de patients recevant du temozolomide a également reçu une prophylaxie anti-infectieuse par cotrimoxazole par voie orale 3 fois par semaine, ou par pentamidine inhalé 1 fois par mois (40). Seulement un cas de pneumopathie à *Pneumocystis* (0,2% des patients) a été rapporté dans le groupe traité par temozolomide.

Cette prophylaxie anti-infectieuse est requise pour tous les patients recevant du temozolomide de manière concomitante à la radiothérapie pour les 42 jours de traitement (avec un maximum de 49 jours) quel que soit le taux de lymphocytes, puisqu'il a été prouvé que cette lymphopénie, et donc le risque d'infections opportunistes, était majorée pendant cette phase d'administration quotidienne du temozolomide (39).

Pendant le traitement par temozolomide, des réactivations d'infections (telles que l'hépatite B virale et les infections à cytomégalovirus) ont également été observées.

b) Thrombopénie

La thrombopénie est une toxicité fréquente de la chimiothérapie par temozolomide et a est à la source de la limitation de dose, il s'agit d'une toxicité dose-limitante. Dans l'essai clinique de phase III (15,16), 12% des patients de l'étude ont développé une thrombopénie de grade ≥ 3 .

Selon les études, l'incidence de cette thrombopénie est variable, allant de 15,9% de thrombopénie tous grades confondus dans l'étude de Kesari et al. (33), à 12% dans l'étude de Gupta et al. (41) et à 3% dans l'étude de Panet-Raymond et al. (34).

L'incidence des thrombopénies sévères de grade ≥ 3 est très variable selon les études avec 6% des patients dans l'étude de phase II de Stupp et al. (25), 7% des patients dans l'étude de Clarke et al. (42), 5% des patients dans l'étude d'Athanassiou et al. (26), 2,3% des patients dans l'étude de Bae SH et al. (36), et jusqu'à 12% dans l'étude de phase III de Stupp et al. (15), et 19% dans l'étude de Gerber et al. (43).

Cette toxicité imprévisible nécessite la mise en place d'une surveillance rapprochée du taux de plaquettes chez les patients en cours de traitement par temozolomide, afin d'appréhender la tolérance plaquettaire du traitement. Cette surveillance consiste en une NFS réalisée toutes les semaines en phase de radio-chimiothérapie concomitante, ainsi qu'à chaque cure en phase adjuvante, afin d'évaluer la tolérance du traitement.

Chaque bilan sanguin réalisé permettra la prise de décision sur la suite du traitement : selon le taux de plaquettes retrouvé, le prescripteur pourra décider d'une poursuite du traitement, d'une concession de dose ou temporelle du traitement, voire même l'arrêt définitif du traitement.

Le risque majeur de cette thrombopénie est le risque hémorragique pouvant aller jusqu'au décès du patient (43). Lorsque les thrombopénies sont sévères, l'arrêt du traitement par temozolomide est nécessaire, et une transfusion plaquettaire peut être mise en place pour limiter le risque hémorragique grave.

VI. Optimisation posologie

1) Adaptation des doses *a priori*

a) Profil pharmacocinétique du temozolomide

Après une administration orale, le temozolomide est rapidement absorbé, avec un pic plasmatique survenant après environ 30 minutes à 90 minutes (24), une biodisponibilité proche des 100%, et peu de variations interindividuelles (44). La prise concomitante à une alimentation a un effet sur l'absorption du temozolomide avec une réduction de l'aire sous la courbe (ou Area Under the Curve, AUC) estimée à 9,1% et de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ 33% (45). L'administration du temozolomide est donc recommandée à distance d'au moins 1h de toute prise alimentaire pour ne pas influencer son absorption, il est même conseillé une prise à jeun le matin avec un grand verre d'eau. L'effet de l'alimentation sur la biodisponibilité reste dans les limites de la bioéquivalence, il serait donc envisageable, sur la base des études d'effet de l'alimentation, de considérer la prise à jeun équivalente à une prise au cours d'un repas. Toutefois, l'impact clinique d'une réduction d'AUC de 9% n'étant pas connu et l'ensemble des essais cliniques ayant été réalisés avec une prise du médicament à jeun, cette modalité d'administration reste la recommandation courante.

La molécule est hydrolysée de manière spontanée à pH physiologique en sa forme active, le MTIC (4). Aucune intervention d'enzymes hépatiques est nécessaire au métabolisme de cette molécule. Il n'existe pas de recommandations sur l'adaptation posologique du temozolomide en cas d'altération de la fonction hépatique.

Le temozolomide est une molécule avec une bonne cinétique de distribution, dans de nombreux tissus, y compris le tissu cérébral (6,23). Il franchit la barrière hémato-encéphalique avec un ratio AUC_{LCR}/AUC_{PLASMA} d'environ 20% selon une étude pharmacocinétique réalisée sur l'homme en 2004 (46).

L'élimination du temozolomide se fait principalement par voie rénale, sous forme de métabolite inactif (5-aminoimidazole-4-carboxamide). Il n'existe pas de recommandations sur l'adaptation posologique du temozolomide en cas d'altération de la fonction rénale.

La pharmacocinétique du temozolomide est linéaire (45) et sa demi-vie plasmatique est d'environ 1,8 heures (5).

b) Interactions médicamenteuses

Le risque d'interaction est essentiellement observé avec les médicaments métabolisés par les cytochromes P450, notamment avec les médicaments administrés par voie orale (47). La co-administration d'un inhibiteur ou inducteur enzymatique peut respectivement augmenter ou diminuer la concentration d'un substrat.

La magnitude de l'interaction d'un inhibiteur ou inducteur enzymatique sur un substrat dépend de (48) :

- La sensibilité du médicament vis-à-vis de l'isoenzyme considérée en d'autres termes, la contribution de l'isoenzyme au métabolisme global du substrat
- La puissance d'inhibition/induction de l'inhibiteur/inducteur enzymatique

c) Adaptation posologie *a priori* du temozolomide

Une étude sur la pharmacocinétique du temozolomide chez différents patients a montré que celle-ci est influencée par la SC et le sexe du patient, mais que la fonction hépatique, la fonction rénale et les co-médications communément utilisées dans ce protocole n'ont pas d'impact sur la cinétique de cette molécule (30).

Comme pour de nombreuses thérapeutiques anti-cancéreuses, la posologie identifiée pour le temozolomide est une dose en fonction de la SC du patient exprimée en mg/m^2 , qui est le seul paramètre pris en compte pour déterminer la dose à administrer chez un patient donné.

De par le profil pharmacocinétique du temozolomide, il n'existe donc pas aujourd'hui d'adaptation posologique *a priori* du traitement, liée à la fonction rénale, la fonction hépatique, ou encore les co-médications du patient. La posologie est uniquement exprimée en fonction de la SC, en mg/m^2 .

2) Adaptation des doses *a posteriori*

a) Suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) repose sur le principe qu'il existe une corrélation entre la concentration sanguine, la concentration au niveau des sites d'action d'un médicament et l'efficacité ou la toxicité. Il a pour objectif d'individualiser la dose ou le schéma posologique d'un médicament, en vue d'optimiser la réponse et minimiser les effets toxiques : il permet d'optimiser le rapport bénéfice/risque.

Le STP est réalisé par dosage résiduel sérique du médicament dans le but d'adapter la dose au prochain cycle, afin que la concentration sérique du médicament se trouve dans la zone cible thérapeutique, entre la zone de toxicité potentielle et la zone d'inefficacité probable (49). Le STP a montré un impact réel sur les adaptations posologiques de plusieurs classes thérapeutiques : comme les antibiotiques, les immunosuppresseurs, ou les antiépileptiques.

Malgré ces éléments en faveur du STP, il reste très peu utilisé dans la pratique courante en cancérologie pour différentes raisons (50):

- Difficulté de définir une cible de concentrations validée (contexte de polychimiothérapies et multitude des schémas d'administration) ;
- Faisabilité avec les cycles de chimiothérapies (en cas d'échappement, la pratique est d'orienter sur une autre chimiothérapie plutôt que de tenter d'optimiser la chimiothérapie en cours) ;
- L'accès simplifié à des outils analytiques ;
- L'aspects réglementaires liés au respect du résumé des caractéristiques du produit ;
- La prise en compte des métabolites actifs souvent instables et formés en intracellulaire (de nombreuses molécules-mères sont des prodrogues).

b) Toxicité

La surveillance de l'apparition d'une toxicité induite par les médicaments est une méthode d'adaptation posologique *a posteriori* qui permet de déterminer, sur des critères clinico-biologiques, que la concentration sérique du médicament est élevée par rapport à la zone cible thérapeutique, et que celle-ci a franchi la limite entre la zone thérapeutique et la zone toxique.

Différents grades de toxicité existent, et ont des conséquences différentes sur la suite de la prise en charge du patient. L'évaluation et la gradation des toxicités est réalisée à partir du CTCAE (29) : le grade 1 pour une toxicité bénigne, le grade 2 pour une toxicité modérée, le grade 3 pour une toxicité sévère, et le grade 4 pour une toxicité potentiellement mortelle.

Les toxicités de grade 1 et 2 induisent généralement une surveillance du patient, mais la non-sévérité des signes ne conduit pas à une action sur la thérapeutique du patient.

En revanche, les toxicités de grade 3 et 4 nécessitent généralement une action sur la prise en charge du patient : concession de posologie, arrêt temporaire ou définitif du traitement en cause si cette toxicité est d'origine iatrogène, avec plus ou moins prise en charge de la toxicité par instauration d'un traitement contrecarrant cette toxicité, ou d'une supplémentation.

c) Adaptation posologique *a posteriori* du temozolomide

Dans le cas du temozolomide, l'adaptation posologique *a posteriori* repose sur la surveillance de l'apparition d'un effet toxique du traitement, avec différents niveaux de toxicité conduisant à la réduction de posologie ou à l'arrêt temporaire ou définitif du traitement par temozolomide (28).

L'administration de temozolomide doit être interrompue temporairement ou arrêtée définitivement selon l'intensité de la toxicité. Les toxicités influençant l'adaptation posologique en cours de traitement sont : la toxicité hématologique (notamment la thrombopénie et la neutropénie), et la toxicité non hématologique, en fonction du grade CTCAE de la toxicité.

En phase de radio-chimiothérapie concomitante par temozolomide, une interruption temporaire du traitement doit être réalisée si le taux de PNN est compris entre 0,5 G/L et 1,5 G/L, si le taux de plaquettes est compris entre 10 G/L et 100 G/L, ou si une toxicité non hématologique de grade 2 est détectée (excepté pour l'alopecie, les nausées et les vomissements). Le traitement pourra ensuite être repris quand ces conditions seront revenues à la normale. L'arrêt total du traitement est décidé si le taux de PNN est inférieur à 0,5 G/L, le taux de plaquettes inférieur à 10 G/L, ou si une toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 est détectée (excepté pour l'alopecie, les nausées et les vomissements).

En phase adjuvante par temozolomide (monothérapie), une adaptation posologique *a posteriori* doit être réalisée si le taux de PNN est inférieur à 1 G/L, le taux de plaquettes est inférieur à 50 G/L, ou si une toxicité non hématologique de grade 3 est détectée (excepté pour l'alopecie, les nausées et les vomissements). Si cette adaptation posologique ne suffit pas pour limiter la toxicité, et que la réduction du niveau de dose provoque toujours cette même toxicité inacceptable ou une toxicité supérieure, alors l'arrêt du traitement devra être envisagé.

3) Optimisation posologique du temozolomide

L'optimisation posologique du temozolomide *a priori* ne se fait aujourd'hui qu'à partir de la SC des patients (posologie en mg/m²). Il est pourtant de plus en plus reconnu qu'une posologie exprimée en fonction de la SC ne prend pas en compte la variabilité interindividuelle (51,52).

Pour certaines thérapeutiques anticancéreuses, des modèles de calcul de posologie ont vu le jour en intégrant des paramètres influençant la cinétique de l'anticancéreux chez les patients. C'est le cas par exemple de la carboplatine, pour laquelle la cystatine-C a été introduite dans la formule de prédiction de la clairance au carboplatine pour s'affranchir des problèmes de surestimation de la clairance au carboplatine chez les patients en surpoids (53).

L'optimisation posologique du temozolomide *a posteriori* est réalisé uniquement sur surveillance de l'apparition de toxicité au traitement, avec différents de niveaux de toxicité conduisant à la réduction de posologie ou à l'arrêt temporaire ou définitif du traitement par temozolomide (28), notamment avec une surveillance rapprochée de la NFS, puisque la toxicité hématologique est la toxicité dose-limitante du traitement par temozolomide.

Ces constats ont mené à une réflexion sur la potentielle existence de facteurs prédictifs de l'hématotoxicité. Ces facteurs prédictifs pourraient permettre d'anticiper les effets indésirables hématologiques graves potentiels, afin de pouvoir affiner l'adaptation posologique *a priori* des patients traités par temozolomide.

VII. Études sur l'hématotoxicité du temozolomide

La toxicité hématologique est une toxicité dose-limitante du temozolomide, retrouvée dès l'étude clinique de phase I (24), et confirmée par la suite des essais cliniques (15,16,25). Cette hématotoxicité n'est pas sans conséquences et peut avoir de graves répercussions sur la santé du patient : nécessité de réduction posologique voire d'interruption du traitement, de transfusions plaquettaires, thrombopénies prolongées avec risque hémorragique élevé, pouvant aller jusqu'au décès (43).

Cependant, cette toxicité semble imprévisible, et nécessite une surveillance rapprochée des patients traités par temozolomide, avec une réalisation régulière de NFS (toutes les semaines pendant la phase de radio-chimiothérapie concomitante et avant chaque cycle de temozolomide adjuvant).

Parmi les études ayant évalué l'hématotoxicité chez les patients traités par temozolomide pour gliome malin, l'incidence de cette dernière est variable.

Dans l'étude de phase II de Stupp et al. (25), les toxicités hématologiques de grade ≥ 3 ont été décrites en séparant les deux phases du traitement (temozolomide associé à la radiothérapie, et temozolomide adjuvant). Dans les deux cas, la toxicité principalement retrouvée est la lymphopénie avec 79% des patients en radio-chimiothérapie concomitante et 70% des patient en traitement adjuvant, ayant développé une lymphopénie sévère, avec 3 patients (4,8%) ayant développé une infection opportuniste à *Pneumocystis*, à l'origine d'une hospitalisation et d'un arrêt du traitement. La seconde toxicité la plus retrouvée est la thrombopénie, avec une incidence de 6% de thrombopénie de grade ≥ 3 , dans chacun des deux groupes. Des neutropénies et anémies de grade ≥ 3 ont aussi été rapportées dans les deux groupes, concernant 2% à 6% des patients.

Lors de l'étude de phase III de Stupp et al. (15,16), l'hématotoxicité de grade ≥ 3 globale de l'étude était de 16%. Les lymphopénies n'ont pas été rapportées dans cette étude, mais tous les patients ont reçu du cotrimoxazole en prophylaxie du risque d'infections opportunistes notamment à *Pneumocystis* décrit dans l'étude de phase II. La toxicité hématologique majoritairement retrouvée chez les patients de l'étude est la thrombopénie, avec une incidence de 12% des thrombopénies de grade ≥ 3 sur la totalité de l'étude.

Des neutropénies et des leucopénies de grade ≥ 3 ont également été décrites pour 7% des patients sur l'étude globale, et quelques anémies de grade ≥ 3 ont été observée chez 1% des patients. Dans cette étude, l'incidence des toxicités hématologiques semble plus importante en phase adjuvant qu'en phase de radio-chimiothérapie concomitante.

Dans l'étude de Bae et al. (36) en revanche, l'incidence de l'hématotoxicité semble être plus importante en phase de radio-chimiothérapie concomitante. Les thrombopénies restent la toxicité hématologique la plus retrouvée avec 13,7% des patients, et 2,3% des patients de l'étude ayant développé une thrombopénie sévère de grade ≥ 3 . Suivent ensuite les anémies et les neutropénies retrouvées respectivement chez 11% et 6,3% des patients.

Il apparait clairement que cette hématotoxicité est variable selon les études en termes d'incidence. Le Tableau n°4 résume de façon non exhaustive les toxicités hématologiques retrouvées dans diverses études.

	Hématotoxicité	Thrombopénie	Neutropénie	Anémie	Leucopénie	Lymphopénie
Stupp et al.(25)						
TMZ+RT (n=62)	Non décrit	6%*	6%*	3%*	Non décrit	79%*
TMZ adjuvant (n=49)	Non décrit	6%*	2%*	2%*	Non décrit	70%*
Athanassiou et al.(26)						
TMZ+RT (n=110)	Non décrit	5,2%*	Non décrit	Non décrit	3,5%*	Non décrit
TMZ adjuvant (n=110)	Non décrit	5%*	Non décrit	Non décrit	2%*	Non décrit
Stupp et al.(15)						
Globalité de l'étude (n=284)	16%*	12%*	7%*	1%*	7%*	Non décrit
TMZ+RT (n=287)	7%*	3%*	4%*	< 1%*	2%*	Non décrit
TMZ adjuvant (n=223)	14%*	11%*	4%*	1%*	5%*	Non décrit
Gerber et al.(43)						
TMZ+RT et adjuvant (n=52)	25%*	19%*	10%*	8%*	Non décrit	Non décrit
Panet-Raymond et al.(34)						
TMZ+RT (n=35)	38%	3%	38%	7%	28%	Non décrit
Kesari et al.(33)						
TMZ+RT et adjuvant (n=44)	Non décrit	15,9%	34,1%	0%	47,7%	Non décrit
Clarke et al.(42)						
TMZ+RT (n=85)	Non décrit	7%*	13%*	Non décrit	19%*	23,5%*
Armstrong et al.(54)						
TMZ adjuvant (n=680)	Non décrit	10,7%*	8,7%*	Non décrit	Non décrit	Non décrit
Gupta et al.(41)						
TMZ+RT et adjuvant (n=102)	40%	12%	7%	2%	7%	32%
Lombardi et al.(55)						
TMZ+RT (n=87)	22% - 5%*	Non décrit	Non décrit	Non décrit	Non décrit	Non décrit
Bae SH et al.(36)						
Globalité de l'étude (n=300)	Non décrit	13,7% - 2,3%*	6,3% - 2%*	11% - 1,3%*	1,3% - 0%*	Non décrit
TMZ+RT (n=138)	Non décrit	10,9%	8%	12,3%	0%	Non décrit
TMZ adjuvant (n=254)	Non décrit	10,2%	3,1%	6,3%	1,6%	Non décrit
Becker-Schiebe et al.(56)						
TMZ+RT et adjuvant (n=69)	42%	13% - 8,6%*	Non décrit	20,3% - 5,8%*	24,6% - 7,2%*	Non décrit

Tableau n°4 : Incidence de l'hématotoxicité chez les patients traités par temozolomide(15,25,26,33,34,36,41–43,55,56)

Parmi ces études, certaines se sont intéressées à des facteurs qui pourraient influencer l'apparition de l'hématotoxicité induite par le temozolomide, par des analyses multivariées entre l'apparition de ces toxicités hématologiques et différentes caractéristiques des patients décrites dans l'étude.

En 2007, Gerber et al. (43) publient une étude sur des patients avec gliome de haut grade traités par temozolomide en radio-chimiothérapie concomitante puis temozolomide adjuvant, selon le protocole validé pendant l'essai clinique de phase III (15). Sur les 52 patients inclus dans l'étude, 25% des patients ont développé une hématotoxicité de grade ≥ 3 . La thrombopénie est la plus commune et cliniquement significative des toxicités hématologiques retrouvées, avec 19% des patients ($n = 10$) de l'étude ayant développé une thrombopénie de grade ≥ 3 , dont 5 patients avec nécessité de recourir à une transfusion plaquettaire. La thrombopénie a été à l'origine de 17% de traitement discontinu dans cette étude. L'impact clinique de la radio-chimiothérapie concomitante sur la myélosuppression a été nettement mis en évidence avec 80% des thrombopénies apparues pendant la phase de radio-chimiothérapie concomitante, contre 20% pendant la phase adjuvante, contrairement à ce qui avait été montré pendant l'étude de phase III (15). La toxicité hématologique de l'irradiation crâniale est imputable à l'effet de l'irradiation sur les cellules souches hématopoïétiques circulantes (57). Les caractéristiques cliniques des patients ayant développés une thrombopénie de grade ≥ 3 ne laissent pas suggérer de facteurs de prédispositions évidents, du fait de la petite taille de l'échantillon qui limite la capacité à détecter des associations dans cette étude, même si le sexe semble donner une tendance : 25% des femmes de l'étude ont développé une thrombopénie contre 14% des hommes. De plus, la notion de toxicité hématologique cumulée avec le cotrimoxazole est évoquée dans cette étude, puisque des thrombopénies induites par le cotrimoxazole ont communément été rapportées (58). Cependant tous les patients de cette étude ont reçu une prophylaxie anti-infectieuse par cotrimoxazole, rendant difficile l'évaluation de la potentielle contribution du cotrimoxazole dans l'apparition d'une hématotoxicité.

En 2009, Armstrong et al. (54) publient une étude rétrospective chez 680 patients adultes traités par temozolomide en phase adjuvante pour un gliome malin, afin de déterminer, grâce à une analyse de régression logistique, quels facteurs pourraient être associés à un risque de développement de myélotoxicité.

Dans cette étude, l'incidence de l'hématotoxicité de grade ≥ 3 est significativement plus importante chez les femmes que chez les hommes (16% vs 7%, $p = 0,015$). Il est connu que selon le sexe, les réponses pharmacologiques et cliniques aux traitements sont différentes, lié à des caractéristiques variables entre les hommes et les femmes : pourcentage de masse grasseuse, volume de distribution, filtration glomérulaire rénale, clairance aux médicaments (59). De manière générale, le sexe féminin est associé à un risque 1,5 à 1,7 fois plus élevé de développer des effets indésirables aux médicaments (60,61).

À partir de ce constat, le reste de l'analyse d'identification de facteurs associés à un risque accru d'hématotoxicité sévère (grade ≥ 3) dans cette étude a été réalisé sur chaque sexe, séparément. Chez les hommes, le risque est significativement plus élevé chez les patients avec une SC ≥ 2 ($p = 0,049$). Chez les femmes, le risque est significativement plus élevé chez les patientes avec une SC < 2 ($p = 0,044$), une créatininémie à l'initiation du traitement ≥ 1 mg/dL ($p = 0,002$), et un taux de plaquettes à l'initiation du traitement < 270 G/L ($270\ 000/\text{mm}^3$) ($p = 0,037$). L'âge ne ressort pas comme facteur de risque dans les deux groupes, bien que la pharmacocinétique des médicaments est souvent différente chez les patients âgés comparativement aux patients jeunes (62), confirmant les études sur la sécurité du traitement par temozolomide chez les patients âgés (63–65).

Cette analyse rétrospective a conduit au développement d'un modèle de risque qui pourrait être un outil clinique pour les oncologues, leur permettant d'estimer le pourcentage de risque de myélotoxicité des patients à l'initiation du traitement, dans un objectif éventuel d'estimation thérapeutique *a priori*, de surveillance plus rapprochée, ou encore de prophylaxie par facteurs de stimulation, chez les patients à risque, selon le score de risque estimé. Un score de 0 ou 1 a été assigné à chaque variable évaluée chez les patients, selon s'il est considéré comme facteur potentiellement lié à un risque accru de myélotoxicité (score de 1 pour les variables citées ci-dessus comme majorant le risque de myélotoxicité). Ce modèle se base sur l'addition de chaque composante à risque, donnant un score de risque en fonction de la présence ou non de ces facteurs de risque chez les patients.

Les niveaux de risque déterminés sont : un score 0 pour les patients non à risque, un score de 1 et 2 pour les patients avec un faible risque, un score de 3 pour les patients avec un risque intermédiaire, et un score de 4 pour les patients à haut risque de développer une hématotoxicité de grade ≥ 3 .

En 2013, Gupta et al. (41) publient une étude rétrospective d'analyse de facteurs prédictifs de toxicité hématologique induite par le temozolomide, chez les patients traités par temozolomide pour glioblastome de haut grade, sur une cohorte de 102 patients. Dans cette étude, l'incidence de l'hématotoxicité aiguë cliniquement significative (c'est-à-dire une hématotoxicité de grade ≥ 3 +/- nécessitant une concession posologique ou temporelle +/- nécessitant une transfusion ou l'utilisation de facteurs de croissance) est de 40%.

La toxicité hématologique la plus retrouvée est la lymphopénie avec une incidence de 32%, puis la thrombopénie avec 12% des patients. Une transfusion plaquettaire et le recours à des facteurs de croissance ont été nécessaire chez 5% respectivement. Des facteurs identifiés comme associés au développement d'une hématotoxicité cliniquement pertinente ont d'abord été identifiés par une analyse de régression logistique univariée, ces facteurs ($p < 0,2$) ont ensuite été inclus dans une analyse de régression logistique binaire multivariée.

Une corrélation significative a été retrouvée entre le développement d'une hématotoxicité cliniquement pertinente et différentes variables : le sexe, les femmes sont significativement ($p = 0,025$) plus à risque que les hommes, la créatininémie à l'initiation du traitement ≥ 1 mg/dL ($p = 0,008$), et le grade histologique de la tumeur (grade IV plus à risque que le grade III ($p = 0,042$)).

En 2014, Bae et al. (36) publient une étude rétrospective sur le profil de toxicité du temozolomide chez des patients traités pour un gliome malin, sur une cohorte de 300 patients. L'incidence des toxicités hématologiques sur l'intégralité de l'étude est de 13,7% pour les thrombopénies, 11% pour les anémies, et 6,3% pour les neutropénies. Le profil toxique du temozolomide a été comparé en fonction du sexe, de l'âge, de l'état général OMS et du grade histologique de la tumeur chez ces patients. Seul le sexe féminin a montré un risque significativement plus élevé de développer une thrombopénie, comparativement aux hommes.

L'incidence des toxicités hématologiques en phase de radio-chimiothérapie concomitante et en phase adjuvante ont été comparées dans cette étude : la toxicité hématologique est significativement plus fréquente en phase de radio-chimiothérapie concomitante, comme cela avait déjà été montré dans l'étude de Gerber et al. (43).

En 2015, Becker-Schiebe et al. (56) publient une étude rétrospective sur la recherche de facteurs de corrélation entre les facteurs clinico-pathologiques et l'apparition de toxicité hématologique chez les patients traités pour un glioblastome en phase de radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide, sur une cohorte de 69 patients. Sur la globalité de l'étude, la toxicité hématologique est de 42%, tous grades de toxicité confondus. L'hématotoxicité de grade ≥ 3 a, quant à elle, était rapportée chez 8,6% des patients pour la thrombopénie, 7,2% des patients pour la leucopénie et 5,8% des patients pour l'anémie. Dans cette étude, une corrélation significative ($p < 0,05$) a été démontrée entre l'apparition d'une hématotoxicité de grade ≥ 3 et le sexe, avec des femmes plus touchées que les hommes, ainsi qu'entre l'apparition d'une hématotoxicité de grade ≥ 3 et le statut du promoteur MGMT, avec une incidence significativement plus importante chez les patients avec un MGMT méthylé. L'implication du statut MGMT a déjà été prouvé dans le risque d'apparition de thrombopénie dans les cycles de traitement par dacarbazine, par inactivation du gène MGMT due à la méthylation du promoteur sur les cellules sanguines mononuclées périphériques et les cellules souches hématopoïétiques (66). Tous les patients de cette étude ont reçu une prophylaxie anti-infectieuse par cotrimoxazole, rendant difficile l'évaluation de la potentielle contribution du cotrimoxazole dans l'apparition d'une hématotoxicité cumulée.

En 2015, Lombardi et al. (55) ont également publié une étude portant sur la recherche de facteurs pouvant être associés à une augmentation de l'incidence des toxicités hématologiques chez les patients traités pour glioblastome lors de la phase de traitement par radio-chimiothérapie concomitante, sur une cohorte de 87 patients. Une myélotoxicité de grade 1-2 a été développée chez 15 patients (17%) et une myélotoxicité de grade ≥ 3 chez 4 patients (5%), avec comme première forme de myélotoxicité sévère la thrombopénie de grade ≥ 3 . Trois facteurs ont été identifiés comme augmentant significativement le risque d'hématotoxicité : le sexe, avec des femmes plus touchées que les hommes ($p = 0,01$), le taux de plaquettes à l'initiation du traitement, avec un risque plus important chez les patients ayant un taux de

plaquettes ≤ 300 G/L ($300\ 000/\text{mm}^3$) à l'initiation du traitement ($p = 0,05$), et le statut du promoteur MGMT, avec un risque plus important chez les patients avec un MGMT méthylé ($p = 0,001$).

Cette énumération d'études est non exhaustive, mais permet de constater que les résultats obtenus ne sont pas concordants les uns avec les autres. Souvent, l'analyse étant faite sur une faible cohorte de patients, avec un faible nombre d'évènements associés, un biais est à prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

L'intégralité de ces études montre l'intérêt porté à la recherche de facteurs pouvant influencer l'apparition d'une hématotoxicité chez les patients traités par temozolomide.

En effet, la capacité à prédire le risque de myélotoxicité pourrait influencer la prise en charge des patients, puisque les thrombopénies induites par le temozolomide sont des évènements à risque pour le patient pour plusieurs raisons : risque hémorragique grave, pouvant aller jusqu'au décès du patient, avec des thrombopénies sévères, et perte de chance pour le patient lors de la concession de dose, pause de traitement par temozolomide, ou arrêt définitif du traitement par temozolomide pour toxicité hématologique.

PARTIE II : Étude rétrospective monocentrique

I. Introduction

Le temozolomide est un anticancéreux oral connu pour sa myélotoxicité, touchant à des degrés divers les trois lignées cellulaires myéloïdes se traduisant par la survenue de complications spécifiques à cette lignée. La thrombopénie est la plus fréquente manifestation de cette myélotoxicité et représente la toxicité dose-limitante du traitement par temozolomide. Du fait de son caractère imprévisible et de son incidence variable, cette toxicité impose une surveillance renforcée de la NFS avec la réalisation de bilan sanguin régulier.

De nombreuses études ont déjà tenté de quantifier et d'analyser ce risque, afin de mettre en évidence d'éventuels facteurs prédictifs de l'hématotoxicité. L'intérêt de pouvoir identifier des facteurs prédictifs de l'hématotoxicité induite par le temozolomide est conséquent, notamment pour la thrombopénie qui est un évènement à risque pour le patient pour plusieurs raisons : risque hémorragique grave, pouvant aller jusqu'au décès du patient, avec des thrombopénies sévères, et perte de chance pour le patient lors de la concession de dose, pause de traitement par temozolomide, ou arrêt définitif du traitement par temozolomide pour toxicité hématologique.

Suite à une période pendant laquelle plusieurs patients, traités par temozolomide en radio-chimiothérapie concomitante, ont nécessité en même temps de transfusions plaquettaires pour thrombopénies profondes à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT) Oncopole, la question s'est posée sur les raisons de cette augmentation soudaine d'incidence de thrombopénies induites par le temozolomide.

Différentes hypothèses ont été évoquées :

- Variabilité pharmacocinétique du médicament, avec changement de laboratoire dans le cadre d'un changement de marché (variabilité possible dans la pharmacocinétique du médicament en fonction de la spécialité) ;
- Toxicité hématologique cumulée, avec la prescription systématique d'une antibioprophylaxie par cotrimoxazole pour les pneumopathies à *Pneumocystis*, conformément aux recommandations ;
- Facteurs favorisants ou majorants la toxicité hématologique, avec possible influence de facteurs inter-individuels : état général du patient, élimination du médicament, etc.

Le marché du temozolomide n'ayant pas changé sur cette période, la spécialité délivrée par la pharmacie à usage intérieure (PUI) étant toujours la même, cette hypothèse a été écartée. Il semble alors intéressant de se pencher sur d'éventuels facteurs interindividuels pouvant influencer l'apparition de cette hématotoxicité chez les patients traités par temozolomide.

Plusieurs études ont tenté d'identifier des corrélations entre des caractéristiques clinico-biologiques des patients et le risque de développer une toxicité hématologique lors d'un traitement par temozolomide.

En se basant sur ses études, et les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie du temozolomide, les caractéristiques patients à évaluer ont été déterminées en terme de facteur prédictif d'apparition d'hématotoxicité.

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de l'existence de facteurs modulant l'apparition de thrombopénies cliniquement pertinentes chez les patients traités par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide, au sein de l'IUCT-Oncopole. Parmi les objectifs secondaires de cette étude, se trouvent l'évaluation de l'incidence de la thrombopénie chez les patients traités par radio-chimiothérapie concomitante, la description des caractéristiques des patients avec thrombopénie cliniquement pertinente dans la population l'étude et l'identification des patients « à risque » de thrombopénie cliniquement pertinente à l'initiation du traitement par temozolomide.

À la suite de l'étude, un modèle de risque est proposé afin d'évaluer le risque de thrombopénie *a priori* chez les patients pour lesquels un traitement par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide est initié.

II. Patients et méthodes

Étude rétrospective, monocentrique,

1) Critères d'inclusion et d'exclusion

Une recherche a été effectuée sur la base de données informatique concernant tous les patients traités par temozolomide pour une tumeur cérébrale nouvellement diagnostiquée, dans le cadre du protocole STUPP. Seuls les patients adultes (≥ 18 ans), traités par radio-chimiothérapie concomitante à l'IUCT-Oncopole ont été inclus dans l'analyse.

Les patients exclus sont : les mineurs (< 18 ans), les patients traités en 2^{ème} ligne pour récurrence, les patients traités par un protocole incluant une association du temozolomide à une autre chimiothérapie ou immunothérapie, les patients dont le suivi n'était pas assuré à l'Oncopole et pour lesquels les données biologiques de suivi étaient manquantes dans le dossier médical et les patients dont le traitement a été réalisé avec une préparation magistrale de temozolomide en suspension buvable pour problèmes de déglutition en lien avec la pathologie.

2) Patients

L'étude a été réalisée sur deux cohortes de patients. Une première étude rétrospective monocentrique a été menée chez les patients traités par temozolomide au sein de l'IUCT-Oncopole de Toulouse. Le relevé des données des patients de cette étude n°1 a été réalisé pour les patients traités par temozolomide pour glioblastome, en phase de radio-chimiothérapie concomitante, dont la cure à l'IUCT-Oncopole a débuté entre le 01/01/2018 et le 31/03/2020.

Dans le but de confirmer les résultats de la première étude, une seconde étude a été menée sur une autre cohorte de patients traités en phase de radio-chimiothérapie concomitante par temozolomide, dont la cure à l'IUCT-Oncopole a débuté entre le 01/04/2020 et le 31/12/2021.

Une analyse sur l'ensemble des données a été réalisée afin de tester les différentes variables avec plus de puissance statistique.

3) Données recueillies

Le dossier médical de chaque patient a été consulté rétrospectivement pour collecter les données de traitement et de toxicité des patients, ainsi que les caractéristiques pouvant influencer la toxicité.

Les données sociodémographiques au moment de l'instauration du traitement par temozolomide ont été recueillies : sexe, date de naissance, âge, indice de performance OMS, taille, poids, indice de masse corporelle (IMC), et surface corporelle (SC).

Les données biologiques à l'instauration du temozolomide ont également été recherchées : créatininémie (en $\mu\text{mol/L}$), débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation du CKD-EPI (en mL/min/1,73m^2) et ramené à la SC du patient (en mL/min), albumine (en g/L), fonction hépatique avec ASAT (en UI/L), ALAT (en UI/L) et bilirubine totale (en $\mu\text{mol/L}$), bilan hématologique avec hémoglobine (en g/dL), plaquettes (en G/L), leucocytes (en G/L), PNN (en G/L) et lymphocytes (en G/L).

Les données concernant la pathologie ont été collectées : type de tumeur, grade histologique de la tumeur, localisation de la tumeur, statut du promoteur MGMT (méthylé ou non méthylé).

Les données de prise en charge du patient ont également été recherchées : date de diagnostic, date de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), geste chirurgical effectué, date du début du traitement par temozolomide, dose prescrite (en mg), prise d'un traitement prophylactique anti-infectieux et sa date d'instauration, et durée du traitement par temozolomide.

Enfin, les données de tolérance du traitement par temozolomide sur la lignée plaquettaire ont été vérifiées avec recueil des thrombopénies, date de l'évènement et grade de la toxicité.

La thrombopénie a été évaluée et classifiée en utilisant le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) du *National Cancer Institute* (29), avec la gradation suivante : grade 1 pour une toxicité bénigne (entre 75 G/L et 100 G/L), grade 2 pour une toxicité modérée (entre 50 G/L et 74 G/L), grade 3 pour une toxicité sévère (entre 25 G/L et 49 G/L), et grade 4 pour une toxicité potentiellement mortelle ($< 25 \text{ G/L}$).

Pour chaque évènement toxique, toute concession de dose ou temporelle du temozolomide a été relevée, ainsi que la prise en charge de la toxicité induite par la chimiothérapie, si une action a été nécessaire (arrêt du traitement par temozolomide, instauration d'un traitement curatif ou prophylactique de la toxicité, transfusion plaquettaire, etc.). Ces actions mises en place en lien avec la toxicité ont permis de déterminer les toxicités cliniquement pertinentes à évaluer.

Grâce à la date d'initiation du traitement par temozolomide et la date d'apparition de la thrombopénie, des données de survie sans toxicité pendant le traitement par temozolomide ont pu être estimées sur la population de l'étude.

4) Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal de l'étude est l'incidence des thrombopénies, et des thrombopénies cliniquement pertinentes.

Une thrombopénie est considérée comme cliniquement pertinente s'il s'agit d'une thrombopénie de grade ≥ 3 ou si elle nécessite une transfusion, une concession posologique, une pause ou un arrêt du temozolomide.

5) Analyse statistique

a) Statistiques descriptives

Les variables qualitatives sont décrites par le nombre de patients impactés et leur pourcentage par rapport à la population totale de l'étude.

Les variables quantitatives sont décrites par la médiane, et la valeur minimale et maximale dans la population totale de l'étude.

b) Statistiques analytiques

Une analyse de régression logistique a été réalisée pour corrélérer l'incidence de thrombocytopenie cliniquement pertinente avec les caractéristiques des patients et l'ensemble des données recueillies.

Pour une approche de survie, les covariables identifiées dans le modèle de régression logistique ont été testées par une analyse de régression de COX afin d'évaluer la notion du temps d'apparition de la thrombopénie cliniquement pertinente.

Une première analyse univariée a permis de sélectionner les covariables avec une corrélation positive avec le risque de thrombopénie ($p < 0,20$).

Les covariables ainsi sélectionnées ont été utilisées pour une analyse de régression logistique multivariée. Par une délétion successive de covariables, l'analyse multivariée a permis de ne conserver que les covariables significativement corrélées avec l'incidence de la thrombopénie ($p < 0,05$).

L'ensemble des analyses statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel R (v4.1.2).

6) Modèle de risque

Pour les variables montrant une potentielle association avec le risque de développement d'une thrombopénie cliniquement pertinente chez ces patients traités en phase de radio-chimiothérapie concomitante par temozolomide, un modèle de risque a été élaboré, comme le modèle décrit dans l'étude de Armstrong et al. (54).

Le groupe de risque de chaque variable s'est vu attribuer un poids statistique de 1, et le groupe de chaque variable ne semblant pas comporter un risque dans l'incidence d'une thrombopénie cliniquement pertinente se voit attribuer le score de 0. Un score de risque final a ensuite été attribué à chaque patient par addition du score de risque de chaque covariable (54).

Ce modèle a ensuite été testé sur notre population pour évaluer la performance de celui-ci, avec calcul de sa spécificité (Sp), sa sensibilité (Se), sa valeur prédictive positive (VPP) et sa valeur prédictive négative (VPN).

La sensibilité Se du modèle est sa capacité à prédire un résultat positif chez les patients ayant déclaré une thrombopénie pendant le traitement par temozolomide. Le calcul de la sensibilité du modèle se fait selon la formule suivante : $Se = VP / (VP + FN)$; avec VP = Vrais Positifs, FN = Faux Négatifs.

La spécificité Sp du modèle est sa capacité à prédire un résultat négatif chez les patients n'ayant pas déclaré de thrombopénie pendant le traitement par temozolomide. Le calcul de la spécificité du modèle se fait selon la formule suivante : $Sp = VN / (VN + FP)$; avec VN = Vrais Négatifs, FP = Faux Positifs.

La valeur prédictive positive VPP est la probabilité d'apparition d'une thrombopénie chez le patient pendant le traitement par temozolomide lorsque le modèle donne un résultat positif. Le calcul de la valeur prédictive positive se fait selon la formule suivante : $VPP = VP / (VP + FP)$; avec VP = Vrais Positifs ; FP = Faux Positifs.

La valeur prédictive négative VPN est la probabilité d'absence de thrombopénie chez le patient pendant le traitement par temozolomide lorsque le modèle donne un résultat négatif. Le calcul de la valeur prédictive négative se fait selon la formule suivante :
$$VPN = VN / (VN + FN) ; VN = \text{Vrais Négatifs} ; FN = \text{Faux Négatifs}.$$

III. Résultats

1) Population de l'étude n°1

a) Population et caractéristiques

151 patients, traités dans le cadre de la prise en charge de leur tumeur cérébrale par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide, dont le traitement a été initié entre le 01/01/2018 et le 31/03/2020 à l'IUCT-Oncopole, ont été inclus dans l'étude. L'ensemble des caractéristiques des patients à l'initiation du traitement par temozolomide sont présentées dans le Tableau n°5.

Caractéristiques des patients de l'étude n°1 (n = 151) à l'initiation du temozolomide	
Caractéristiques cliniques	
Sexe	
Féminin*	54 (35,8%)
Masculin*	97 (64,2%)
Age (ans)**	66 (52-72) ; 27-87
≤ 75 ans*	133 (88,1%)
> 75 ans*	18 (11,9%)
IMC**	25 (22-28) ; 17-41
≤ 25*	87 (57,6%)
> 25*	64 (42,4%)
Surface corporelle SC (m ²)**	1,87 (1,70-1,99) ; 1,36-2,59
OMS*	
0	65 (43,0%)
1	59 (39,1%)
2	22 (14,6%)
3	4 (2,6%)
4	1 (0,7%)
< 2	124 (82,1%)
≥ 2	27 (17,9%)
Caractéristiques biologiques	
Fonction rénale	
DFG CKDEPI (mL/min/1,73m ²)**	72,97 (60,46-85,69) ; 26,63-121,64
DFG CKDEPI selon SC (mL/min)**	78,29 (66,56-89,34) ; 27,29-134,31
Fonction rénale normale (DFG > 60 mL/min)*	126 (83,4%)
IRC (DFG < 60mL/min)*	25 (16,6%)
Bilan hématologique**	
Plaquettes (G/L)	250 (209-298) ; 101-484
Pathologie	
Statut MGMT*	
Méthylé	43 (28,5%)
Non méthylé	81 (53,6%)
Statut NR	27 (17,9%)
Dose de temozolomide (mg)**	140 (130-150) ; 75-150
Prophylaxie par cotrimoxazole*	
Oui	83 (55,0%)
Non	68 (45,0%)
* Variables exprimées en "N (%)"	
** Variables exprimées en "médiane (1 ^{er} quartile-3 ^{ème} quartile) ; min-max"	
NR = Non renseigné	

Tableau n°5 : Caractéristiques des patients de l'étude n°1 à l'initiation du traitement par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide

La durée médiane de traitement par temozolomide dans cette population est de 41 jours, avec un minimum de 7 jours (non volonté de poursuite du traitement de la part du patient), et un maximum de 59 jours.

Un arrêt de traitement sur toxicité est observé chez 7 patients (4,6%).

b) Données de toxicité

Sur les 151 patients de l'étude, 16 patients ont développés une thrombopénie pendant leur traitement par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide : l'incidence des thrombopénies dans cette population est donc de 10,6%.

Parmi les patients ayant développé une thrombopénie sous temozolomide, 6 d'entre patients présentaient des thrombopénies de grade ≥ 3 (3,9%).

Une thrombopénie cliniquement pertinente, c'est-à-dire ayant entraîné un arrêt ou pause de traitement par temozolomide, une concession de dose et/ou une nécessité de transfusion plaquettaire, a été observée chez 10 patients (6,6%). Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le Tableau n°6.

La médiane de délai d'apparition de la thrombopénie cliniquement pertinente est de 34 jours, avec un minimum à 7 jours et un maximum à 41 jours.

Comparaison des caractéristiques des patients de l'étude n°1 (n = 151) à l'initiation du temozolomide, selon si thrombopénie cliniquement pertinente chimio-induite		
Thrombopénie cliniquement pertinente	Oui (n = 10)	Non (n = 141)
Caractéristiques cliniques		
Sexe*		
Féminin	5 (50,0%)	49 (34,8%)
Masculin	5 (50,0%)	92 (65,2%)
Age (ans)**		
	67 (58-73) ; 48-78	66 (51-72) ; 27-87
≤ 75 ans*	8 (80,0%)	125 (88,7%)
> 75 ans*	2 (20,0%)	16 (11,3%)
IMC**		
	25 (23-28) ; 23-34	25 (22-28) ; 17-41
≤ 25*	7 (70,0%)	80 (56,7%)
> 25*	3 (30,0%)	61 (43,3%)
Surface corporelle SC (m²)**		
	1,83 (1,65-1,95) ; 1,50-2,07	1,87 (1,70-1,99) ; 1,36-2,59
OMS*		
0	3 (30,0%)	62 (44,0%)
1	4 (40,0%)	55 (39,0%)
2	3 (30,0%)	19 (13,5%)
3	0 (0%)	4 (2,8%)
4	0 (0%)	1 (0,7%)
< 2	7 (70,0%)	117 (83,0%)
≥ 2	3 (30,0%)	24 (17,0%)
Caractéristiques biologiques		
Fonction rénale		
DFG CKDEPI (mL/min/1,73m ²)**	61,95 (52,35-72,05) ; 43,25-90,73	73,86 (61,36-88,25) ; 2663-121,64
DFG selon BSA (mL/min)**	60,96 (53,37-74,09) ; 40,84-102,43	79,78 (66,89-89,81) ; 27,29-134,31
Fonction rénale normale*	5 (50,0%)	121 (85,8%)
IRC (DFG < 60mL/min)*	5 (50,0%)	20 (14,2%)
Bilan hématologique**		
Plaquettes (G/L)	261 (215-269) ; 142-388	245 (209-299) ; 101-484
Pathologie		
Statut MGMT*		
Méthylé	4 (40,0%)	39 (27,7%)
Non méthylé	5 (50,0%)	76 (53,9%)
Statut NR	1 (10,0%)	26 (18,4%)
Dose de temozolomide (mg)**		
	138 (126-145) ; 115-150	140 (130-150) ; 75-150
Prophylaxie par cotrimoxazole*		
Oui	4 (40,0%)	78 (55,3%)
Non	6 (60,0%)	63 (44,7%)

* Variables exprimées en "N (%)"
** Variables exprimées en "médiane (1er quartile-3ème quartile) ; min-max"
NR = Non renseigné
NA = Non applicable

Tableau n°6 : Caractéristiques des patients regroupés de l'étude n°1 à l'initiation du temozolomide, selon l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente

c) Analyse de facteurs prédictifs de toxicité hématologique

Les résultats de l'analyse de corrélation par régression logistique univariée, entre les caractéristiques des patients et la thrombopénie, sont présentés dans le Tableau n°7.

Co-variables	OR [IC 95%]	p-value
Sexe Femme vs Homme	1,87 [0,50-7,05]	0,337
Age Valeur continue	1,03 [0,98-1,08]	0,359
IMC Valeur continue	1,04 [0,89-1,20]	0,572
SC Valeur continue	0,25 [0,01-5,08]	0,376
OMS ≥ 2 vs < 2	2,09 [0,43-8,12]	0,310
IRC Oui vs Non	6,05 [1,56-23,65]	0,008*
Statut MGMT Méthylé vs Non méthylé	1,56 [0,37-6,21]	0,525
Cotrimoxazole Oui vs Non	0,54 [0,13-1,97]	0,354
Plaquettes baseline Valeur continue	3,02 [0,15-21,61]	0,335

* Statistiquement significatif

Tableau n°7 : Analyse par régression logistique de l'apparition d'une thrombopénie en fonction des caractéristiques des patients de l'étude n°1

L'analyse de régression logistique univariée permet de mettre en évidence une corrélation significative à la majoration de l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente chez les patients avec une fonction rénale altérée, notamment chez les patients en IRC avec un DFG < 60 mL/min ($p = 0,08$).

Les autres variables testées (sexe, âge, IMC, SC, OMS, statut MGMT, prise de cotrimoxazole) n'ont pas donné de résultats significatifs concernant l'existence d'une corrélation entre ces variables et l'incidence de la thrombopénie cliniquement pertinente.

Aucune analyse de régression logistique multivariée n'a été réalisée puisqu'une seule variable montre une tendance significative dans la majoration de la thrombopénie.

2) Population de l'étude n°2

a) Population et caractéristiques

112 patients, traités dans le cadre de la prise en charge de leur tumeur cérébrale par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide et dont le traitement a été initié entre le 01/04/2021 et le 31/12/2021 à l'IUCT-Oncopole, ont été inclus dans l'étude. L'ensemble des caractéristiques des patients à l'initiation du traitement par temozolomide est présenté dans le Tableau n°8.

La durée médiane de traitement par temozolomide dans cette population est de 41 jours, avec un minimum de 14 jours et un maximum de 49 jours.

Un arrêt de traitement sur toxicité est observé chez 5 patients (4,5%).

Caractéristiques des patients de l'étude n°2 (n = 112) à l'initiation du temozolomide	
Caractéristiques cliniques	
Sexe*	
Féminin	44 (39,3%)
Masculin	68 (60,7%)
Age (ans)**	68 (59-73) ; 28-85
≤ 75 ans*	101 (90,2%)
> 75 ans*	11 (9,8%)
IMC**	23,85 (21,76-26,50) ; 16,43-39,21
≤ 25*	70 (62,5%)
> 25*	42 (37,5%)
Surface corporelle SC (m ²)**	1,83 (1,69-1,98) ; 1,28-2,45
OMS*	
0	47 (41,9%)
1	41 (36,6%)
2	16 (14,3%)
3	7 (6,3%)
4	1 (0,9%)
< 2	88 (78,6%)
≥ 2	24 (21,4%)
Caractéristiques biologiques	
Fonction rénale	
DFG CKDEPI (mL/min/1,73m ²)**	85,35 (68,56-92,03) ; 12,92-130,36
DFG CKDEPI selon SC (mL/min)**	85,89 (71,04-100,75) ; 16,12-148,42
Fonction rénale normale (DFG > 60 mL/min)*	99 (88,4%)
IRC (DFG < 60mL/min)*	13 (11,6%)
Fonction hépatique**	
Albumine (g/L)	38 (36-40) ; 24-49
ASAT (UI/L)	19 (15-25) ; 9-38
ALAT (UI/L)	30 (25-45) ; 13-136
Bilirubine totale (µmol/L)	7 (5-9,3) ; 2-22
Bilan hématologique**	
Hémoglobine (g/dL)	13,8 (12,9-14,7) ; 9,3-16,8
Plaquettes (G/L)	251,5 (208,5-298,0) ; 122-749
Leucocytes (G/L)	8,5 (6,8-10,7) ; 4,1-22,9
Polynucléaires neutrophiles PNN (G/L)	5,5 (4,20-8,2) ; 1,5-267
Lymphocytes (G/L)	1,6 (1,3-2,3) ; 0,4-6,4
Pathologie	
Statut MGMT*	
Méthylé	47 (42,0%)
Non méthylé	53 (47,3%)
Statut NR	12 (10,7%)
Chirurgie*	
Non	17 (15,2%)
Oui	95 (84,8%)
Résection Complète	16 (16,8%)
Résection Subtotale	25 (26,3%)
Résection Partielle	22 (23,2%)
Résection NR	32 (33,7%)
Dose de temozolomide (mg)**	140 (128,8-135,2) ; 100-150
Prophylaxie par cotrimoxazole*	
Oui	71 (63,4%)
Non	41 (36,6%)

* Variables exprimées en "N (%)"
** Variables exprimées en "médiane (1^{er} quartile-3^{ème} quartile) ; min-max"
NR = Non renseigné

Tableau n°8 : Caractéristiques des patients de l'étude n°2 à l'initiation du traitement par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide

b) Données de toxicité et de survie

Sur les 112 patients de l'étude, 23 patients ont développé une thrombopénie : l'incidence des thrombopénies dans cette population est donc de 20,5%, dont 3 thrombopénies de grade ≥ 3 (2,7%). Une thrombopénie cliniquement pertinente a été observée chez 7 patients (6,3%). Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le Tableau n°9.

La médiane de délai d'apparition de la thrombopénie cliniquement pertinente est de 35 jours, avec un minimum à 22 jours et un maximum à 40 jours.

Comparaison des caractéristiques des patients de l'étude n°2 (n = 112) à l'initiation du temozolomide, selon si thrombopénie cliniquement pertinente chimio-induite		
Thrombopénie cliniquement pertinente	Oui (n = 7)	Non (n = 105)
Caractéristiques cliniques		
Sexe*		
Féminin	3 (42,9%)	41 (39,1%)
Masculin	4 (57,1%)	64 (60,9%)
Age (ans)**		
≤ 75 ans*	71 (65-73) ; 56-75	68 (58-73) ; 28-85
≤ 75 ans*	7 (100,0%)	94 (89,5%)
> 75 ans*	0 (0,0%)	11 (10,5%)
IMC**		
≤ 25 *	24 (23-28) ; 18-31	24 (22-26) ; 16-39
≤ 25 *	4 (57,1%)	70 (66,7%)
> 25 *	3 (42,9%)	35 (33,3%)
Surface corporelle SC (m²)**		
	1,72 (1,64-1,89) ; 1,44-2,01	1,83 (1,70-1,98) ; 1,28-2,45
OMS*		
0	3 (42,8%)	44 (41,9%)
1	2 (28,6%)	39 (37,1%)
2	2 (28,6%)	14 (13,3%)
3	0 (0%)	7 (6,7%)
4	0 (0%)	1 (1,0%)
< 2	5 (71,4%)	83 (79,0%)
≥ 2	2 (28,6%)	22 (21,0%)
Caractéristiques biologiques		
Fonction rénale		
DFG CKDEPI (mL/min/1,73m ²)**	85,32 (69,40-92,77) ; 52,04-101,72	85,39 (68,68-91,97) ; 12,92-130,36
DFG selon BSA (mL/min)**	75,84 (67,07-89,25) ; 58,45-118,40	86,03 (71,46-100,88) ; 16,12-148,42
Fonction rénale normale*	5 (71,4%)	94 (89,5%)
IRC (DFG < 60 mL/min)*	2 (28,6%)	11 (10,5%)
Bilan hématologique**		
Plaquettes (G/L)	221 (208-273) ; 190-349	252 (209-298) ; 122-749
Pathologie		
Statut MGMT*		
Méthylé	4 (57,1%)	43 (41,0%)
Non méthylé	3 (42,9%)	50 (47,6%)
Statut NR	0 (0,0%)	12 (11,4%)
Dose de temozolomide (mg)**		
	130 (125-140) ; 110-150	140 (130-150) ; 100-150
Prophylaxie par cotrimoxazole*		
Oui	6 (85,7%)	59 (56,2%)
Non	1 (14,3%)	46 (43,8%)

* Variables exprimées en "N (%)"
 ** Variables exprimées en "médiane (1er quartile-3ème quartile) ; min-max"
 NR = Non renseigné
 NA = Non applicable

Tableau n°9 : Caractéristiques des patients regroupés de l'étude n°2 à l'initiation du temozolomide, selon l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente

c) Analyse de facteurs prédictifs de toxicité hématologique

Les résultats de l'analyse de corrélation par régression logistique univariée, entre les caractéristiques des patients et la thrombopénie, sont présentés dans le Tableau n°10.

Co-variables	OR [IC 95%]	p-value
Sexe Femme vs Homme	1,17 [0,22-5,57]	0,842
Age Valeur continue	1,03 [0,96-1,13]	0,493
IMC Valeur continue	1,01 [0,84-1,19]	0,874
SC Valeur continue	1,20 [0,88-1,79]	0,331
OMS ≥ 2 vs < 2	1,51 [0,21-7,54]	0,636
IRC Oui vs Non	3,41 [0,45-18,11]	0,170
Statut MGMT Méthylé vs Non méthylé	1,55 [0,32-8,23]	0,580
Cotrimoxazole Oui vs Non	4,86 [0,79-93,53]	0,149
Plaquettes baseline Valeur continue	0,99 [0,98-1,00]	0,660

* Statistiquement significatif

Tableau n°10 : Analyse par régression logistique de l'apparition d'une thrombopénie en fonction des caractéristiques des patients de l'étude n°2

L'analyse de régression logistique univariée ne permet pas la mise en évidence de variable significativement corrélée à l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente dans la population de l'étude n°2. En revanche, ces résultats laissent sous-entendre une tendance non significative à la majoration de l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente chez les patients en insuffisance rénale chronique (DFG < 60 mL/min, $p = 0,170$), et chez les patients traités par prophylaxie anti-infectieuse au cotrimoxazole avant l'apparition de la toxicité ($p = 0,149$).

Les autres variables testées (sexe, âge, IMC, SC, OMS, statut MGMT, taux de plaquettes à l'initiation du traitement) n'ont pas montré de résultats significatifs concernant l'existence d'une corrélation entre ces variables et l'incidence de la thrombopénie cliniquement pertinente.

Aucune analyse multivariée n'a été réalisée au sein de la population de l'étude n°2. Cette étude n°2 ayant pour but de valider prospectivement les résultats de l'analyse de l'étude n°1, il n'est pas pertinent de réaliser une analyse multivariée sur les deux variables montrant une tendance à la majoration de l'incidence de la thrombopénie cliniquement significative puisque seule l'IRC est commune aux deux études.

3) Population regroupée de l'étude n°1 et n°2

a) Population et caractéristiques

Après regroupement des patients des deux études, les données de 263 patients ont été recueillies. L'ensemble des caractéristiques des patients à l'initiation du traitement par temozolomide est présenté dans le Tableau n°11.

La durée médiane de traitement par temozolomide dans cette population est de 41 jours, avec un minimum de 7 jours, et un maximum de 59 jours. Un arrêt de traitement sur toxicité est observé chez 12 patients (4,6%).

Caractéristiques des patients regroupés (études n°1 et n°2) (n = 263) à l'initiation du temozolomide	
Caractéristiques cliniques	
Sexe*	
Féminin	98 (37,3%)
Masculin	165 (62,7%)
Age (ans)**	67 (56-73) ; 27-87
≤ 75 ans*	233 (88,6%)
> 75 ans*	30 (11,4%)
IMC**	24,34 (22,06-27,77) ; 16,43-40,53
≤ 25*	149 (56,7%)
> 25*	114 (43,3%)
Surface corporelle SC (m ²)**	1,84 (1,70-1,99) ; 1,28-2,59
OMS*	
0	112 (42,6%)
1	100 (38%)
2	38 (14,4%)
3	11 (4,2%)
4	2 (0,8%)
< 2	212 (80,6%)
≥ 2	51 (19,4%)
Caractéristiques biologiques	
Fonction rénale	
DFG CKDEPI (mL/min/1,73m ²)**	77,21 (64,19-90,03) ; 12,92-130,36
DFG CKDEPI selon SC (mL/min)**	82,23 (67,76-93,84) ; 16,12-148,42
Fonction rénale normale (DFG > 60 mL/min)*	225 (85,6%)
IRC (DFG < 60mL/min)*	38 (14,4%)
Bilan hématologique**	
Plaquettes (G/L)	251 (209-298) ; 101-749
Pathologie	
Statut MGMT*	
Méthylé	90 (34,2%)
Non méthylé	134 (51%)
Statut NR	39 (14,8%)
Dose de temozolomide (mg)**	140 (130-150) ; 75-150
Prophylaxie par cotrimoxazole*	
Oui	140 (53,2%)
Non	123 (46,8%)
* Variables exprimées en "N (%)"	
** Variables exprimées en "médiane (1 ^{er} quartile-3 ^{ème} quartile) ; min-max"	
NR = Non renseigné	

Tableau n°11 : Caractéristiques des patients regroupés (étude n°1 et n°2) à l'initiation du traitement par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide

b) Données de toxicité

Sur les 263 patients regroupés, 39 patients ont développé une thrombopénie pendant leur traitement par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide : l'incidence des thrombopénies dans cette population est donc de 14,8%, dont 9 d'entre elles étaient de grade ≥ 3 (3,4%). Une thrombopénie cliniquement pertinente, a été observée chez 17 patients (6,5%). Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le Tableau n°12.

Comparaison des caractéristiques des patients regroupés (études n°1 et n°2) (n = 263) à l'initiation du temozolomide, selon si thrombopénie chimio-induite		
Thrombopénie cliniquement pertinente	Oui (n = 17)	Non (n = 246)
Caractéristiques cliniques		
Sexe*		
Féminin	8 (47,1%)	90 (36,6%)
Masculin	9 (52,9%)	156 (63,4%)
Age (ans)**		
	70 (60-73) ; 48-78	67 (56-72) ; 27-87
≤ 75 ans*	15 (88,2%)	219 (89,0%)
> 75 ans*	2 (11,8%)	27 (11,0%)
IMC**		
	24 (23-28) ; 18-34	24 (22-28) ; 16-41
≤ 25 *	11 (64,7%)	150 (61,0%)
> 25 *	6 (35,3%)	96 (39,0%)
Surface corporelle SC (m²)**		
	1,74 (1,63-1,95) ; 1,44-2,07	1,84 (1,70-1,99) ; 1,28-2,59
OMS*		
0	6 (35,3%)	106 (43,1%)
1	6 (35,3%)	94 (38,2%)
2	5 (29,4%)	33 (13,4%)
3	0 (0%)	11 (4,5%)
4	0 (0%)	2 (0,8%)
< 2	12 (70,6%)	200 (81,3%)
≥ 2	5 (29,4%)	46 (18,7%)
Caractéristiques biologiques		
Fonction rénale		
DFG CKDEPI (mL/min/1,73m ²)**	68,73 (55,86-85,32) ; 43,25-101,72	77,53 (65,61-90,08) ; 12,92-130,36
DFG selon BSA (mL/min)**	68,24 (58,42-82,95) ; 40,84-118,40	83,25 (68,37-94,31) ; 16,12-148,42
Fonction rénale normale*	10 (58,8%)	215 (87,4%)
IRC (DFG < 60 mL/min)*	7 (41,2%)	31 (12,6%)
Bilan hématologique**		
Plaquettes (G/L)	260 (204-270) ; 142-388	251 (209-299) ; 101-749
Pathologie		
Statut MGMT*		
Méthylé	8 (47,1%)	82 (33,3%)
Non méthylé	8 (47,1%)	126 (51,2%)
Statut NR	1 (5,8%)	38 (15,5%)
Dose de temozolomide (mg)**		
	135 (125-145) ; 110-150	140 (130-150) ; 75-150
Prophylaxie par cotrimoxazole*		
Oui	10 (58,8%)	137 (55,7%)
Non	7 (41,2%)	109 (44,3%)

* Variables exprimées en "N (%)"
 ** Variables exprimées en "médiane (1er quartile-3ème quartile) ; min-max"
 NR = Non renseigné
 NA = Non applicable

Tableau n°12 : Caractéristiques des patients regroupés (études n°1 et 2) à l'initiation du temozolomide, selon l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente

La médiane de délai d'apparition de la thrombopénie cliniquement pertinente est de 34 jours, avec un minimum à 7 jours et un maximum à 41 jours.

La courbe de survie de Kaplan-Meier sans apparition d'une thrombopénie dans la population regroupée des études n°1 et n°2, est présentée en Figure n°4.

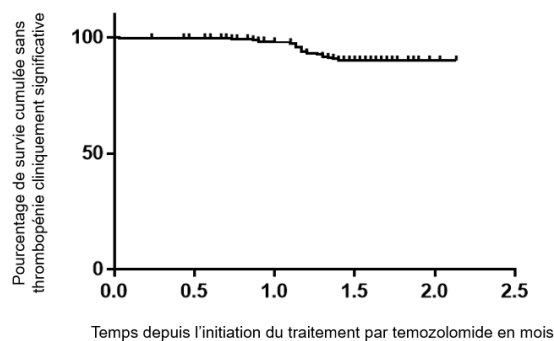


Figure n°4 : Courbe de survie sans thrombopénie chez la population regroupée de patients de l'étude n°1 et l'étude n°2

c) Analyse de facteurs prédictifs de toxicité hématologique

Les résultats de l'analyse de corrélation par régression logistique univariée, entre les caractéristiques des patients et la thrombopénie, sont présentés dans le Tableau n°13.

Co-variables	OR [IC 95%]	p-value
Sexe Femme vs Homme	1,54 [0,56-4,17]	0,391
Age Valeur continue	1,02 [0,98-1,08]	0,264
Age > 75 ans vs ≤ 75 ans	1,08 [0,16-4,12]	0,920
IMC Valeur continue	1,03 [0,92-1,15]	0,592
SC Valeur continue	1,10 [0,96-1,28]	0,204
OMS ≥ 2 vs < 2	1,80 [0,55-5,12]	0,290
IRC Oui vs Non	4,85 [1,66-13,60]	0,003*
Statut MGMT Méthylé vs Non méthylé	1,55 [0,61-3,94]	0,351
Cotrimoxazole Oui vs Non	1,27 [0,47-3,61]	0,634
Plaquettes baseline Valeur continue	0,99 [0,99-1,00]	0,595

* Statistiquement significatif

Tableau n°13 : Analyse par régression logistique de l'apparition d'une thrombopénie en fonction des caractéristiques des patients regroupés de l'étude n°1 et l'étude n°2

L'analyse de régression logistique univariée permet de mettre en évidence une augmentation significative de l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente chez les patients avec une fonction rénale altérée, notamment chez les patients en insuffisance rénale chronique (DFG < 60 mL/min, $p = 0,003$).

Les autres variables testées (sexe, âge, IMC, SC, indice de performance OMS, statut MGMT, prise de cotrimoxazole, taux de plaquettes à l'initiation du traitement par temozolomide) n'ont pas montré de résultats significatifs concernant l'existence d'une corrélation entre ces variables et l'incidence de la thrombopénie cliniquement pertinente.

Aucune analyse de régression logistique multivariée n'a été réalisée puisqu'une seule co-variable montre une tendance significative dans la majoration de l'apparition de la thrombopénie.

Afin de considérer le délai d'apparition de la thrombopénie cliniquement pertinente dans l'analyse statistique de l'étude, une régression logistique de COX a été réalisée sur cette population, avec recherche de corrélation entre l'apparition des thrombopénies cliniquement significatives et des covariables sélectionnées. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le Tableau n°14.

Co-variables	OR [IC 95%]	p-value
Sexe Femme vs Homme	1,66 [0,64-4,30]	0,298
Age Valeur continue	1,04 [0,99-1,09]	0,093
Age > 75 ans vs ≤ 75 ans	2,69 [0,61-11,87]	0,192
IMC Valeur continue	1,02 [0,92-1,15]	0,611
SC Valeur continue	1,10 [0,96-1,26]	0,169
OMS ≥ 2 vs < 2	2,54 [0,89-7,23]	0,008*
IRC Oui vs Non	5,14 [1,95-13,51]	0,001*
Statut MGMT Méthylé vs Non méthylé	1,40 [0,53-3,74]	0,498
Cotrimoxazole Oui vs Non	1,38 [0,53-3,64]	0,510
Plaquettes baseline Valeur continue	0,99 [0,99-1,00]	0,594

* Statistiquement significatif

Tableau n°14 : Analyse de régression logistique par modèle de COX sur la population regroupée des études n°1 et n°2

L'analyse de régression logistique univariée permet de mettre en évidence une tendance non significative à la majoration de l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente chez les patients avec l'âge ($p = 0,093$) notamment chez les sujets âgés de plus de 75 ans ($p = 0,192$), mais aussi selon leur SC ($p = 0,169$).

Une augmentation significative de l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente est mise en évidence chez les patients avec un indice de performance OMS altéré ≥ 2 ($p = 0,008$) et chez les patients en IRC (DFG < 60 mL/min, $p = 0,001$).

Les autres variables testées (sexe, IMC, statut MGMT, prise de cotrimoxazole, taux de plaquettes à l'initiation du traitement par temozolomide) n'ont pas montré de résultats significatifs concernant l'existence d'une corrélation entre ces variables et l'incidence de la thrombopénie cliniquement pertinente.

L'analyse de régression logistique multivariée a été réalisée sur les 4 variables montrant une augmentation de l'apparition de thrombopénie, et seule l'IRC ressort de cette étude avec un impact significatif ($p = 0,038$).

Ces résultats ont permis de réaliser une courbe de survie sans thrombopénie cliniquement pertinente dans cette population, avec distinction entre les patients avec une fonction rénale normale (DFG > 60 mL/min, IRC = 0) et les patients avec une fonction rénale altérée (DFG < 60 mL/min, IRC = 1) (Figure n°5).

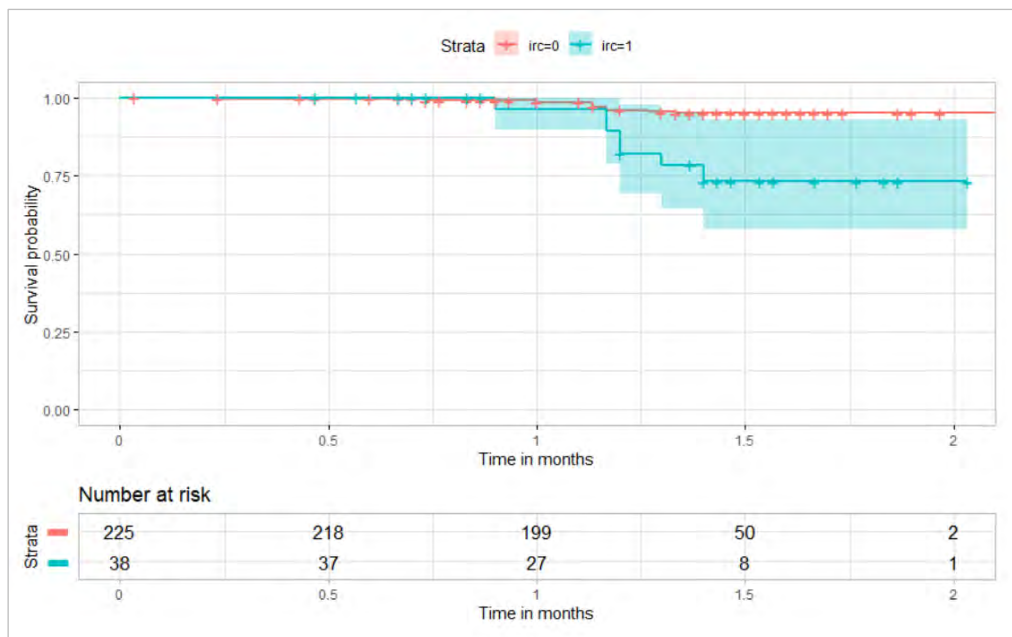


Figure n°5 : Courbe de survie sans thrombopénie chez la population regroupée de patients de l'étude n°1 et l'étude n°2 selon la fonction rénale des patients

4) Modèle de risque

Les covariables retenues pour le modèle de risque sont : le sexe (femme vs homme), la fonction rénale (IRC vs normale), le taux de plaquettes à l'initiation du traitement (≤ 250 G/L vs > 250 G/L), le statut du promoteur MGMT (méthylé vs non méthylé), et la prophylaxie par cotrimoxazole (oui vs non). Les variables et le score de risque associé sont présentés dans le Tableau n°15.

Modèle de risque de l'apparition des thrombopénies chez les patients traités par temozolomide	
Variables	Risque
Sexe	
Femme	1
Homme	0
Fonction rénale	
Normale (DFG ≥ 60 mL/min)	0
IRC (DFG < 60 mL/min)	1
Taux de plaquettes à l'initiation	
Plaquettes > 250 G/L	0
Plaquettes ≤ 250 G/L	1
Statut MGMT	
MGMT méthylé	1
MGMT non méthylé	0
Prophylaxie par cotrimoxazole	
Oui	1
Non	0

Tableau n°15 : Modèle de risque : variables et score de risque associé

Pour tester ce modèle de risque, ce dernier a été appliqué à la population regroupée des études n°1 et n°2. Les 39 patients de l'étude dont le statut du promoteur MGMT n'était pas déterminé, ont été exclus du modèle de risque afin d'éviter un biais dans les résultats. Les résultats du score de risque se trouvent dans le Tableau n°16.

Application du modèle de risque à la population de patients regroupée de l'étude n°1 et de l'étude n°2 (n = 224)			
Score de risque	Pas de toxicité	Toxicité	Total de patients
0	17 (100,0%)	0 (0,0%)	17
1	69 (97,2%)	2 (2,8%)	71
2	72 (91,1%)	7 (8,9%)	79
3	31 (86,1%)	5 (13,9%)	36
4	16 (88,9%)	2 (11,1%)	18
5	3 (100,0%)	0 (0,0%)	3
Total	208	16	224

Tableau n°16 : Score de risque de la population de patients regroupée de l'étude n°1 et de l'étude n°2

Si le score de risque total 0 signifie l'absence de risque de développement d'une thrombopénie cliniquement pertinente, que le score de risque 1 représente un risque faible, que le score de risque 2 représente un risque intermédiaire et que les scores de risque de 3, 4 et 5 représentent un risque important, les populations de l'étude peuvent être regroupées en quatre catégories de risque, comme présenté dans le Tableau n°17.

Catégories de risque de développement d'une thrombopénie cliniquement pertinente sous temozolomide		
Catégorie de risque	Score de risque	Pourcentage de toxicité dans l'étude
Pas de risque	0	0,0%
Risque faible	1	2,8%
Risque intermédiaire	2	8,9%
Risque important	3, 4 et 5	11,1% - 13,9%

Tableau n°17 : Catégories de risque de développement d'une thrombopénie cliniquement pertinente sous temozolomide

Un patient classé dans la catégorie « pas de risque » ou « risque faible » est considéré comme négatif par le modèle de risque, c'est-à-dire qu'il n'est pas censé a priori développer une thrombopénie cliniquement pertinente pendant le traitement par temozolomide dans le protocole de radio-chimiothérapie concomitante.

Un patient classé dans la catégorie « risque intermédiaire » ou « risque important » est considéré comme positif par le modèle de risque, c'est-à-dire qu'il est plus à risque que les patients des autres catégories à développer une thrombopénie cliniquement pertinente pendant le traitement par temozolomide en radio-chimiothérapie concomitante.

Afin de tester la capacité informative de ce modèle de risque, les patients sont catégorisés selon le tableau de contingence représenté dans le Tableau n°18.

	Thrombopénie	Pas de thrombopénie	Total
Modèle de risque positif	VP = 14	FP = 122	136
Modèle de risque négatif	FN = 2	VN = 86	88
Total	16	208	224

Tableau n°18 : Tableau de contingence du modèle de risque

La performance de ce modèle correspond à une sensibilité Se de 87,5%, une spécificité Sp de 41,3%, une valeur prédictive positive VPP de 10,3%, et une valeur prédictive négative VPN de 97,7%.

IV. Discussion

Dans l'étude n°1, seule l'altération de la fonction rénale montre un résultat significatif de corrélation avec l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente ($p = 0,008$), avec une incidence plus importante chez les patients en IRC.

L'étude n°2, visant à valider les résultats de l'étude n°1, ne montre plus cette corrélation significative entre l'IRC et l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente. L'analyse de régression logistique univariée de l'étude n°2 montre une tendance à la majoration de l'apparition de la thrombopénie chez les patients en IRC ($p = 0,170$) et chez les patients avec une prophylaxie anti-infectieuse par cotrimoxazole ($p = 0,149$), sans pour autant prouver une corrélation significative. L'étude n°2 ne permet donc pas de valider les observations faites dans l'étude n°1.

Une analyse sur la population regroupée des études n°1 et n°2 a donc été réalisée afin d'étudier l'impact d'un point de vue statistique avec une cohorte plus importante de patients et un nombre d'évènement plus important, puisque les deux populations ont des caractéristiques comparables. Le résultat de l'analyse de régression logistique montre une corrélation significative de l'IRC avec l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente ($p = 0,003$), mais aucune autre corrélation significative n'a été relevée avec les autres variables étudiées.

Lors de l'analyse de régression logistique de COX réalisée sur la population regroupée des études n°1 et n°2, l'analyse univariée montre une tendance non significative à la majoration de l'apparition d'une thrombopénie chez les patients avec l'âge notamment chez les sujets âgés de plus de 75 ans, mais aussi selon la SC. Une majoration significative de l'apparition d'une thrombopénie est mise en évidence chez les patients avec un indice de performance OMS altéré ≥ 2 ($p = 0,008$) et chez les patients en IRC (DFG < 60 mL/min, $p = 0,001$). Cependant, lors de l'analyse multivariée, seule l'IRC montre une corrélation significative ($p = 0,038$).

Cette étude ne retrouve pas de corrélation significative entre l'apparition d'une thrombopénie cliniquement pertinente et les autres facteurs montrant un impact significatif sur cette toxicité dans les études antérieurement publiées, comme le sexe des patients, pourtant retrouvé dans la majorité des études (36,41,54–56), le statut du promoteur MGMT (55,56), ou le taux de plaquettes à l'initiation du traitement (55).

La variabilité des résultats selon les études est probablement liée à différents facteurs. Tout d'abord, toutes ces études sont rétrospectives et peuvent donc être sujettes aux différents biais inhérents à ce type d'étude observationnelle.

Le recueil de données des études rétrospectives est conditionné par l'accessibilité aux données, le recueil est donc dépendant de ce qui a été enregistré dans les dossiers médicaux des patients.

Il est important de noter que la grande majorité des études antérieurement publiées a été réalisée sur un échantillon de patients de petite taille, avec un faible nombre d'évènements, représentant un biais à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. La cohorte de notre étude (n = 263) est plus conséquente que celles retrouvées dans les autres études et est, à ce jour, une des études réalisées sur le plus grand nombre de patients en termes de recherche de facteurs prédictifs d'hématotoxicité au temozolomide. Cependant la faible incidence des thrombopénies cliniquement pertinentes dans notre étude (6,5%) reste une limite dans l'interprétation de l'analyse statistique.

Un biais de sélection est à considérer puisque, dans la plupart des études antérieurement publiées sur l'hématotoxicité du temozolomide, les patients âgés sont écartés avec des critères d'inclusion n'acceptant que des patients dont l'âge est inférieur ou égal à 70 ans, comme dans les essais cliniques de phase III qui ont été réalisés sur le temozolomide. Aussi, la phase du traitement par temozolomide considérée est différente selon les études. Certaines études sont réalisées sur l'intégralité du protocole STUPP sans différenciation des phases du traitement (radio-chimiothérapie concomitante et chimiothérapie adjuvante) et donc des différents schémas d'administration, tandis que d'autres études s'intéressent plus particulièrement à une phase du traitement, rendant difficile la comparaison des résultats entre ces études.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la phase de radio-chimiothérapie concomitante exclusivement, puisqu'elle est, *a priori*, la phase la plus à risque de toxicité (traitement continu et radiothérapie associée). L'âge ne faisait pas parti des critères d'inclusion ou d'exclusion de l'étude afin d'évaluer si cette variable a un impact sur l'apparition des thrombopénies cliniquement pertinentes.

Un biais de mesure est aussi à considérer dans la comparaison de ces études puisque l'évènement indésirable hématologique quantifié n'est pas toujours considéré de la même manière. Certaines études analysent toute toxicité hématologique retrouvée chez les patients traités par temozolomide, peu importe le grade de cette hématotoxicité, tandis que d'autres ne s'intéressent qu'aux toxicités hématologiques de grade ≥ 3 et d'autres encore s'intéressent aux toxicités cliniquement pertinentes, c'est-à-dire toute toxicité à l'origine d'une concession de dose, d'une pause thérapeutique, d'un arrêt de traitement, ou nécessitant une prise en charge particulière (instauration d'un traitement, transfusions).

Dans cette étude, nous nous sommes uniquement intéressés aux thrombopénies cliniquement pertinentes, la thrombopénie étant la première toxicité hématologique de la lignée myéloïde induite par le temozolomide, et conditionnant la suite de la prise en charge du patient puisqu'elle peut être à l'origine d'un risque hémorragique pouvant aller jusqu'au décès du patient.

Un biais de confusion est également à considérer dans l'interprétation des résultats. Notre étude conclue que l'IRC a un impact significatif dans la majoration de la toxicité plaquettaire du temozolomide dans notre population, comme cela a déjà été retrouvé dans l'étude de Gupta et al. (41). Cependant, aucune explication pharmacocinétique du temozolomide n'est imputable à cet effet de l'altération de la fonction rénale sur la majoration de la toxicité hématologique du temozolomide. Il est alors possible que cette corrélation soit liée à un effet pharmacodynamique, les IRC étant à l'origine de thrombopathies (avec altération de la qualité de l'agrégation plaquettaire lorsque l'urémie et la créatininémie sont importantes), de thrombopénies, et d'un allongement du temps de saignement(67). L'accumulation de ces risques peut être à l'origine de la corrélation retrouvée dans notre étude entre l'IRC et la majoration significative du risque de thrombopénie.

Cette réflexion pourrait être considérée également pour les co-médications associées au traitement par temozolomide. En effet, la pharmacocinétique du temozolomide ne permet pas d'identifier *a priori* d'interactions médicamenteuses pouvant majorer l'effet du temozolomide et de sa toxicité. En revanche, son association avec des médicaments ayant également des effets indésirables sur la lignée plaquettaire pourrait contribuer d'un point de vue pharmacodynamique à une tendance plus importante à la thrombopénie chez les patients impactés.

La prise en compte des co-médications associées pourrait donc être un axe à étudier dans les études à venir sur les thrombopénies induites par le temozolomide.

L'ensemble des études réalisées ne permet donc pas de statuer de manière collégiale sur l'existence d'un ou plusieurs facteurs de prédisposition à la toxicité hématologique du temozolomide. Du fait de la diversité des résultats retrouvés, nous avons proposé un modèle de risque regroupant les différentes variables incriminées dans ces études pour évaluer *a priori* le risque encouru par un patient, lors de l'initiation d'un traitement par temozolomide, de développer une thrombopénie cliniquement pertinente pendant ce traitement.

Ce modèle, appliqué à notre population d'étude, permettrait de prédire 87,5% des thrombopénies cliniquement pertinentes (sensibilité du modèle).

Sachant que la surveillance des toxicités hématologiques des patients traités par temozolomide est déjà importante avec un suivi biologique hebdomadaire et qu'une surveillance plus rapprochée paraît difficile à mettre en place, à la vue du peu de toxicités rapportées (incidence de 6,5% des thrombopénies cliniquement pertinentes dans notre étude), il serait intéressant de réfléchir à la surveillance des patients pour lesquels le modèle de risque prédit l'absence de toxicité hématologique *a priori*.

Si on considère la valeur prédictive négative du modèle à 97,7%, avec la proportion de faux négatifs très faible (0,9% dans notre étude), nous pouvons imaginer que le suivi de ces patients, pour lesquels le modèle ne prédit pas de toxicité *a priori*, pourrait être allégé. Cependant, le caractère imprévisible et grave de ces thrombopénies ne permet pas de se soustraire complètement à la surveillance chez ces patients, malgré une prédiction de non apparition de thrombopénie *a priori*.

Cette étude met également en évidence l'importance du suivi des patients pendant toute la durée du traitement, puisque les thrombopénies cliniquement pertinentes sont très majoritairement retrouvées à partir d'un mois de traitement. Cette incidence tardive par rapport à la date d'initiation du temozolomide permet de souligner l'effet cumulatif de cette toxicité, et l'importance d'un suivi durant toute la période du traitement, avec potentiellement une majoration de la surveillance biologique pendant cette période à risque pour le patient.

V. Conclusion

L'intérêt de la détermination de facteurs prédictifs du risque d'apparition d'une hématoxicité chez les patients traités par temozolomide est important, notamment pour la thrombopénie représentant un évènement à risque pour le patient pour plusieurs raisons : risque hémorragique grave, pouvant aller jusqu'au décès du patient, avec des thrombopénies sévères et perte de chance pour le patient lors de la concession de dose, pause de traitement par temozolomide, ou arrêt définitif du traitement par temozolomide pour toxicité hématologique.

Cependant, l'intégralité des études réalisées sur le sujet montre l'hétérogénéité des variables identifiées comme pouvant avoir un impact sur l'apparition de cette toxicité.

La toxicité hématologique du temozolomide est liée à une synergie de différents facteurs clinico-biologiques et pathologiques, difficiles à incriminer séparément.

Un modèle de risque peut permettre de regrouper des facteurs de risques identifiés dans les nombreuses études réalisées, afin de prédire le risque *a priori* de chaque patient à l'initiation du traitement par temozolomide. Cependant, la détermination de ce score de risque ne dispense pas d'une surveillance biologique rapprochée chez l'ensemble des patients traités par temozolomide, même si le modèle de risque ne prédit pas *a priori* de risque de thrombopénie, étant donné le caractère imprévisible de cette toxicité et de ses conséquences graves pour le patient.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hickman JA, Stevens MFG, Gibson NW, Langdon SP, Fizames C, Lavelle F, et al. Experimental Antitumor Activity against Murine Tumor Model Systems of 8-Carbamoyl-3-(2-chloroethyl)imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (Mitozolomide), a Novel Broad-Spectrum Agent. *Cancer Res.* 1 juill 1985;45(7):3008-13.
2. Fodstad O, Aamdal S, Pihl A, Boyd MR. Activity of mitozolomide (NSC 353451), a new imidazotetrazine, against xenografts from human melanomas, sarcomas, and lung and colon carcinomas. *Cancer Res.* avr 1985;45(4):1778-86.
3. Gibson NW, Erickson LC, Hickman JA. Effects of the Antitumor Agent 8-Carbamoyl-3-(2-chloroethyl)imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one on the DNA of Mouse L1210 Cells. *Cancer Res.* 1 mai 1984;44(5):1767-71.
4. Clark AS, Deans B, Stevens MFG, Tisdale MJ, Wheelhouse RT, Denny BJ, et al. Antitumor Imidazotetrazines. 32.1 Synthesis of Novel Imidazotetrazinones and Related Bicyclic Heterocycles To Probe the Mode of Action of the Antitumor Drug Temozolomide. *J Med Chem.* 1 avr 1995;38(9):1493-504.
5. Tsang LLH, Farmer PB, Gescher A, Slack JA. Characterisation of urinary metabolites of temozolomide in humans and mice and evaluation of their cytotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1 sept 1990;26(6):429-36.
6. Newlands ES, Stevens MFG, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev.* 1 janv 1997;23(1):35-61.
7. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 10 mars 2005;352(10):997-1003.
8. Esteller M, Hamilton SR, Burger PC, Baylin SB, Herman JG. Inactivation of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase by promoter hypermethylation is a common event in primary human neoplasia. *Cancer Res.* 15 févr 1999;59(4):793-7.
9. Friedman HS, McLendon RE, Kerby T, Dugan M, Bigner SH, Henry AJ, et al. DNA mismatch repair and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol.* déc 1998;16(12):3851-7.
10. Brell M, Tortosa A, Verger E, Gil J, Viñolas N, Villá S, et al. Prognostic significance of O6-methylguanine-DNA methyltransferase determined by promoter hypermethylation and immunohistochemical expression in anaplastic gliomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 juill 2005;11(14):5167-74.

11. Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldiroli D, et al. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro-Oncol.* 1 févr 2008;10(1):79-87.
12. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma: Clinical article. *J Neurosurg.* 1 janv 2009;110(1):156-62.
13. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg.* 1 sept 2003;99(3):467-73.
14. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol.* 20 mai 1993;26(2):239-44.
15. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med.* 10 mars 2005;352(10):987-96.
16. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, 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.* 1 mai 2009;10(5):459-66.
17. Bloom HJ. Combined modality therapy for intracranial tumors. *Cancer.* janv 1975;35(1):111-20.
18. Salazar OM, Philip Rubin MD, Feldstein ML, Pizzutiello R. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: Final Report. *Int J Radiat Oncol.* 1 oct 1979;5(10):1733-40.
19. Muschel RJ, Soto DE, McKenna WG, Bernhard EJ. Radiosensitization and apoptosis. *Oncogene.* déc 1998;17(25):3359-63.
20. Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG, Marcus K, Newlands ES. In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation. *Anticancer Drugs.* 1 janv 1997;8(1):92-7.
21. Van Rijn J, Heimans JJ, Van den Berg J, Van der Valk P, Slotman BJ. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int J Radiat Oncol.* 1 juin 2000;47(3):779-84.
22. Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. p53 effects both the duration of G2/M arrest and the fate of temozolomide-treated human glioblastoma cells. *Cancer Res.* 1 mars 2001;61(5):1957-63.

23. Stevens MFG, Hickman JA, Langdon SP, Chubb D, Vickers L, Stone R, et al. Antitumor Activity and Pharmacokinetics in Mice of 8-Carbamoyl-3-methylimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a Novel Drug with Potential as an Alternative to Dacarbazine. *Cancer Res.* 15 nov 1987;47(22):5846-52.
24. Newlands ES, Blackledge GR, Slack JA, Rustin GJ, Smith DB, Stuart NS, et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045; M&B 39831; NSC 362856). *Br J Cancer.* févr 1992;65(2):287-91.
25. Stupp R, Dietrich PY, Kraljevic SO, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising Survival for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Treated With Concomitant Radiation Plus Temozolomide Followed by Adjuvant Temozolomide. *J Clin Oncol.* 1 mars 2002;20(5):1375-82.
26. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevidis M, Verigos C, Misailidou D, et al. Randomized Phase II Study of Temozolomide and Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol.* avr 2005;23(10):2372-7.
27. HAS - Commission de transparence Temozolomide [Internet]. [cité 24 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_401033/fr/temodal-temozolomide
28. Résumé des caractéristiques du produit - TEMOZOLOMIDE - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66186993&typedoc=R>
29. Colevas AD, Setser A. The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0 is the new standard for oncology clinical trials. *J Clin Oncol.* 15 juill 2004;22(14_suppl):6098-6098.
30. Jen JF, Cutler DL, Pai SM, Batra VK, Afrime MB, Zambas DN, et al. Population Pharmacokinetics of Temozolomide in Cancer Patients. *Pharm Res.* 1 oct 2000;17(10):1284-9.
31. Madarnas Y, Sawka CA, Franssen E, Bjarnason GA. Are medical oncologists biased in their treatment of the large woman with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat.* mars 2001;66(2):123-33.
32. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol.* août 2004;58(2):119-33.
33. Kesari S, Schiff D, Drappatz J, LaFrankie D, Doherty L, Macklin EA, et al. Phase II Study of Protracted Daily Temozolomide for Low-Grade Gliomas in Adults. *Clin Cancer Res.* 1 janv 2009;15(1):330-7.

34. Panet-Raymond V, Souhami L, Roberge D, Kavan P, Shakibnia L, Muanza T, et al. Accelerated Hypofractionated Intensity-Modulated Radiotherapy With Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Patients With Glioblastoma Multiforme: A Safety and Efficacy Analysis. *Int J Radiat Oncol*. 1 févr 2009;73(2):473-8.
35. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: Temozolomide Plus Radiation Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Clin Cancer Res*. 3 oct 2005;11(19):6767-71.
36. Bae SH, Park MJ, Lee MM, Kim TM, Lee SH, Cho SY, et al. Toxicity Profile of Temozolomide in the Treatment of 300 Malignant Glioma Patients in Korea. *J Korean Med Sci*. juill 2014;29(7):980-4.
37. Lee S. Constipation [Internet]. Société canadienne du cancer. 2021 [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/constipation>
38. Kizilarslanoglu MC, Aksoy S, Yildirim NO, Ararat E, Sahin I, Altundag K. Temozolomide-related infections: review of the literature. *J BUON*. 1 juill 2011;16(3):547-50.
39. Grossman SA, Ye X, Lesser G, Sloan A, Carraway H, Desideri S, et al. Immunosuppression in patients with high-grade gliomas treated with radiation and temozolomide. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 août 2011;17(16):5473-80.
40. Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against Opportunistic Infections in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 11 mai 2000;342(19):1416-29.
41. Gupta T, Mohanty S, Moiyadi A, Jalali R. Factors predicting temozolomide induced clinically significant acute hematologic toxicity in patients with high-grade gliomas: A clinical audit. *Clin Neurol Neurosurg*. 1 sept 2013;115(9):1814-9.
42. Clarke JL, Iwamoto FM, Sul J, Panageas K, Lassman AB, DeAngelis LM, et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Followed by Either Dose-Dense or Metronomic Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 10 août 2009;27(23):3861-7.
43. Gerber DE, Grossman SA, Zeltzman M, Parisi MA, Kleinberg L. The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas. *Neuro-Oncol*. janv 2007;9(1):47-52.
44. Marzolini C, Decosterd LA, Shen F, Gander M, Leyvraz S, Bauer J, et al. Pharmacokinetics of temozolomide in association with fotemustine in malignant melanoma and malignant glioma patients: comparison of oral, intravenous, and hepatic intra-arterial administration. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998;42(6):433-40.

45. Brada M, Judson I, Beale P, Moore S, Reidenberg P, Statkevich P, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies. *Br J Cancer*. nov 1999;81(6):1022-30.
46. Ostermann S, Csajka C, Buclin T, Leyvraz S, Lejeune F, Decosterd LA, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 juin 2004;10(11):3728-36.
47. Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(10):669-80.
48. Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H. General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):681-96.
49. Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. *Actual Pharm*. 1 nov 2017;56(570):47-50.
50. Puisse F, Bardin C. Pharmacocinétique et Suivi Thérapeutique Pharmacologique des Anticancéreux [Internet]. *OncoThériaque*. 2021 [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.oncotheriaque.org/extranet/contenu/68>
51. Crochow L, Baraldi C, Noe D. Is Dose Normalization to Weight or Body Surface Area Useful in Adults? 1. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 21 févr 1990;82(4):323-5.
52. Kloft C, Wallin J, Henningson A, Chatelut E, Karlsson MO. Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model for Neutropenia with Patient Subgroup Identification: Comparison across Anticancer Drugs. *Clin Cancer Res*. 15 sept 2006;12(18):5481-90.
53. Thomas F, Séronie-Vivien S, Gladiéff L, Dalenc F, Durrand V, Malard L, et al. Cystatin C as a New Covariate to Predict Renal Elimination of Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1 déc 2005;44(12):1305-16.
54. Armstrong TS, Cao Y, Scheurer ME, Vera-Bolaños E, Manning R, Okcu MF, et al. Risk analysis of severe myelotoxicity with temozolomide: the effects of clinical and genetic factors. *Neuro-Oncol*. déc 2009;11(6):825-32.
55. Lombardi G, Rumiato E, Bertorelle R, Saggiaro D, Farina P, Della Puppa A, et al. Clinical and Genetic Factors Associated With Severe Hematological Toxicity in Glioblastoma Patients During Radiation Plus Temozolomide Treatment: A Prospective Study. *Am J Clin Oncol*. oct 2015;38(5):514-9.
56. Becker-Schiebe M, Wetzel M, Wetzel F, Christansen H, Hoffmann W. Hematologic toxicity of temozolomide and radiation in glioblastoma patients – correlation with clinicopathological factors. *Clin Med J* 2015;163-9. 2015;

57. Kleinberg L, Grossman SA, Piantadosi S, Zeltzman M, Wharam M. The effects of sequential versus concurrent chemotherapy and radiotherapy on survival and toxicity in patients with newly diagnosed high-grade astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 1999;44(3):535-43.
58. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions.* Elsevier; 2015. 7629 p.
59. Anderson G. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:1-10.
60. Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol.* nov 1998;38(11):1003-9.
61. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2000;49(2):158-67.
62. Hurria A, Lichtman SM. Pharmacokinetics of chemotherapy in the older patient. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* janv 2007;14(1):32-43.
63. Minniti G, Lombardi G, Paolini S. Glioblastoma in Elderly Patients: Current Management and Future Perspectives. *Cancers.* 8 mars 2019;11(3):336.
64. Barker CA, Chang M, Chou JF, Zhang Z, Beal K, Gutin PH, et al. Radiotherapy and concomitant temozolomide may improve survival of elderly patients with glioblastoma. *J Neurooncol.* 1 sept 2012;109(2):391-7.
65. Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, Litofsky NS, Recht LD. Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer.* 2003;97(9):2262-6.
66. Sabharwal A, Waters R, Danson S, Clamp A, Lorigan P, Thatcher N, et al. Predicting the myelotoxicity of chemotherapy: the use of pretreatment O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase determination in peripheral blood mononuclear cells. *Melanoma Res.* déc 2011;21(6):502-8.
67. Gafter U, Bessler H, Malachi T, Zevin D, Djaldetti M, Levi J. Platelet count and thrombopoietic activity in patients with chronic renal failure. *Nephron.* 1987;45(3):207-10.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Evaluation de facteurs prédictifs d'hématotoxicité du temozolomide en radio-chimiothérapie concomitante chez les patients traités en neuro-oncologie

Le temozolomide est un anticancéreux oral dont la toxicité dose-limitante est la thrombopénie. L'évaluation des facteurs prédictifs d'hématotoxicité représente un outil d'intérêt pour la prise en charge des patients. Cette étude rétrospective monocentrique est menée sur des patients traités par radio-chimiothérapie concomitante au temozolomide afin d'analyser le lien entre caractéristiques des patients et apparition de thrombopénie cliniquement pertinente. Seule l'insuffisance rénale chronique serait significativement liée à l'apparition de thrombopénies cliniquement pertinentes. Cependant, la variabilité des résultats retrouvés dans les études antérieurement publiées ne permet pas de statuer sur l'existence de ces facteurs prédictifs d'hématotoxicité. Notre observation nous a permis d'incrémenter un modèle de risque qui reprend les critères associés à l'hématotoxicité dans les différentes études, pour évaluer un score de risque d'hématotoxicité *a priori* à l'initiation du temozolomide.

Evaluation of predictive factors of haematotoxicity of temozolomide in concomitant radio-chemotherapy in patients treated in neuro-oncology

Temozolomide is an oral anticancer drug of which dose-limiting toxicity is thrombocytopenia. The evaluation of possible predictive factors of haematotoxicity represents a tool of interest for the management of patients. This single-centre retrospective study on patients treated with concomitant radio-chemotherapy and temozolomide to analyse the correlation between patient characteristics and occurrence of clinically relevant thrombocytopenia. Only chronic renal failure was found to be significantly correlated with the occurrence of clinically relevant thrombocytopenia. However, the variability of the results between the different studies previously published does not allow us to rule out specific factors that may predict temozolomide haematotoxicity. A risk model was incremented based on our observation with other criteria correlated with hematotoxicity in the different studies published to assess the risk of haematotoxicity at temozolomide initiation.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : Glioblastome, Temozolomide radio-chimio-concomitant, Hématotoxicité

Université Toulouse II Paul Sabatier – Département des sciences pharmaceutiques

35, chemin des Maraîchers

31062 TOULOUSE cedex 9

Directeur de thèse : Dr PUISSET Florent