

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 11 octobre 2019

par

Alexandre NIVET

né le 26 août 1987, à Nantes (44)

**Thrombopénie chez les patients traités par Témazolomide
concomitant et adjuvant pour un glioblastome**

Étude rétrospective des facteurs de risques et des conséquences
cliniques

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Pierre CLAVERE

Président

M. le Docteur Frédéric DHERMAIN

Directeur

Mme le Professeur Nicole TUBIANA

Juge

M. le Professeur François CAIRE

Juge

M. le Professeur François LABROUSSE

Membre invité

Mme le Docteur Élise DELUCHE

Membre invité



Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 11 octobre 2019

par

Alexandre NIVET

né le 26 août 1987, à Nantes (44)

**Thrombopénie chez les patients traités par Témazolomide
concomitant et adjuvant pour un glioblastome**

Étude rétrospective des facteurs de risques et des conséquences
cliniques

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Pierre CLAVERE

Président

M. le Docteur Frédéric DHERMAIN

Directeur

Mme le Professeur Nicole TUBIANA

Juge

M. le Professeur François CAIRE

Juge

M. le Professeur François LABROUSSE

Membre invité

Mme le Docteur Élise DELUCHE

Membre invité

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

ASSESEURS :

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE



FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian (CS CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION



ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES

MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
------------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan

LAUCHET Nadège

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2018 au 31-08-2019

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2020

BONNAUD François du 01-09-2017 au 31-08-2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01-09-2017 au 31-08-2019

DENIS François du 01-09-2017 au 31-08-2019

GAINANT Alain du 01-09-2017 au 31-08-2019

MERLE Louis du 01-09-2017 au 31-08-2019

MOULIES Dominique du 01-09-2017 au 31-08-2019

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2020

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2017 au 31-08-2019

VIROT Patrice du 01-09-2018 au 31-08-2019

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER) 31/10/20 1er contrat
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/19 1er contrat
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 31/10/19 2e contrat
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 31/10/20 1er contrat
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE 31/10/20 1er contrat
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/20 1er contrat
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES (fin de fonction au 01/09/19) 2e contrat
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE 31/10/19 fin de fonctions définitive
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/20 1er contrat
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/19 1er contrat
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE 02/05/19 2e contrat
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/20 1er contrat
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE 31/10/20 1er contrat
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 31/10/20 1er contrat
TALLA Perrine	BIOLOGIE CELLULAIRE 06/11/20 1er contrat

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 31/10/20 1er contrat
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE 31/10/20 1er contrat
AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A 31/10/19 1er contrat



BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE 31/10/19 2e contrat
BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE 31/10/20 1er contrat
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE 31/10/19 2e contrat
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT 16/11/19 1er contrat
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE 08/01/19 1er contrat
CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE 31/10/19 2e contrat
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE (délégation pour mission d'étude pour 1 an) 31/10/19 fin de fonctions définitive
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (à compter du 02/05/17) 01/05/19 1er contrat
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION 31/10/19 2e contrat
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE 30/04/19
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (à compter du 02/05/17) 01/05/19 1er contrat
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE 31/10/19 1er contrat
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE 31/10/20 1er contrat
EVARD Bruno	REANIMATION 31/10/19 1er contrat
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES 31/10/19 1er contrat
FAYEMENDY Charlotte	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE 31/10/19 1er contrat
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie) 31/10/20 1er contrat
GHANEM Khaled	ORL 31/10/20 1er contrat
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE 31/10/20 1er contrat
GOUDELIN Marine	REANIMATION 31/10/19 1er contrat
GUTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES 31/10/20 1er contrat
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 31/10/19 1er contrat
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRIE d'ADULTES 31/10/19 1er contrat
LACOSTE Marie	MEDECINE INTERNE 31/10/19 1er contrat
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE 01/09/19 fin de fonctions définitive
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE 31/10/19 1er contrat

LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE 31/10/20 1er contrat
LEHMANN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE 31/10/19 1er contrat
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE 31/10/19 2e contrat
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE 31/10/19 2e contrat
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE 31/10/20 1er contrat
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE 31/10/20 1er contrat
ORLIAC Hélène	RADIOTHERAPIE 30/04/20 1er contrat
ORSONI Xavier	UROLOGIE 31/10/20 1er contrat
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B 31/10/20 1er contrat
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE 31/10/19 1er contrat
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE 31/10/20 1er contrat
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI) 31/08/19 fin de fonctions définitive
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE 31/10/19 2e contrat
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE 31/10/19 1er contrat
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE 31/10/20 1er contrat
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE 31/10/20 1er contrat
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE 31/10/20 1er contrat

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE

VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE 01/05/19
-----------------------	---

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

CARLESSO-CROUZIL Olivia	31/10/20 1er contrat
SEVE Léa	31/10/19 1er contrat

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

LERAT Justine O.R.L.



MATHIEU Pierre-Alain

(du 01/05/16 au 31/10/20)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE

(du 01/05/16 au 31/10/20)

A Adam.



*Que chacun s'efforce dans le milieu où il se trouve de témoigner à d'autres une véritable
humanité. C'est de cela que dépend l'avenir du monde.*
Albert Schweitzer



Remerciements

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Au Professeur Pierre CLAVERE
Professeur des Universités de Radiothérapie, Praticien Hospitalier
Chef de service de Radiothérapie, CHU de Limoges

Vous me faite l'honneur de juger et présider cette thèse et je vous en remercie.
Je vous remercie pour votre implication et votre soutien lors de mes différents projets réalisés pendant mes années d'internat.
Je vous remercie pour votre enseignement et notamment pour les bons moments passés en curiethérapie.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THESE

Au Docteur Frédéric DHERMAIN
Praticien hospitalier en Radiothérapie, Gustave Roussy à Villejuif

Vous m'avez fait l'honneur d'avoir accepté de me confier et surtout d'encadrer ce travail.

Je vous remercie pour tout le temps que vous m'avez consacré et pour vos conseils.

Je vous remercie pour vos qualités de pédagogue et la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard lors de mon semestre à Gustave Roussy.

Merci encore d'être venue jusqu'à Limoges aujourd'hui.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon respect.



A NOTRE MAITRE ET JUGE
Au Professeur Nicole TUBIANA
Professeur Emérite des Universités d'Oncologie, Praticien hospitalier

Vous me faite l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.
Je vous remercie pour le semestre accompli dans votre service, j'ai beaucoup apprécié
travailler avec vous, vos visite et votre soutien constant lors des difficultés.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.



A NOTRE MAITRE ET JUGE

Au Professeur François CAIRE
Professeur des Universités de Neurochirurgie, Praticien hospitalier
Chef de service de Neurochirurgie, CHU de Limoges

Vous me faite l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous remercie pour cette précieuse collaboration entre nos deux spécialités.

Je vous remercie pour vos réponses bienveillantes à mes nombreuses interrogations.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.



A NOTRE MAITRE ET JUGE

Au Professeur François LABROUSSE
Professeur des Universités d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Praticien hospitalier
Chef de service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU de Limoges

Vous me faite l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.
Je vous remercie pour vos réponses à mes questions au cours des RCP de Neurochirurgie.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A NOTRE JUGE
Au Docteur Elise DELUCHE,
Praticien Hospitalier en Oncologie Médicale, CHU de limoges

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail.
Je te remercie pour ta gentillesse, ton implication pour la formation des jeunes internes, dont
je fus partie.
Je n'ai pas eu la chance de partager un semestre avec toi mais j'espère avoir le privilège de
te côtoyer lors de ma vie professionnelle.

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.



A Antoine Schernberg, pour son aide essentiel dans les résultats statistiques de ce travail.

A ma famille,

A Anne, qui m'a soutenu dans les moments difficiles, sans laquelle je n'aurais pas eu le courage de franchir les épreuves. Merci pour le bonheur que tu m'apportes au quotidien. Merci car savoir que je me réveillerais chaque jour à tes côtés me rend heureux.

A Adam, mon premier-né, mon petit garçon. Merci d'être arrivé dans ma vie, ta naissance a été le moment le plus intense de ma vie. Merci pour tous les moments de joie que tu m'apportes déjà et pour ceux que nous partagerons.

A mes parents, merci pour tout le bonheur que vous m'avez apporté dans mon enfance, merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises. Je ne doute pas que vous ferez des super Mamie et Papi.

A ma mère, merci de m'avoir soutenu pendant mes premières années d'études. Merci de continuer d'être présente lors de mes difficultés, surtout en orthographe.

A mon père, merci de m'avoir appris qu'il fallait se donner les moyens d'atteindre ses objectifs.

A mon grand frère Jean-Baptiste, merci pour notre enfance pleine de bon souvenirs et de quelques disputes. Merci d'avoir été un exemple, d'avoir partagé tes connaissances et ta culture.

A mon petit frère Arthur, le petit dernier de la famille, merci de m'avoir remis les pieds sur terre en me privant de la place du petit chouchou. Merci pour ta joie de vivre et les bons moments partagés.

A mes grands-parents Germaine et Dédé, Jeannine et Jo, merci pour tous les moments de bonheur de mon enfance passé à Tours, Machecoul et Noirmoutier.

A Thomas, Elsa, Anatole et Ulysse, merci pour toutes les vacances passez ensemble.

A Isabelle, Véronique et Daniel, merci pour ces moments partagés en famille.

A mon parrain Philippe, merci pour ta gentillesse et tes plats de pâtes.

A papi Yvon, merci de m'avoir fait rêver de voyage et d'aventure quand j'étais enfant.

A Joséphine, merci de m'avoir accueillie chez toi, cette rencontre a été particulièrement importante dans ma vie et je suis fière d'avoir pu te connaître.

A Alain et Martine, merci de ne pas m'en vouloir de vous avoir volé votre petite chérie. Merci pour votre aide et votre soutien dans nos projets. Merci d'être des super grands-parents pour Adam.

A Marie et Kenji, les tantes et oncles rêvés pour Adam. On a beaucoup de chance de vous avoir à nos côtés.

A Nathan, ce petit bonhomme plein de d'énergie, qui remplit de joie par sa présence. Merci pour toutes les bêtises que tu vas partager avec ton cousin.

A mes collègues et amis,

A Camille, la meilleur des amies, merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur et ta joie de vivre. Je suis heureux de partager avec toi les moments les plus importants de ma vie.

A Kévin, merci d'avoir été un super co-interne avec lequel j'ai partagé les galères du premier semestre.

A Amel, merci d'avoir été un modèle comme interne et comme médecin, pour tous ce que tu m'as appris. Merci d'être une super amie, de nous avoir montré qu'on peut tout gérer un même temps, mais on ne sera jamais à ton niveau. Pour notre première soirée SFJRO.

A Hélène, merci pour ta gentillesse, toujours de bonne humeur. Merci d'être une super collègue et chef, c'est très agréable de travailler avec toi. C'est très rassurant pour moi de savoir que je pourrais te contacter si j'ai des doutes. Merci d'avoir apporté la lumière à mon petit garçon.

A Gladys, Anaïs, Élodie, Fabien, Julia, Clémentine, Tiffany, Freddy, Élise et Aurélie avec qui j'ai partagé mon internat, vous êtes le meilleur groupe d'interne possible. Je serais heureux de continuer de travailler avec vous.

A Anne-Hélène, Thomas et Étienne, qui nous ont montré la voie du mariage et de la parentalité, merci pour vos conseils. C'était chouette de sauver le monde avec vous.

A Sylvain et Anaïs, hâte de passer des soirées Briviste avec vous.

A Pauline et Hugo, pour ce semestre passé ensemble dans la bonne humeur et cette amitié qui nous lie depuis, en particulier pour les massages.

A Julie et Romain, qui vont vivre les m^mes joies et galères que nous à quelques jours intervalle.

A tous les amis que j'ai pu rencontrer lors de mon internat et qui m'ont aidé à supporter les moments difficiles, Fadoua, Blandine, Justine, Mathilde, Camille, Alexandre, Barthélémy, Yacine, Thomas, Xavier, Paul, Louis et les autres.

A mes amis de Bordeaux,

A Benjamin, merci pour tout ce que tu m'as apporté, pour les soirées de vie commune, pour ta maîtrise de l'Américain en vacances, pour toutes ces soirées à refaire le monde. Merci pour les soirées Corrésiennes mémorables.

A Camille, je ne t'en veux pas de me l'avoir volé, j'ai hâte de fêter votre mariage, je vous souhaite plein de bonheur.

A David, merci pour ta gentillesse et ta générosité. Tu m'as impressionné par ta capacité à devenir un bon cuisinier alors que tu ne savais pas ce qu'est une casserole. Merci à ta famille qui m'a si bien accueillie.

A François, tu es le symbole du bon vivant et du savoir vivre à la française. Merci pour toutes les soirées mémorables que nous avons passé ensemble. Merci à ta famille pour son accueil et ses moments partagés.

A Édith, tu as été une super colocataire, tu m'as permis d'être dans les meilleurs conditions pour ma dernière année. J'ai hâte qu'Adam puisse rencontrer Louise pour qu'ils deviennent amis comme leurs parents.

A Thomas, pour m'avoir sauvé du bungasoucoupe. Merci à tes parents pour leur accueil.

A Alric, mon soigneur officiel de torticolis, pour les bons moments passés en voyage.

A Cécile et Michael, pour m'avoir permis d'utiliser leur tuyau d'eau pour me laver.



A Pierre-Victor, pour ces moments studieux dans la team de révision de dernière année.

A Maïa, pour ton sens de l'orientation et de l'organisation, pour ce discours perdu à jamais mais au combien poétique.

A Johanna, parce que tu es une fille super et que ça me fait toujours plaisir de discuter avec toi.

A Aymeric, pour ne pas avoir eu un petit coup dans le nez à mon mariage, pour être d'humeur égal et jamais hargneux, mais on t'aime quand même.

A l'équipe d'oncologie de Brive,

A Isabelle Sillet-Bach, merci d'avoir été un modèle d'humanité et de bienveillance à l'égard des patients.

A Valérie Ganansia, merci de m'avoir fait aimer la radiothérapie et de m'avoir donné la rigueur nécessaire à cette spécialité.

Au Docteur Leduc pour m'avoir accueilli dans son service au premier semestre.

A mes futurs collègues : Laure Vayre, Léopold Kamsu-Kom, Ester Capelo, Annabelle Gaumier, Aurélien Pompon, Aude Martin, Sophie Lefort, Nicolas Madranges.

A l'ensemble des médecins, dosimétristes et manipulateurs qui sont une équipe d'exception, avec lesquels je débute mon activité avec confiance en étant assuré de leur bienveillance.

A Noël Brunies, avec qui j'avais passé de très bons moments en hospitalisation et que je suis content de retrouver.

A Olivier, qui m'a appris plein de chose sur mon premier semestre et les suivants.

A l'équipe d'oncologie et d'hôpital de jours, qui va avoir besoin de courage pour me supporter de nouveau.

A l'équipe de radiothérapie de Limoges,

A Nadira Saïdi, pour son enseignement sa disponibilité.

A Djamel Aouad, pour sons soutien aux internes.

A Patricia, pour son aide dans les soins de pansement, pour les prélèvements lors de mon année recherche, pour sa gentillesse.

A Cathy, toujours disponible et souriante.

A l'équipe de manipulateurs, de médecins, de dosimétristes et de secrétaire, je suis content de pouvoir continuer de travailler avec vous, aux bons moments que l'on va passr au bloc de curiethérapie.

A l'équipe d'oncologie de Limoges,

A Valérie Lebrun-Ly, Laurence Venat, Frédéric Thuillier et Sabrina Falkowski.

A Sophie Leobon, pour son aide pour la thèse et le mémoire de DES.

A Isabelle et Annabelle, pour toutes les belles chansons partagés sur les courriers.

A Pioupiou, pour son sourire à l'accueil.

A Jean-Paul, pour sa compétence et sa bonne humeur.

A toute l'équipe d'infirmières, ASH et secrétaires.

A l'équipe de soins palliatif de Limoges,

A l'équipe médical, Dominique Grouille, Jean-Vincent Bourzeix, Bertrand Sardin et Paul-Antoine Quesnel.

A toute l'équipe d'infirmières, ASH et secrétaires, votre gentillesse et bienveillance font de ce service une référence dans l'humanité de la prise en charge.

A l'équipe du laboratoire EA 3842 de la faculté de Limoges,

Au Professeur Marie-Odile Jauberteau, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire.

Au Professeur Fabrice Lalloué, pour m'avoir donné un sujet, encadré et soutenu dans mes projets au cours de cette année recherche.

A Barbara Bessette, pour son enseignement du pipetage sous hotte de culture, pour sa disponibilité et sa gentillesse.

A Hussein pour m'avoir enseigné les manipulations nécessaires à mon travail.

A toute l'équipe d'enseignant chercheur, de thésard et d'étudiant du laboratoire avec lesquels j'ai passé une année enrichissante.

A l'équipe de radiothérapie de Gustave Roussy,

Au Professeur Eric Deutsch, pour m'avoir accueilli dans son service.

A Sofia Rivera, pour son enseignement et son soutien dans mes projets.

A toute l'équipe médical, de manipulateurs, de physiciens, de dosimétristes et de secrétaires.

A mes co-internes et notamment la team A, Geoffroy Boule, Nicolas Meillan et Cédric Lebacle.

A l'équipe de radiothérapie de Lausanne,

Au Professeur Jean Bourhis, pour son accueil dans son service.

A André Durham, pour m'avoir pris en charge durant mon séjour et m'avoir permis d'apprendre à vivre sans respirer.

A toute l'équipe médical, de manipulateurs, de physiciens, de dosimétristes et de secrétaires.

A l'équipe de radiothérapie de Tours,

Aux Professeurs Gilles Calais et Isabelle Barillot, pour leur accueil dans le service.

A Sophie Chapet, pour son enseignement et son jolie cadeau qui m'a beaucoup touché.

A Ossama Didas, Aurélien Robert, Guillaume Janoray et Alice Theron.

A toute d'infirmières, d'ASH, de manipulateurs, de physiciens, de dosimétristes et de secrétaires.

A mes co-internes : Clarisse, Sandra, Cédric, Timothée et Yassine.

Au Professeur Florence Huguet, pour m'avoir soutenu et encadré dans la publication de mon article.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des Abréviations.....	30
Introduction.....	32
I. Glioblastome.....	33
I.1. Spongioblastoma Multiforme.....	33
I.2. Épidémiologie.....	33
I.3. Histologie.....	36
II. Traitement du glioblastome.....	37
II.1. Chirurgie.....	37
II.2. Radiothérapie.....	38
II.3. Traitement médical.....	41
II.3.1. Chimiothérapie.....	41
II.3.2. Traitement anti-angiogénique.....	42
II.3.3. Thérapie ciblée anti-EGFR.....	43
II.3.4. Immunothérapie.....	44
II.3.5. TTF une nouvelle méthode de traitement du cancer.....	45
III. Le Témzolomide.....	46
III.1. Découverte et essais précoces.....	46
III.2. Mécanisme d'action et de résistance.....	47
III.3. Témzolomide et méthylation de MGMT.....	48
III.4. Indications du Témzolomide dans le glioblastome.....	49
III.5. Effets secondaires du Témzolomide.....	50
IV. Témzolomide et thrombopénie.....	52
IV.1. La Thrombopoïèse.....	52
IV.2. Thrombopénie chimio-induite.....	52
IV.3. Témzolomide et thrombopénie, une vraie question clinique.....	53
V. Objectif de notre étude.....	55
Patients et Méthodes.....	56
I. Sélection des patients.....	57
II. Radiothérapie et chimiothérapie.....	58
III. Analyse statistique.....	59
Résultats.....	60
I. Population et caractéristiques.....	61
II. Traitement par Témzolomide.....	63
III. Thrombopénie sous Témzolomide concomitant et adjuvant.....	64
IV. Autres troubles hématologiques sous Témzolomide.....	66
V. Analyse des facteurs prédictifs de thrombopénie sous Témzolomide.....	67
VI. Influence de la thrombopénie sur le pronostic du glioblastome.....	68
Discussion.....	69
Conclusion.....	75
Références bibliographiques.....	76
Serment d'Hippocrate.....	77



Table des illustrations

Illustration 1: Images macroscopique et microscopique du Spongioblastoma Multiforme (2).	32
Illustration 2: Classification histo-moléculaire des gliomes (27)	34
Illustration 3: Dosimétrie conformationnel 3D d'une radiothérapie de glioblastome pariétal droit	40
Illustration 4: Transformation du Témzolomide en son composé actif, le MTIC (119)	45
Illustration 5: Survie des patients traités pour un glioblastome en fonction du type de traitement et du statut MGMT (124)	48
Illustration 6: Le Témzolomide associé à la radiothérapie améliore la survie des patients atteints de glioblastome (64)	50
Illustration 7: Diagramme de flux des patients traités pour un gliome à Gustave Roussy inclus ou exclus de l'analyse	61
Illustration 8: Survie des patients traités pour un glioblastome en fonction de la survenue d'une thrombopénie concomitante, établie selon la méthode de Kaplan-Meier	73
Illustration 9: Survie des patients traités pour un glioblastome en fonction de la survenue d'une thrombopénie adjuvante, établie selon la méthode de Kaplan-Meier	73



Table des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'analyse.....	63
Tableau 2: Incidence et conséquences de la thrombopénie sous Témzolomide concomitant et adjuvant.....	65
Tableau 3: Caractéristiques cliniques des patients ayant présentés une thrombopénie durant le témozolomide concomitant.....	66
Tableau 4: Analyse univariée des facteurs prédictifs de thrombopénie avec le Témzolomide concomitant.....	68
Tableau 5: Analyse univariée des facteurs prédictifs de thrombopénie avec le Témzolomide adjuvant.....	70
Tableau 6: Analyse multivariée des facteurs prédictifs de thrombopénie avec le Témzolomide concomitant.....	71
Tableau 7: Analyse multivariée des facteurs prédictifs de thrombopénie avec le Témzolomide adjuvant.....	71



Liste des Abréviations

5-ALA : Acide 5-Aminolévulinique
ADN : Acide Désoxyribonucléique
ARN : Acide Ribonucléique
ASCO : American Society of Clinical Oncology
ATRX : Alpha Thalassemia/mental Retardation syndrome X-linked
AUC : Area Under the concentration time Curve ou aire sous la courbe de concentration en fonction du temps
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BCNU : Bis-Chloroethylnitrosourea ou Carmustine
BER : DNA Base Excision Repair
BSA : Body Surface Area ou surface corporelle
BTSG : Brain Tumor Study Group
CCNU : 1-(2-Chloroethyl)-3-Cyclohexyl-1-Nitrosourea ou Lomustine
CI : Intervalle de Confiance
CPT-11 : Irinotecan
CTCAEv4 : Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0
CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
CTV : Clinical Target Volume ou volume cible anatomo-clinique
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC : European Organization on Research and Treatment of Cancer
ESTRO : European Society for Radiotherapy and Oncology
FDA : U.S Food and Drug Administration
GCSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor
Gy : Gray
GSTP1 : Glutathione S-Transferase Pi 1
GTV : Gross Tumor Volume ou volume tumoral macroscopique
IDH : Isocitrate déshydrogénase
IgG : Immunoglobuline G
IMRT : Intensity-Modulated Radiation Therapy ou radiothérapie par modulation d'intensité
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ISM : Intraoperative Stimulation Mapping
MDM2 : Mouse Double Minute 2 homolog
MGMT : Méthyl Guanine Méthyl Transférase
MMRD : DNA Mismatch Repair
MSH6 : MutS Homolog 6
MTIC : 3-Méthyl-(Triazen-1-yl)Imidazole-4-Carboxamide
mTOR : mechanistic Target Of Rapamycin

NQO1 : NAD(P)H Quinone Dehydrogenase 1
OAR : Organe à Risque
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Otorhinolaryngologie
OS : Overall Survival ou survie globale
PARP : Poly(ADP-Ribose) Polymerase
PCV : Procarbazine CCNU et Vincristine
PD-1 : Programmed cell Death 1
PETscan : Positron Emission Tomography scanner
PFS : Progression Free Survival ou survie sans progression
PNN : Polynucléaire Neutrophile
PO : Per Os
PTEN : Phosphatase and Tensin homolog
PTV : Planning Target Volume ou volume cible prévisionnel
RT : Radiothérapie
SFRO : Société Française de Radiothérapie Oncologique
Spectro-IRM : Spectroscopie par Imagerie par Résonance Magnétique
TBP : Thrombopénie
TERT : Telomerase Reverse Transcriptase
TMZ : Témzolomide
TP53 : Tumor Protein 53
TPO : Thrombopoïétine
TTF : Tumor Treating Fields
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VMAT : Volumetric-Modulated Arc Therapy ou irradiation avec modulation d'intensité volumétrique par arcthérapie
VP-16 : Etoposide



Introduction



I. Glioblastome

I.1. *Spongioblastoma Multiforme*

Le Dr Virchow est le premier à avoir identifié des tumeurs ayant pour origine les cellules gliales en 1863 et à les avoir nommées *glioma*. Les définissant comme des masses à croissance lente, infiltrantes, plutôt vasculaires, dans lesquelles se produisent fréquemment des hémorragies en raison de leur vascularisation, entraînant un ramollissement et la formation de kystes, à partir d'observations macroscopiques et microscopiques (1). Par la suite il a été montré que les *glioma* tel qu'ils étaient décrits englobaient un grand nombre de tumeurs d'histologie et avec des conséquences cliniques différentes. Il a été regroupé sous le terme *Spongioblastoma Multiforme* des tumeurs à forte densité tissulaire, une très forte prolifération et une croissance rapide. Ces tumeurs dérivent des spongioblastes qui sont les précurseurs des astroblastes puis des cellules gliales. Le terme multiforme est employé en raison d'une grande variabilité d'apparence microscopique, beaucoup des cellules sont multinucléées et représentent de vraies cellules géantes, la quantité de cytoplasme varie et les noyaux sont de différentes tailles et formes. Cette forme de néoplasme cérébral est caractérisée par un tableau clinique sévère avec un début aigu, une évolution clinique rapide et une résiliation fatale précoce (2).

En 1926 une nouvelle classification histologique est effectuée par les Drs Parcival Bailey et Harvey Cushing, respectivement neurochirurgiens et neuropathologistes, qui renomment cette tumeur *Glioblastoma Multiforme* (3). Ils ont, à partir de l'observation macroscopique et microscopique de 254 gliomes retirés chirurgicalement, classé les gliomes en 13 groupes distincts, en fonction notamment de la différenciation cellulaire et de la vitesse de division cellulaire. Les groupes histologiques décrits étaient en rapport avec le pronostic clinique. Les caractéristiques d'infiltration et d'incurabilité de la maladie ont été comprises très tôt. En 1928 le Dr Dandy a réalisé des exérèses de l'hémisphère droit en totalité chez des patients atteints de glioblastome dans le coma avec hémiparésie gauche, sur 4 patients un est décédé d'une hémorragie peu de temps après l'intervention et un autre d'une infection pulmonaire. Les deux autres patients sont décédés de récurrence du glioblastome, l'un à 3 mois et l'autre à 3 ans et demi de l'opération. Chez ces patients l'intervention a été plutôt bien tolérée avec une absence de conséquence sur les capacités mnésiques des patients, cependant cette exérèse très large n'a pu empêcher la récurrence néoplasique (4).

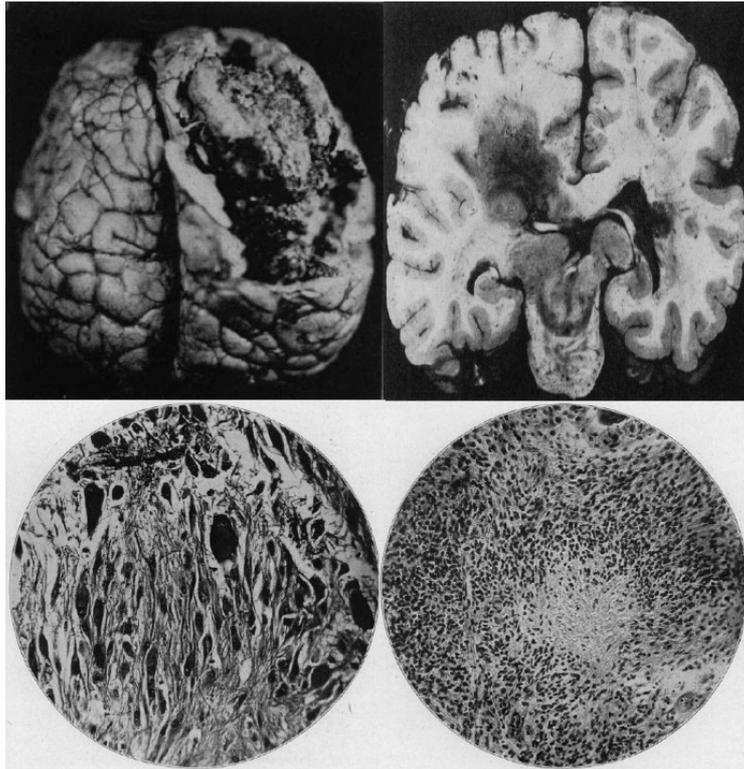


Illustration 1: Images macroscopique et microscopique du *Spongioblastoma Multiforme* (2).

I.2. Épidémiologie

L'incidence des tumeurs primitives cérébrales est estimée à 18,71 pour 100000 habitants par an, la plus commune est le gliome qui représente 32 % des tumeurs du système nerveux central et 80 % des tumeurs malignes. L'histologie la plus fréquente est l'astrocytome qui représente 76 % des gliomes et le grade 4 est le plus fréquent avec 54 % de glioblastome parmi les astrocytomes. L'âge moyen au diagnostic du glioblastome est de 64 ans et il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme avec un ratio de 1,58:1 (5). En Europe l'incidence annuelle du glioblastome est de 3 à 5 pour 100000 habitants, en France l'incidence est de 2000 nouveaux cas par an il représente 2,3 % des décès liés au cancer (6 ; 7). Cette incidence est certainement sous-évaluée en lien avec l'absence de preuve histologique chez certains patients, notamment les patients âgés et fragiles. L'incidence des glioblastomes a augmenté entre les années 1970 et 1990 d'à peu près 1 % par an (8). Cette augmentation est due en grande partie au vieillissement de la population, l'augmentation concerne essentiellement les patients au-delà de 70 ans et à l'amélioration des techniques d'imagerie, notamment l'IRM, et de neurochirurgie qui ont permis une amélioration du diagnostic histologique. On ne peut cependant pas exclure la participation de facteurs de risque auxquels l'âge rendrait plus vulnérable.

Le premier facteur de risque de glioblastome identifié est l'antécédent de radiothérapie encéphalique. Les premières corrélations entre une irradiation cérébrale préalable et un risque accru de tumeur cérébrale a été identifié chez les survivants des bombes atomiques de Hiroshima et Nagasaki qui présentaient un sur-risque à partir de 1Gy

de dose reçue (9). Il a été étudié tôt ce lien chez les enfants traités par radiothérapie pour la teigne du cuir chevelu à *Tinea Capitis* dans les années 40 à 60, qui avaient reçu une dose cérébrale de 1,4Gy. Il a été montré un sur-risque significatif de tumeur cérébrale bénigne et maligne (10). L'étude à 30 ans d'exposition a confirmé ce sur-risque avec une incidence de 1,8 pour 1000 et un risque relatif de 9,5 pour les méningiomes et de 2,6 pour les gliomes par rapport aux groupes contrôles (11). Au vu des complications il n'existe plus d'indication à l'irradiation pan-cérébrale pour des pathologies non tumorales, restent concernés les patients guéris d'autre maladie néoplasiques qui ont dû bénéficier d'un traitement par radiothérapie. Un rapport a été effectué dans le cadre du Childhood Cancer Survivor Study qui regroupe 26 centres aux Etats Unis et au Canada et qui a étudié 14 enfants guéris d'un cancer entre 1970 et 1986. Les enfants traités par radiothérapie encéphalique pour une leucémie ou une tumeur cérébrale ont un risque accru de développer un gliome avec un odds ratio de 6,78. Le risque augmente de façon linéaire avec la dose reçue au niveau cérébral, il est de 0,33 par gray pour les gliomes, mais ce chiffre dépend de l'âge de l'enfant au moment du traitement et les enfants irradiés avant l'âge de 5 ans ont un risque supérieur. Le délai médian d'apparition du gliome après l'irradiation est de 9 ans (12). Les principales tumeurs à l'origine de l'irradiation sont les pathologies hématologiques (35,1%), les médulloblastomes (12,8%), les adénomes pituitaires (11,8%) et les gliomes de bas grade (9,4%). Comme pour la population générale, il y a une plus grande incidence de glioblastome que de gliomes de grade 3 ou de bas grade. Il a été décrit 15 cas de gliomes secondaires après radiochirurgie cérébrale sur plus de 500000 patients traités, ce qui est très peu mais doit toutefois être considéré lors de la décision de traitement. Ces cancers sont difficiles à traiter au vu de l'antécédent d'irradiation. La ré-irradiation doit cependant être envisagée au vu de la différence en survie médiane chez les patients atteints de gliomes de grade III ou IV qui ont pu être ré-irradiés, 14 mois, et ceux qui n'ont pas pu être ré-irradiés, 6 mois (13).

De nombreuses hypothèses ont été formulées quant à l'influence de facteurs extrinsèques dans l'apparition des gliomes. Ces études sont rendues difficiles de par la faible incidence de ces tumeurs ainsi que les difficultés inhérentes aux études rétrospectives qui peuvent être aggravées par les symptômes de la maladie. Ainsi aucune substance précise n'a été identifiée comme facteur de risque de gliome, cependant des groupes de substances ou des groupes socio-professionnels ont pu être identifiés comme potentiellement à risque, même si cela doit être nuancé par des études souvent contradictoires.

Il a été retrouvé dans une étude de cohorte une augmentation de 10 % du risque de gliome chez les patients tabagiques mais la méta-analyse n'a pas permis de confirmer une association entre gliome et tabac (14).

La plus grande fréquence des gliomes de haut grade chez l'homme laisse à penser à un effet protecteur de l'imprégnation hormonale par œstrogène et progestatif. Ainsi la prise d'un traitement hormonal substitutif pour diminution des symptômes de la ménopause diminue le risque de gliome (15). De plus il a été montré qu'une apparition tardive des premières règles constitue un facteur de risque de gliome (16).

Il a aussi été suggéré une plus grande fréquence de gliome chez les travailleurs de l'industrie du métal (17). Il n'a cependant pas été identifié d'élément précis, même si le plomb est cependant un cancérigène connu. Les pesticides sont de plus en plus étudiés notamment sur leur rôle potentiel dans l'apparition de pathologies néoplasiques. Dans le



milieu viticole français, très exposé aux pesticides, une étude a montré une élévation du risque de glioblastome dans cette population (18), en fonction de l'exposition, le risque peut même être augmenté jusqu'à 200 % (19). Là encore la grande diversité de produits et d'expositions n'a pas permis d'identifier précisément une famille de produit.

Après l'apparition du DynaTac 8000 aux États-Unis en 1983 puis du Bi-Bop en France en 1991 le téléphone portable a pris depuis la fin des années 90 une place de plus en plus importante jusqu'à une proximité quasi permanente de nos jours. L'influence des champs électromagnétiques qu'ils émettent sur la santé, et notamment potentiel facteur de risque carcinologique sur les zones les plus exposées, comme le testicule et le cerveau a été étudiée. L'émission de champs électromagnétiques a diminué avec l'évolution des technologies. Ainsi une étude de 1999 sur les premières générations de téléphones utilisant un système analogique NMT a montré un sur risque de tumeur cérébrale (20). A contrario des études plus récentes avec des téléphones d'autres générations n'ont pas retrouvé de sur risque de gliome en lien avec l'utilisation du téléphone portable, mais les méta-analyses ne permettent pas d'apporter de conclusion (21).

Le risque de survenue d'un gliome est multiplié par 2 ou 3 si ce diagnostic a déjà été porté dans la famille (22), cependant seulement 1 % des glioblastomes sont secondaires à la présence d'un syndrome héréditaire connu (23). Quelques rares maladies géniques sont connues comme facteur de risque de glioblastome : la neurofibromatose de type 1 ou 2, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Turcot et le syndrome de Li-Fraumeni, une étude appelé GLIOGENE est actuellement en cours afin d'identifier des gènes responsables des cas familiaux de glioblastome en dehors des syndromes identifiés, qui représentent 5 % des agrégations familiales (24).

I.3. Histologie

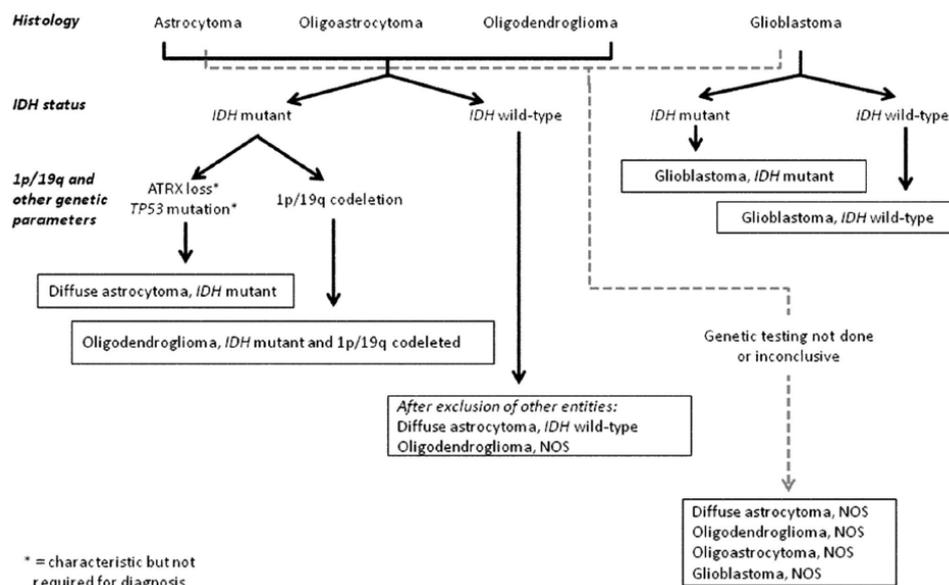


Illustration 2: Classification histo-moléculaire des gliomes (27).

Les glioblastomes sont des astrocytomes de grade IV. Ils sont composés de cellules astrocytiques faiblement différenciées qui peuvent présenter une grande variabilité de formes, de ronde à fusiforme. La présence de cellules géantes multinucléées est typique mais pas obligatoire et n'est pas un facteur d'agressivité tumoral. La nécrose est quasi-constante et importante et peut constituer 80 % de la masse tumorale totale. La prolifération endothéliale est également importante, due à la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques par le glioblastome. Le pronostic sombre lié à cette maladie est en grande partie lié à sa capacité d'extension et de migration dans le système nerveux central, les cellules infiltrant notamment le long des gaines de myélines, expliquant l'impossibilité d'une résection complète même après lobectomie voire hémisphérectomie. Le glioblastome peut se développer *de novo* ou se développer à partir d'un gliome de bas grade ou d'un gliome anaplasique, ces différentes tumeurs dites 'secondaires' ont en général le même aspect histologique, elles se différencient génétiquement par différentes combinaisons de mutation de *p53*, une perte d'hétérozygotie des chromosomes 17p et 10 ou encore l'amplification de l'EGFR (25).

En 2016 la classification des tumeurs cérébrales a spectaculairement évolué en incorporant des paramètres moléculaires. On retrouve la différenciation entre glioblastome *de novo* qui sont IDH (IsoDéHydrogénase) non mutés, ou wildtype, et les glioblastomes IDH mutés qui sont secondaires à un gliome de bas grade ou anaplasiques. La mutation IDH est fréquemment (>80%) rencontrée dans les astrocytomes diffus et anaplasiques. Les conséquences des mutations IDH sont encore mal connues mais il semblerait que les gliomes mutés IDH ont des caractéristiques d'hyperméthylation et de cellules souches cancéreuses (26). Les tumeurs IDH-wildtype présentent plus de mutation de TERT et présentent des anomalies d'EGFR et PTEN, contrairement aux glioblastomes IDH-mutés qui présentent moins de mutation TERT et fréquemment des mutations d'ATRAX (27). Ces différences d'expression sont la conséquence de voies d'oncogénèses différentes. La voie EGFR/PTEN/Akt/mTOR est clé dans l'oncogénèse des glioblastomes primaires ou *de novo* (28). La voie TP53 quant à elle joue un rôle important dans le développement des astrocytomes anaplasiques et des glioblastomes secondaires (29). Les glioblastomes primaires qui ne présentent pas cette mutation TP53 présentent d'autres événements favorisés par une grande instabilité génomique tel que la mutation de MDM2 qui intervient dans la même voie de signalisation (30).

II. Traitement du glioblastome

II.1. Chirurgie

Une chirurgie véritablement microscopiquement complète et curative du glioblastome est rendue impossible en raison de son caractère diffus, cela même en cas de résection très étendue de type lobectomie ou même hémisphérectomie. Malgré cette imitation, la chirurgie reste un élément primordial du traitement des glioblastomes et un facteur pronostique reconnu comme de plus en plus important. Pour certains auteurs, à partir d'une résection de 89 % du volume tumoral il y aurait un bénéfice en survie, ce bénéfice pronostique devient majeur après une résection de 98 % de la tumeur (31). La chirurgie doit donc être la plus extensive possible, cependant cela ne doit pas se faire aux dépens des fonctions neurologiques du patient et ce n'est donc pas systématiquement réalisable. En cas de non opérabilité 'satisfaisante' du patient, une biopsie doit être réalisée afin d'obtenir un diagnostic histologique et de déterminer les traitements complémentaires, radiothérapie et ou chimiothérapie. Afin d'augmenter les possibilités d'exérèse et de maximiser le taux de résection tumoral plusieurs techniques neurochirurgicales ont été développées.

L'exérèse ne doit pas concerner des zones critiques du cerveau qui amèneraient à une perte fonctionnelle importante et irréversible ce qui dégraderait la survie et la qualité de vie. Pour localiser les structures cérébrales critiques, des techniques telles que la neuro-imagerie fonctionnelle pré-opératoire, la neuronavigation et surtout la cartographie intra-opératoire par stimulation 'en condition éveillée' ont été développées. La cartographie intra-opératoire par stimulation (intraoperative stimulation mapping, ISM) permet d'identifier les zones fonctionnelles cérébrales sous anesthésie locale. Cela est rendu nécessaire par une grande variabilité inter individuelle de la position de ces zones cérébrales qui ne peuvent donc pas être identifiées via une anatomie descriptive classique, mais uniquement via une anatomie fonctionnelle différente pour chaque patient. Ainsi la résection tumorale 'maximale' des gliomes aidée par l'ISM permet une diminution des effets secondaires neurologiques sévères secondaires à la chirurgie, et ceci sans compromettre l'étendue de l'exérèse (32).

Pour favoriser l'exérèse des gliomes, la chirurgie peut être guidée par fluorescence avec l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA). Le 5-ALA est un précurseur biochimique naturel de l'hème qui est métabolisé en porphyrines fluorescentes, en particulier en protoporphyrine IX. L'administration d'un excès de 5-ALA exogène amène à l'accumulation de porphyrines fluorescentes dans les tissus cibles épithéliaux et cancéreux. Et notamment dans les tumeurs gliales de grade élevé (III et IV) qui deviennent visibles en fluorescence en accumulant plus de porphyrines que le tissu cérébral normal. Après excitation avec une lumière bleue la porphyrine apparaît fluorescente et peut donc être visualisée au microscope neurochirurgical. L'émission de fluorescence peut être soit rouge intense correspondant à une tumeur solide viable, soit rosâtre correspondant à des cellules tumorales infiltrées, soit bleue correspondant au tissu cérébral essentiellement normal. L'utilisation de fluorescence par 5-ALA lors de l'exérèse des gliomes de haut grade a permis une plus grande fréquence de résection complète qui se traduit par une meilleure survie sans progression (33).



Une chimiothérapie locale peut être réalisée, par implantation en per opératoire de Carmustine biodégradable (Gliadel) dans la cavité opératoire. L'implantation de Gliadel a montré un bénéfice en survie globale, 13,9 mois vs 11,6 mois, dans une étude de phase 3 (34). Cependant les patients étaient traité par radiothérapie adjuvante seule et ne recevaient pas de chimiothérapie concomitante ni adjuvante. Il n'existe pas de donnée prospective sur l'association de Gliadel suivi du traitement standard par radiothérapie et chimiothérapie par Témzolomide (35). Cette association peut être intéressante car le Gliadel délivre une dose importante de chimiothérapie localement (dans les 2 à 3 cm en profondeur), ceci sur une durée de 2 à 3 semaines, ce qui correspond au délai entre chirurgie et le début de la radiothérapie. La carmustine amène une diminution intracellulaire d'alkylguanine alkyltransférase qui est une protéine intervenant dans un des principaux mécanisme de résistance au Témzolomide. Une augmentation notable mais limitée des complications post opératoires a été rapportée, et une étude rétrospective n'a pas suggéré d'intérêt notable à l'association de la chimiothérapie local au traitement standard (36). Cependant, une autre étude, large et plus récente a elle fortement suggéré un bénéfice en survie de l'implantation de Gliadel (37). D'autres études sont donc nécessaires pour démontrer plus solidement l'intérêt clinique, et évaluer le rapport bénéfice risque, de la combinaison du Gliadel au traitement standard, et surtout la population qui pourrait en bénéficier le plus.

II.2. Radiothérapie

L'efficacité de la radiothérapie dans le traitement des gliomes de haut grade (incluant des grades 3 et 4) a été démontrée dès les années 70. Une étude prospective du Brain Tumor Study Group (BTSG) de 1978 a comparé la chimiothérapie par carmustine seul avec la radiothérapie seule, l'association radiothérapie et chimiothérapie concomitante par carmustine et soins de confort exclusif. Tous les traitements ont montré un bénéfice par rapport aux soins de confort exclusifs qui présentaient une survie médiane de 14 semaines. La chimiothérapie par carmustine seule permettait d'obtenir une survie médiane de 18,5 semaines, la radiothérapie un gain en survie plus important de 35 semaines. L'association de radio-chimiothérapie concomitante n'amenait pas de bénéfice par rapport à la radiothérapie seule avec une survie médiane de 34,5 semaines. Le bénéfice en termes de survie globale de la radiothérapie dans les gliomes de haut grade était donc bien démontré dans cette étude. Il est à noter qu'au début de l'étude la dose de radiothérapie était de 50Gy et qu'elle a été augmentée à 60Gy, ce qui a été déterminé comme la plus forte dose réalisable en sécurité, malgré la réalisation à l'époque d'une radiothérapie pan-encéphalique, les examens d'imagerie de l'époque ne permettant pas de cibler précisément la tumeur (38). L'impact positif d'une augmentation de dose à 60 Gy, même dans le cas d'une irradiation pan-encéphalique, a par la suite été montré dans une étude rétrospective (39).

Avec la dose standard de 60 Gy, la majorité des récives des gliomes de haut grade se situe dans la zone irradiée à pleine dose (40). On peut donc penser que la dose de 60 Gy n'est pas suffisante pour obtenir un contrôle tumoral suffisant et prolongé, et qu'une escalade de dose serait bénéfique, notamment au vu de l'évolution des techniques qui permettent une irradiation très ciblée. Plusieurs études ont été menées en ce sens. L'escalade de dose a été souvent été réalisée soit en IMRT soit avec la radiothérapie stéréotaxique. Dans une étude, les patients recevaient ou non, selon randomisation, une dose unique de 24 à 15Gy en



fonction de la taille tumorale en radiothérapie stéréotaxique à 4 semaines de la chirurgie. Les patients des 2 groupes avaient par la suite le traitement de radiothérapie classique à 60Gy, l'augmentation de dose est donc très importante dans cette étude. Cette escalade de dose par radiothérapie stéréotaxique n'a pas permis d'obtenir une meilleure survie, ni même une amélioration du contrôle local. Malgré la présence de quelques patients dans le groupe stéréotaxie qui ont développé des toxicités neurologiques de grade 3, il n'y avait pas non plus de différence notable sur la qualité de vie entre les deux groupes (41). La curiethérapie a également été utilisée pour l'escalade de dose. Des cathéters contenant des sources d'Iode 125 ont été placés dans la cavité opératoire et ont été laissés le temps de délivrer une dose de 60Gy sur les berges d'exérèses. La dose à 2 cm de la cavité opératoire était voisine de 15Gy. Les patients recevaient par la suite le traitement standard de radiothérapie (60 Gy) et chimiothérapie. Là encore malgré une escalade de dose importante il n'a pas été mis en évidence d'amélioration de la survie des patients (42). On peut donc en conclure que la dose nécessaire à la stérilisation tumorale des glioblastomes est probablement supérieure à la dose de tolérance du tissu cérébrale normal. Plus récemment une autre étude utilisant des doses jusqu'à 81Gy sur un volume proche de la cavité opératoire avec des techniques d'IMRT a été réalisée avec des résultats a priori plus satisfaisants : il a été obtenu une survie globale à plus de 20 mois, mais avec un sur-risque de radio nécrose, en notant que cette étude n'était pas randomisée. Contrairement aux autres, cette étude utilisait le Témzolomide en chimiothérapie concomitante, comme dans le protocole 'standard' international. L'effet radio-sensibilisant du Témzolomide pourrait donc permettre de tirer bénéfice d'une escalade de dose (43).

L'utilisation de technique d'irradiation avec modulation d'intensité (IMRT) est devenue la technique de référence pour l'irradiation de plusieurs tumeurs en raison principalement d'une meilleure protection des organes à risques (OAR) (44 ; 45 ; 46 ; 47). Plusieurs études ont démontré un intérêt de l'IMRT dans la radiothérapie des gliomes de haut grade en ce sens. Tout d'abord comparativement à la radiothérapie conformationnelle 3D les doses aux organes à risques, notamment le tronc cérébral et les voies optiques, sont réduites avec les techniques d'IMRT. Au niveau de la couverture du volume de traitement (PTV) ces techniques ne permettent pas d'obtenir une meilleure couverture du PTV en dehors des situations où des organes à risques sont proches. Cependant, on obtient avec l'IMRT une meilleure conformité et homogénéité de la dose au PTV (48 ; 49 ; 50). Ces résultats ne se font pas au détriment d'un plus grand volume d'encéphale irradié à faible dose (51). La diminution de dose aux OAR peut encore être améliorée par les techniques d'arc thérapies dynamiques (VMAT) (52). Ces techniques montrent un intérêt dosimétrique favorisant l'IMRT par rapport à la radiothérapie conformationnelle 3D, notamment sur les OAR. Cependant il est difficile de mettre en évidence un intérêt clinique de diminution de toxicité tardive dans cette maladie où la survie médiane est habituellement de 18 mois. Une étude récente réalisée dans le service de radiothérapie du CHU de Limoges a mis en évidence un intérêt potentiel de l'IMRT dans la diminution de la toxicité neurologique aiguë de la radiothérapie, les résultats sont en cours de publication. L'intérêt clinique de l'IMRT est avant tout aujourd'hui dans la situation où le PTV est proche des OAR ce qui obligerait à dégrader fortement la dose au PTV en radiothérapie conformationnelle 3D. Dans cette situation l'IMRT permet d'obtenir la dose désirée au PTV tout en préservant les OAR (53). L'IMRT deviendra probablement la technique de référence en radiothérapie des gliomes de haut grade, tout d'abord de par la diffusion de ces techniques et l'amélioration constante des logiciels de



calcul et d'optimisation de plan de traitement. Mais également par l'intérêt potentiel d'escalade de dose sur un volume restreint comme nous l'avons vu précédemment. L'IMRT permet de délivrer une dose plus importante sur un volume réduit dans le même temps de traitement, en boost intégré (54). Ce volume 'boost' à l'intérieur duquel une dose plus importante est administrée peut correspondre au volume le plus à risque de récurrence, ce qui pourrait être déterminé à l'aide de techniques d'imagerie tel que le PETscan. On peut donc espérer que dans un avenir proche le développement des techniques d'imagerie avancée et d'IMRT permettront de délivrer une dose plus importante dans un volume à risque, identifié à l'aide d'un 'traceur' et que cela pourrait avoir un impact bénéfique en termes de survie des patients. Des études ont été menées en ce sens mais n'ont pas pour l'instant permis d'amélioration de survie globale (55). La spectro-IRM permet d'obtenir elle aussi une imagerie métabolique. L'étude SPECTRO-GLIO, une étude de phase 3 en cours d'inclusion qui devrait se clôturer en 2023, propose un boost concomitant à 72Gy en 30 fractions de 2,4Gy dans un volume identifié par spectro-IRM comme ayant un rapport de choline sur N-acetyl-aspartate élevé, ce qui correspond à des zones de forte prolifération cellulaire (56). Ces techniques sont donc prometteuses en association avec la radiothérapie, et des études sont actuellement en cours afin d'identifier le bon traceur et la bonne dose d'irradiation.

La radiothérapie est associée à la chimiothérapie concomitante dans le traitement de nombreux cancers solides afin de potentialiser l'effet de l'irradiation et de maximiser les chances de guérison. Les chimiothérapies testées en radio chimiothérapie concomitante des gliomes de haut grade étaient les chimiothérapies ayant démontré une efficacité seule en situation adjuvante ou de récurrence. Dans le glioblastome nous avons vu qu'une première tentative de radio chimiothérapie concomitante avec carmustine (BCNU) n'apportait pas de bénéfice par rapport à la radiothérapie seule (38). D'autres études l'ont confirmé, avec une non supériorité de l'ajout de carmustine et de procarbazine en concomitant à la radiothérapie versus la radiothérapie seule (57 ; 58). Une étude a cependant démontré un léger bénéfice de la carmustine en concomitant, mais cela n'était visible que pour les patients atteints de glioblastome entre l'âge de 40 à 60 ans et la survie médiane n'était augmentée que de 2 mois. Dans cette étude un plus faible bénéfice était retrouvé dans la même population de patient avec la semustine, cependant ce traitement entraînait plus de toxicités digestive et de thrombopénie que la carmustine (59) Au début des années 1990 l'association de chimiothérapie PCV (procarbazine, CCNU et vincristine) s'est montrée supérieure à la carmustine seule en adjuvant dans les astrocytomes de haut grade (60). Cette association de chimiothérapie a donc été testée en concomitant à la radiothérapie dans le glioblastome, mais là encore cette association n'apportait aucun bénéfice en survie (61). Ainsi aucun essai n'a montré de bénéfice à l'ajout d'une chimiothérapie alkylante de type nitrosourée en concomitant à la radiothérapie versus la radiothérapie seule dans le glioblastome. Pour sa part, après un premier essai positif dans les récurrences de glioblastome en 1993, le temozolomide a montré son efficacité (limitée) en tant que chimiothérapie concomitante et adjuvante à la radiothérapie du glioblastome seulement au début des années 2000, devenant ainsi la chimiothérapie de référence du glioblastome (62). Le premier essai de phase II de temozolomide concomitant et adjuvant a été très encourageant avec une augmentation de la survie médiane à 16 mois, contre 9 à 12 mois dans la littérature, et une bonne tolérance clinique (63). L'essai EORTC de phase III qui a suivi, prospectif et randomisé, comparait la radio-chimiothérapie par temozolomide concomitant et adjuvant versus la radiothérapie seule, et a confirmé ce bon résultat avec une augmentation du taux



de la survie à 2 ans de 10,4 à 26,5 % (64). Le traitement de radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide suivi du témozolomide adjuvant est donc devenu le traitement standard international du glioblastome en 1^{ère} ligne et jusqu'à 70 ans, âge maximal d'inclusion.

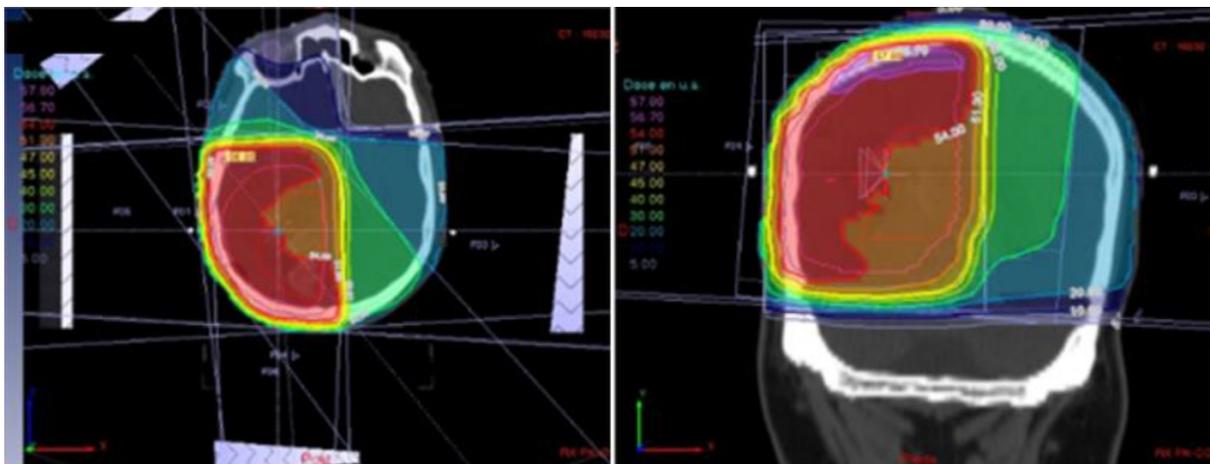


Illustration 3: Dosimétrie conformationnel 3D d'une radiothérapie de glioblastome pariétal droit.

II.3. Traitement médical

II.3.1. Chimiothérapie

La première molécule de chimiothérapie à avoir été évaluée dans un essai clinique randomisé est la mithramycine. C'est un antibiotique qui inhibe la synthèse de l'ARN en se fixant à l'ADN qui a été utilisé comme antinéoplasique surtout dans les tumeurs osseuses et testiculaires. L'essai clinique a comparé après une chirurgie une chimiothérapie adjuvante par mithramycine versus soins de support exclusif. La mithramycine n'a pas apporté de bénéfice en survie et s'est montré très toxique avec trois décès soudains dans le groupe traitement vraisemblablement dus à une hémorragie intra-crânienne induite par la chimiothérapie. Cette molécule n'a donc pas été retenue dans le traitement des gliomes de haut grade (65).

La carmustine (BCNU) est un agent alkylant de type nitroso-urée, ce groupe de molécule a pour propriété de bien passer la barrière hémato encéphalique. Après avoir montré son efficacité dans des études de phase 2 la carmustine a démontré un gain en survie versus soins de confort dans une étude de phase 3 (38). De plus plusieurs études ont également montré un bénéfice de la chimiothérapie par carmustine en adjuvant après radiothérapie (66). Malgré un gain en survie médiane modeste, de 1 à 3 mois la carmustine est restée la chimiothérapie de référence du glioblastome durant plus de 30 ans. Une forme orale dérivée du BCNU a été développée, la lomustine (CCNU) qui a aussi démontré son efficacité dans le traitement des gliomes (67).

Le CCNU a été associé à deux autres molécules de chimiothérapie pour former le protocole PCV (Procarbazine, CCNU, Vincristine). La procarbazine est un agent alkylant et la

vincristine est un vinca alcaloïde qui agit sur la tubuline des microtubules et entraîne la dissolution du fuseau mitotique. Cette association a été décrite pour la première fois en 1980 par Levin et al. (68). Ce protocole a démontré son efficacité en adjuvant, tout particulièrement dans les oligodendrogliomes (69), des gliomes présentant une co-délétion 1p19q dans la nouvelle classification OMS de 2016. L'étude EORTC 26951 a démontré le bénéfice en survie globale d'une chimiothérapie par PCV après radiothérapie pour les gliomes anaplasiques avec co-délétion 1p19q (70). Le PCV est donc devenu la chimiothérapie standard pour les gliomes de haut grade, en particulier avec co-délétion de 1p19q. Ces résultats ont été obtenus malgré un nombre de cycles de PCV médian de 3 en raison de la toxicité, avec seulement 30 % qui ont reçu le nombre de cycles prévu soit 6 cycles. Dans le glioblastome (qui est un astrocytome de grade 4 et non un oligodendrogliome), la chimiothérapie par PCV n'est pas un standard, elle pourrait être utilisée dans les glioblastomes récidivants avec une efficacité anti-néoplasique modérée et une toxicité acceptable (71), ce n'est cependant pas l'option à privilégier.

Le carboplatine est un sel de platine qui se fixe à la molécule d'ADN et crée des ponts intra-brins. Des études in vitro ont démontrées l'action cytotoxique de le carboplatine sur les cellules de gliome. Cette molécule de chimiothérapie a démontré une certaine efficacité dans le glioblastome récidivant avec un taux de réponse ou plutôt une stabilisation de la maladie de 50 % et une survie médiane de 38 semaines (72). Le carboplatine est donc une option de traitement dans le glioblastome récidivant et peut être associé à l'étoposide dans ce contexte (73).

L'irinotecan et l'étoposide sont d'autres options de chimiothérapie dans le glioblastome récidivant. L'irinotecan (CPT-11) est un inhibiteur de la topo-isomérase I qui produit des cassures des brins d'ADN. L'étoposide (VP-16) quant à lui est un inhibiteur de la topo isomérase II qui produit également des lésions de l'ADN via un mécanisme similaire. Ces deux chimiothérapies ont montré une action dans le glioblastome récidivant dans des études de phase II (74 ; 75).

D'autres molécules de chimiothérapie telles que le paclitaxel et le topotecan ont été testées dans le glioblastome sans faire la preuve de leur efficacité (76).

C'est finalement le témozolomide qui a définitivement permis de réaliser les meilleurs gains en survie globale avec une molécule de chimiothérapie dans le glioblastome. La chimiothérapie par témozolomide est à ce jour le traitement médical de référence des glioblastomes que ce soit en concomitant et adjuvant (64) mais également en situation de récurrence avec si besoin différentes modalités de délivrance, plus ou moins intensives (77 ; 78).

II.3.2. Traitement anti-angiogénique

Comme nous l'avons vu précédemment le glioblastome est une tumeur hyper-vascularisée, cette grande densité vasculaire explique en partie son agressivité et sa capacité d'invasion locale (79). L'angiogenèse est promue par une sur-expression tumorale de VEGF (vascular endothelial growth factor), ce qui entraîne une prolifération micro-vasculaire et est relié à une accélération de la croissance tumorale (80). Un traitement



anti-VEGF qui cible la capacité d'angiogenèse de la tumeur est donc potentiellement intéressant dans le traitement du glioblastome.

Le bevacizumab (Avastin) est un anticorps monoclonal recombinant de type IgG qui neutralise toutes les isoformes du VEGF humain (81). Le bevacizumab a tout d'abord été utilisé dans le glioblastome récidivant. Une première étude a comparé avastin seul à l'association avastin et irinotecan et a montré un gain en PFS à 6 mois de 42,6 % à 50,3 % pour le bras avastin et irinotecan, ces résultats étant supérieur aux résultats des autres études précédemment publiées (82). Cette étude ne comportant pas de bras contrôle sans avastin, la FDA n'a pas accordé d'autorisation sur la base de cette étude. D'autres études ont montré des résultats en PFS similaire, mais aucune étude de phase III contre placebo n'a été effectuée et le critère de jugement principal était toujours la PFS (83). Le traitement par avastin était bien toléré, il est cependant important de contre-indiquer ce traitement en présence de signe d'hémorragie au vu du risque d'hémorragie intra-lésionnelle potentiel. L'avastin seul ou associé à une chimiothérapie, en particulier l'irinotecan, est une option thérapeutique pour les glioblastomes en récidives résistant au témozolomide (84).

L'avastin a également été testé dans le traitement initial du glioblastome. Un essai de phase III a été réalisé comparant le traitement standard de radiothérapie et chimiothérapie par témozolomide à ce même traitement auquel a été ajouté le bévacizumab toutes les deux semaines à partir de la quatrième semaine de la radiothérapie et pour une durée de 12 cycles. Les résultats ont montré une augmentation de la PFS de 7,3 à 10,7 mois pour le bras avastin, mais sans bénéfice de survie globale. Il semblait exister également une augmentation de toxicité dans le bras avastin avec notamment plus de dégradation neurocognitive et une moins bonne qualité de vie (85). Une seconde étude, de l'EORTC et publiée au même moment, a confirmé pour l'Europe des résultats globalement comparables (86). L'avastin au vu de l'absence de bénéfice en survie et de la dégradation de la qualité de vie n'est pas retenu pour le traitement initial du glioblastome.

II.3.3. Thérapie ciblée anti-EGFR

Comme nous l'avons la mutation de l'EGFR est retrouvée dans de nombreux glioblastomes et notamment dans les IDH wild type. Un fort taux d'expression de l'EGFR est associé à un facteur pronostique défavorable et à une plus grande résistance aux traitements (87). En particulier la présence du mutant EGFRvIII est prouvé dans les cellules souches tumorales de glioblastome (88). L'EGFR est donc une cible thérapeutique intéressante dans le glioblastome.

Malgré cela les premiers essais utilisant les molécules anti tyrosine kinase ciblant EGFR ayant pourtant fait leur preuve dans le cancer du poumon, comme l'erlotinib ou le gefitinib, n'ont pas montré de bénéfice dans le glioblastome. Cela peut cependant être expliqué par l'absence de mutation du domaine tyrosine kinase de l'EGFR dans les gliomes de haut grade (89). L'avantage des inhibiteurs de tyrosine kinase est cependant leur petite taille qui leur permet de traverser facilement la barrière hémato-encéphalique. Les anticorps anti-EGFR par contre sont de grosses molécules qui ont des difficultés à traverser la barrière hémato-encéphalique. Elles ont cependant pour avantage de se fixer au récepteur de l'EGFR avec une grande affinité et spécificité qui leur permet d'inhiber probablement plus



efficacement le mutant EGFRvIII. Des études pré-cliniques réalisées chez la souris ont montré la potentielle efficacité du cetuximab, un anticorps anti EGFR dans le glioblastome. Malheureusement là encore une étude de phase II a montré l'absence d'efficacité du cetuximab à améliorer la survie et la PFS chez ces patients. De plus, les meilleures réponses à cette thérapeutique n'étaient pas corrélées à l'amplification de l'EGFR (90).

Le nimotuzumab est un autre anticorps monoclonal ciblant l'EGFR humain qui a prouvé son efficacité dans d'autres tumeurs sur-exprimant l'EGFR et dont l'efficacité est corrélée au degré d'amplification de l'EGFR. Cette molécule a donnée des résultats intéressant dans des études préliminaires sur le glioblastome. L'étude de phase III qui évaluait l'administration de nimotuzumab au traitement de radio-chimiothérapie classique dans le traitement des glioblastomes n'a cependant pas montré de gain en survie (91). Malgré des résultats décevants dans les premières études cliniques, la piste des thérapeutiques ciblées anti-EGFR est toujours en voie d'investigation, notamment dans les glioblastomes de mauvais pronostic sur-exprimant fortement EGFR et qui sont MGMT non méthylés.

II.3.4. Immunothérapie

Les lymphocytes ne possèdent normalement pas la faculté de traverser la barrière hémato-encéphalique ce qui rendrait en théorie le glioblastome très peu sensible aux thérapeutiques d'immunothérapie. Cependant le glioblastome altère profondément la barrière hémato-encéphalique ce qui permet l'interaction du système immunitaire et la tumeur et son infiltration par les lymphocytes T (92). Comme les autres tumeurs malignes, le glioblastome utilise diverses stratégies pour contrer le système immunitaire tel que l'expression de CTLA-4 (93) et de PD-1 (94) ou le recrutement de lymphocytes T régulateurs (95). Ainsi les traitements d'immunothérapie sont une piste de traitement intéressante dans le glioblastome comme dans les autres tumeurs. Sur des modèles murins les traitements anti PD-1 et anti CTLA-4 ont fait la preuve de leur efficacité dans le glioblastome seul (96) ou en association à la radiothérapie (97). Sur la base de ces données de nombreux essais ont été mis en place pour évaluer les traitements des checkpoints immunitaire et notamment les anti-PD-1 et anti CTLA-4 (98).

Une autre approche de l'immunothérapie est d'activer le système immunitaire du patient contre la tumeur en lui présentant des antigènes tumoraux via les cellules dendritiques. L'avantage potentiel de cette approche est d'obtenir une réponse ciblée contre la tumeur pour une durée longue. Les cellules dendritiques peuvent être prélevées du corps du patient pour leur administrer un antigène qui sera alors la cible du système immunitaire une fois la cellule dendritique ré-administrer (99). Comme nous l'avons vu l'EGFRvIII est exprimé dans de nombreux glioblastomes mais pas dans le tissu cérébral normal. Dans un essai de phase I des cellules dendritiques ayant incorporées le peptide EGFRvIII ont été utilisées. Le traitement a été bien toléré et 60 % des patients ont développé une immunité contre le peptide, la survie global était de 22,8 mois depuis le diagnostic (100). L'essai de phase II utilisant cette même technique de vaccination tumorale couplé à des GCSF a montré une survie de 47,7 mois chez les patients qui ont montré l'activation d'une réponse immunitaire au vaccin contre 22,8 mois pour les patients qui n'y ont pas répondu (101). Suite

à ces premiers résultats prometteurs la vaccination contre EGFRvIII dans le glioblastome a fait l'objet d'une étude de phase III randomisée ACT IV, dans laquelle ce traitement est associé au traitement standard, malheureusement cette étude s'est interrompu après l'analyse intermédiaire devant une absence de différence de survie médiane (102). Il est à noter les perspectives très intéressantes données par les études s'intéressant à des vaccins anti tumoraux ciblant les cellules souches cancéreuses du glioblastome qui ont permis d'obtenir une survie médiane de 38,4mois dans une étude de phase I (103).

Le développement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie ouvre des perspectives pour le traitement du glioblastome. En attendant, le traitement de référence depuis bientôt 15 ans reste la chimiothérapie par témozolomide à la fois en traitement médical concomitant, adjuvant et en situation de rechute.

II.3.5. TTF une nouvelle méthode de traitement du cancer

Le Tumor Treating Fields est dispositif anti-néoplasique qui inhibe spécifiquement la mitose des cellules de glioblastome en délivrant un champ électrique de faible intensité via des électrodes appliquées sur le scalp. Ce traitement est censé provoquer l'arrêt des mitoses et l'apoptose des cellules cancéreuses. Après plusieurs études précliniques, une étude randomisée de phase 3 a été réalisée comparant le traitement standard à ce même traitement auquel était ajouté le TTF pendant une durée minimum de 18 heures par jour après la radio-chimiothérapie. La tolérance au traitement est très bonne avec une absence d'effet secondaire propre en dehors de réaction cutanée local au niveau des patches d'électrodes et il n'y a pas d'augmentation des effets secondaires du témozolomide. Ce traitement a permis un allongement de la survie sans progression de 4 à 6,7 mois supplémentaires et de la survie médiane, passant de 16 à 20,9 mois (104). Malgré la nécessité pour le patient de se raser le scalp et de porter les électrodes au moins 18h par jour, il était noté une bonne tolérance et une bonne observance au traitement. Ces résultats sont encourageants et incitent au développement de cette nouvelle technique de traitement des cancers. Malheureusement le principal frein au développement du TTF est la politique commerciale de tarification de l'entreprise. Le coût du traitement est de 21000€ par mois, le coût pour une année de vie gagné est de 596411€, alors qu'une étude médico-économique a été faite récemment par une équipe de Lyon, plaidant en faveur d'une réduction de coût d'un facteur dix, ce qui en fait une des thérapeutiques les plus coûteuses actuellement et limite grandement sa généralisation à tous les patients atteints de glioblastome, dans une période où l'augmentation des coûts de santé devient un enjeu majeur pour notre société (105). À savoir, de par leurs systèmes différents de prise en charge (privée) des soins, le TTF est disponible en Suisse, au Japon et aux Etats-Unis.



III. Le Témzolomide

III.1. Découverte et essais précoces

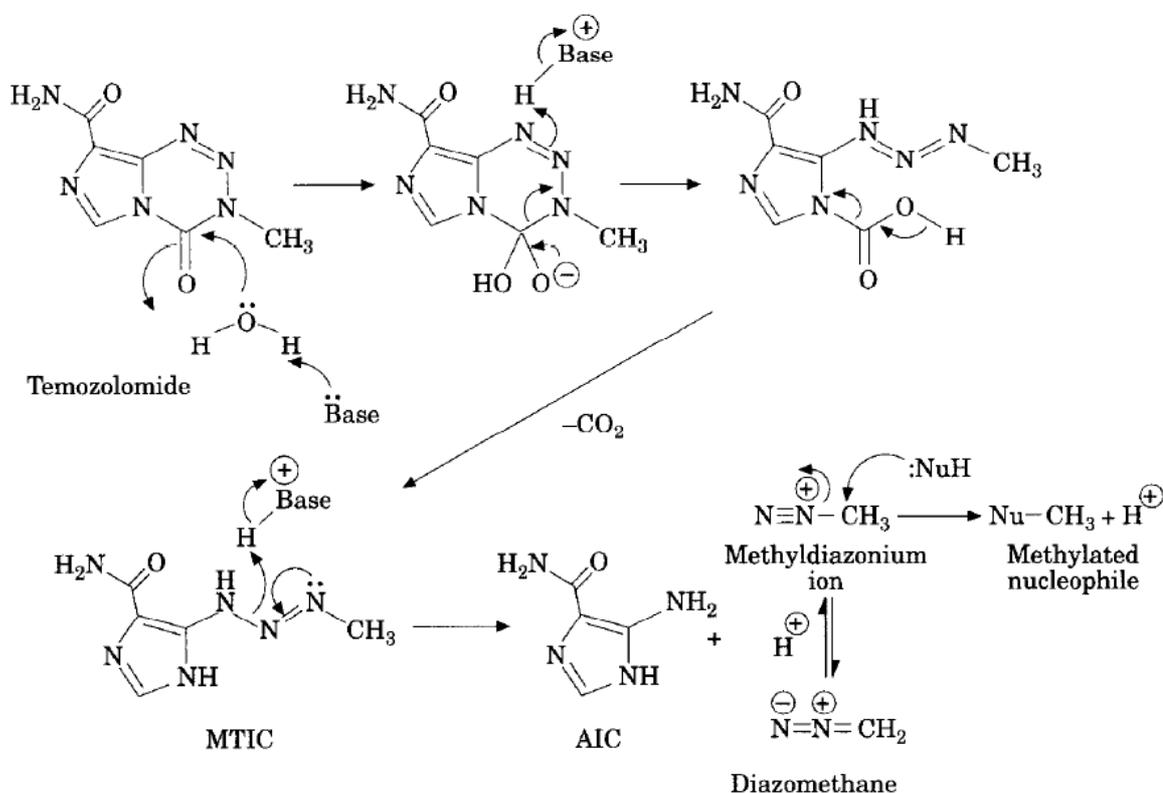


Illustration 4: Transformation du Témzolomide en son composé actif, le MTIC (119).

Le temozolomide est un agent alkylant de la famille des imidazotétrazines, sa 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 de la mitozolomide, un dérivé d'imidazotetrazine qui a montré une action antitumorale dans les tumeurs murines (106) et les tumeurs humaines greffées sur la souris (107), cette action se fait par sa transformation en son composé actif, le MTIC (3-méthyl-(triazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide), qui entraîne une alkylation de l'ADN (108). Un essai de phase 2 dans le cancer de l'ovaire n'a pas montré d'efficacité de ce traitement et une toxicité de type myélosuppression, notamment plaquettaire, importante (109).

Pour obtenir le temozolomide, le groupe chloroethyl de la mitozolomide a été remplacé par un groupe alkyl. La molécule garde la capacité d'être clivée pour former le MTIC dans les conditions physiologiques de température et de pH. Le temozolomide a été testé pour la première fois chez la souris en 1987 par Stevens et son équipe. Il a été montré une très bonne biodisponibilité du temozolomide après prise per os (PO) de 0,98 ainsi que son action cytotoxique sur les tumeurs solides, moins sur les cancers hématologiques. C'est dans cette étude qu'a été déterminé le schéma de traitement PO de 5 jours par semaine (110) tous les 28 jours. Le premier essai de phase 1 chez l'homme a été réalisé dans le cancer de l'ovaire. Il a montré une efficacité avec réponse partielle dans le cancer de l'ovaire,

la toxicité dose limitante était déjà la thrombopénie (111). Pour la partie adjuvante, la dose de temozolomide a été déterminée dans une autre étude de phase 1 qui était une étude d'escalade de dose chez des patients avec différentes néoplasies malignes. Des doses de 100 à 250 mg/m² ont été délivrées 5 jours tous les 28 jours. La dose de 250 mg/m² a été déterminée trop toxique avec la thrombopénie comme toxicité limitante. Il a été finalement retenu comme présentant le meilleur rapport bénéfice risque, la dose de 200 mg/m², le traitement devant être débuté à 150mg/m² puis augmenté à 200 mg/m² dès la cure suivante en cas de bonne tolérance. Cette étude a donc permis de déterminer les doses de traitement encore utilisées ce jour pour le témozolomide adjuvant (112). Au vu d'une association possible avec la radiothérapie une étude de phase 1 a déterminé la dose de témozolomide pour une prise quotidienne durant 6 semaines. L'étude a inclus 34 patients qui ont reçu une dose de témozolomide allant de 50 à 100mg/m² par jour pendant 6 ou 7 jours par semaine. Aux doses de 50 et 75mg/m² il n'y a pas eu de toxicité de grade 3 ou 4 que la prise soit de 6 ou 7 jours. Aux doses de 85 et 100mg/m² 1 patient de chaque groupe a présenté une leucopénie et une neutropénie de grade 4. Il a également été déterminé que le pic plasmatique se situait entre 30 et 90 minutes après la prise oral et qu'en raison d'une demi-vie faible il n'y avait pas d'accumulation de la molécule au niveau plasmatique entre la semaine 1 et la semaine 6. Ainsi la dose retenue pour un traitement en prise quotidienne qui est utilisé pour la radio-chimiothérapie concomitante est de 75mg/m² de témozolomide (113).

III.2. Mécanisme d'action et de résistance

Après prise orale, le temozolomide est rapidement et complètement absorbé, le pic plasmatique survient en 1 heure (111), avec peu de variation inter individuelle (114). La concentration de temozolomide dans le liquide céphalo-rachidien est de 40 % de la concentration plasmatique et est obtenu en 4 heures après la prise orale (115). La prise concomitante d'alimentation a un effet sur l'absorption du temozolomide. Il a été montré que la prise d'un petit déjeuner avec une forte teneur en graisse et qui correspond à un apport de 587 kcal, en même temps que le témozolomide décale le temps avant concentration maximale plasmatique de 1 à 2 heures et réduit l'AUC (area under the concentration time curve) de 10 % (112). Dans les études initiales, la prise de témozolomide devait être distante de 1 heure de toute prise alimentaire. L'élimination du temozolomide est faite principalement par le rein avec une demi-vie de 1,8 h (116). La clairance du temozolomide est influencée par le genre et la surface corporelle avec une augmentation de la clairance chez les hommes et avec l'augmentation de la surface corporelle, tandis que le volume de distribution n'est influencé que par la surface corporelle avec laquelle il augmente (117).

Comme nous l'avons vu le temozolomide est spontanément transformé en MTIC au pH physiologique, sans intervention d'enzyme hépatique, par hydrolyse (118). Le MTIC est à son tour hydrolysé en methylhydrazine qui provoque une méthylation de la molécule d'ADN et forme ainsi la 5-aminoimidazole-4-carboxamide, qui est inactif et sera éliminé par voie rénale (116). Le methylhydrazide est responsable de la cytotoxicité du temozolomide par la méthylation de la position O6 de la guanine ce qui conduit à la formation de O6-methylguanine dans la molécule d'ADN et à l'alkylation à la position N7. Ces transformations chimiques de la molécule d'ADN ont pour conséquences la formation de liaisons entre les brins d'ADN adjacents puis à la mort de la cellule par apoptose (119).



La modification de plusieurs mécanismes de réparation de l'ADN peut favoriser la résistance des cellules cancéreuses au témozolomide.

Le système de réparation MMRD (DNA mismatch repair) permet de corriger les mésappariements de la molécule d'ADN et peut éventuellement aboutir à la mort cellulaire en cas d'accumulation trop importante d'anomalies. Il a été montré que l'inactivation des protéines du système MMRD induit une résistance tumorale au temozolomide. En particulier la mutation de la protéine MSH6 est particulièrement corrélée à ce mécanisme de résistance. L'altération de MSH6 est retrouvée dans 25 % des glioblastomes après traitement par témozolomide mais jamais chez les patients porteurs de glioblastomes non traités ou traités par radiothérapie exclusive. Il a été montré *in vitro* que l'inactivation de MSH6 provoque la résistance des cellules cancéreuses au témozolomide et que la restauration de son activité amène de nouveau la chimio-sensibilité.

A contrario une forte activité du système de réparation BER (DNA base excision repair) entraîne une chimiorésistance au temozolomide. Les lésions au niveau des bases de l'ADN induites par le témozolomide peuvent être réparées par les protéines du système de BER. Il a été montré *in vitro* et *in vivo* que l'inhibition du système BER augmente la cytotoxicité du témozolomide. De plus l'inhibition du système BER, qui peut être épigénétique par hyperméthylation de la région promotrice des gènes impliqués, est associée à une augmentation de la survie des patients atteints de glioblastome.

De même le système de réparation PARP (PolyADP-ribose polymerase) empêche les lésions simple brin induites par le temozolomide de se transformer en lésions double brins lors de la réplication. Or les lésions double brins contribuent à la mort cellulaire par apoptose du fait de la difficulté de leur réparation complète. Des études précliniques sur l'utilisation d'inhibiteurs de PARP en association avec le temozolomide ont montré une augmentation de la cytotoxicité chimio-induite dans le glioblastome *in vitro* et *in vivo*. Les inhibiteurs de PARP constituent donc une nouvelle voie thérapeutique dans le glioblastome qui est en cours d'exploration (120).

Le mécanisme de résistance le plus connu concerne le gène de réparation de l'ADN MGMT qui constitue un facteur pronostique important dans le glioblastome.

III.3. Témzolomide et méthylation de MGMT

Comme nous l'avons vu, le témozolomide entraîne la mort cellulaire par la méthylation de la position O6 de la guanine ce qui conduit à la formation de O6-méthylguanine dans la molécule d'ADN. Le gène MGMT (O6-méthylguanine-DNA méthyltransferase) est localisé sur le chromosome 10q26 et code pour une protéine de réparation de l'ADN qui enlève les groupes alkyles de la position O6 de la guanine et ainsi répare les lésions de l'ADN due au temozolomide mais aussi aux rayonnements ionisants (121). La restauration de l'ADN consomme la protéine MGMT que la cellule doit renouveler (122). Un haut niveau de MGMT dans la cellule cancéreuse donne donc un phénotype de résistance aux chimiothérapies alkylantes et en particulier au témozolomide, à l'inverse une diminution de l'activité de MGMT augmente la mort cellulaire chimio induite.



MGMT est exprimé dans l'ensemble des tissus normaux avec de grandes variations du niveau d'expression. L'inactivation épigénétique du gène MGMT par hyper-méthylation du promoteur est associée 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 (123). Dans le glioblastome, la méthylation du promoteur du gène MGMT est retrouvée dans environ 45 % des cancers. Les patients présentant un glioblastome avec MGMT méthylé ont un bénéfice clairement plus important de la radio-chimiothérapie par témozolomide contre la radiothérapie seule (124). L'expression de MGMT est également corrélée à la survie des patients traités par témozolomide (125). Dans la population de patients en bon état général, l'expression de MGMT n'a pas la même importance clinique car en l'absence de méthylation la radio-chimiothérapie avec témozolomide semble encore rester la meilleure option thérapeutique. A contrario chez les patients plus fragiles, notamment les patients âgés de plus de 70 ans, chez lesquels le bénéfice d'un traitement par chimiothérapie alkylante n'est pas aussi certain, l'existence d'une méthylation de MGMT et donc d'une probable bonne réponse au témozolomide, est un argument fort en faveur du témozolomide (126) versus la radiothérapie.

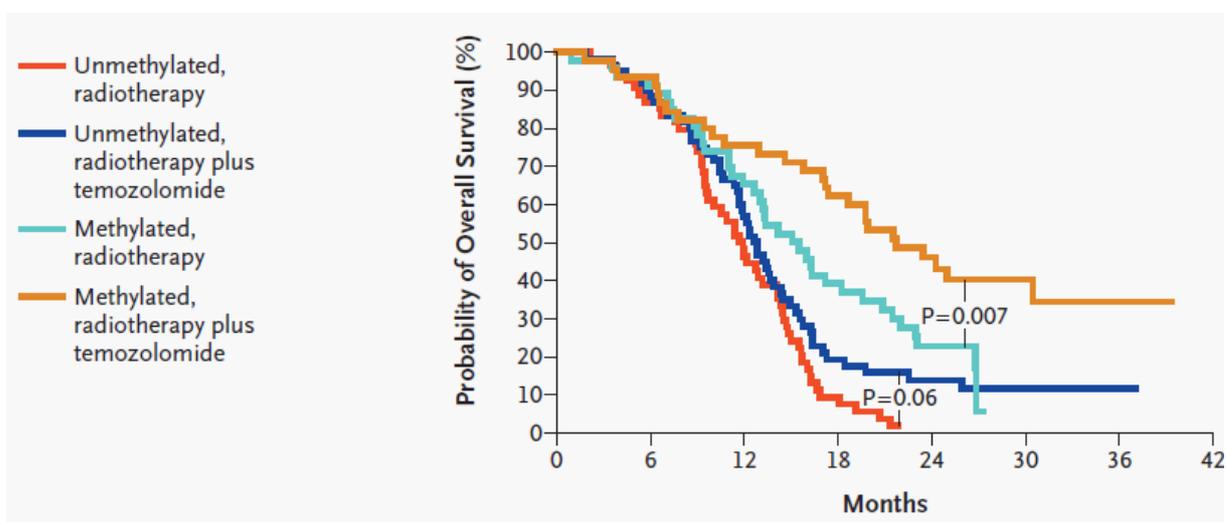


Illustration 5: Survie des patients traités pour un glioblastome en fonction du type de traitement et du statut MGMT (124).

III.4. Indications du Témzolomide dans le glioblastome

L'efficacité du temozolomide dans le glioblastome a d'abord été suggérée en situation de récurrence. Une première étude de phase II a concerné des patients atteints de glioblastome et d'astrocytomes de grade III en situation de récurrence. Il a été retrouvé des résultats intéressants en termes de PFS 5,4 mois et d'OS 13,6 mois, avec une toxicité faible à une dose de 200mg/m² 5 jours tous les 28 jours (127). L'étude de Brada de 2001 était également une étude de phase II avec un seul bras de traitement, elle a montré de moindres résultats en PFS et OS, respectivement 2,1 mois et 5,4 mois, certainement liés à des maladies plus agressives avec uniquement des grades 4 et des patients à l'état général plus altéré. L'étude a cependant montré un bénéfice en qualité de vie chez les patients présentant une amélioration radiologique (128). La troisième étude de phase II a comparé le temozolomide à

la procarbazine dans les glioblastomes en situation de récurrence et a montré un bénéfice du témozolomide en termes de survie sans progression et de survie globale, associé à une meilleure tolérance (129). Sur la base de ces trois études, le témozolomide a été approuvé et est devenu la molécule de référence dans les astrocytomes de grade III et les glioblastomes récidivants, et ce même en absence d'essai randomisé de phase III, notamment en compétition avec le PCV. Par la suite le témozolomide a été intégré dans le traitement de 1ère ligne des glioblastomes, en particulier en association à la radiothérapie.

L'effet synergique du témozolomide et de la radiothérapie sur les cellules tumorales permet d'augmenter la mort des cellules cancéreuses par une plus grande accumulation de lésions de l'ADN. De plus le témozolomide bloque les cellules cancéreuses en phase G2/M qui est la phase du cycle cellulaire la plus radiosensible (130). Ainsi il a été montré un effet additif de ces traitements sur les cellules gliales *in vitro*, en plus de la coopération spatiale avec action du témozolomide sur les zones tumorales microscopiques non incluses dans le champ d'irradiation (131). Il a été montré une mort cellulaire plus importante après radiothérapie sur des cellules gliales exposées préalablement et de façon répétée au témozolomide, ce qui suggère une diminution de la capacité à réparer les lésions de l'ADN radio induite après imprégnation par témozolomide (132). En 2002 Stupp et al. ont publié les premiers résultats de leur essai pilote de phase II avec radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide suivie de témozolomide adjuvant chez les patients atteints de glioblastome. Les patients adultes, âgés de 70 ans ou moins, atteints de glioblastome de novo, recevaient après chirurgie ou biopsie une radio-chimiothérapie concomitante associant une irradiation à la dose de 60 Gy en fraction de 2Gy à une chimiothérapie par témozolomide à la dose de 75mg/m² pris quotidiennement suivi d'une chimiothérapie adjuvante par témozolomide à la dose standard de 150mg/m² à la première cure puis 200mg/m² en cas de bonne tolérance 5 jours tout les 28 jours pour une durée totale de 6 cycles. Ce protocole a permis d'obtenir une survie médiane de 16 mois, ce qui semblait clairement supérieur aux essais cliniques publiés précédents (63).

Au vu de ce résultat très encourageant un essai de phase III randomisé, contre la radiothérapie seule, multicentrique et international a été réalisé dans le cadre de l'EORTC. Cet essai a confirmé le bénéfice du témozolomide en concomitant à la radiothérapie puis en adjuvant dans le traitement du glioblastome. La survie médiane était de 14,6 mois dans le groupe témozolomide versus 12,1 mois dans le groupe radiothérapie seule, surtout, le taux de survie à 2 ans était de 26,5 % contre 10,4 %. La survie sans progression était également améliorée à 6,9 mois versus 5 mois (64). Suite à cet essai, le traitement de radiothérapie associé au témozolomide en concomitant puis en adjuvant est devenu le traitement de référence en première ligne pour le glioblastome. Les résultats ont été actualisés et plus que confirmés à moyen terme : à 5 ans la survie dans le groupe temozolomide était de 10,9 % contre 1,9 % dans le groupe radiothérapie seule. Il a été recherché les facteurs de bonne réponse au traitement chez ces longs survivants, le seul facteur prédictif d'un fort bénéfice du traitement par témozolomide est l'inhibition épigénétique du gène MGMT par hyperméthylation (133). En l'absence de nouveau traitement ayant démontré une plus grande efficacité, schéma tel que décrit dans ces 2 essais est toujours en 2019 la base du traitement de référence du glioblastome en première ligne.



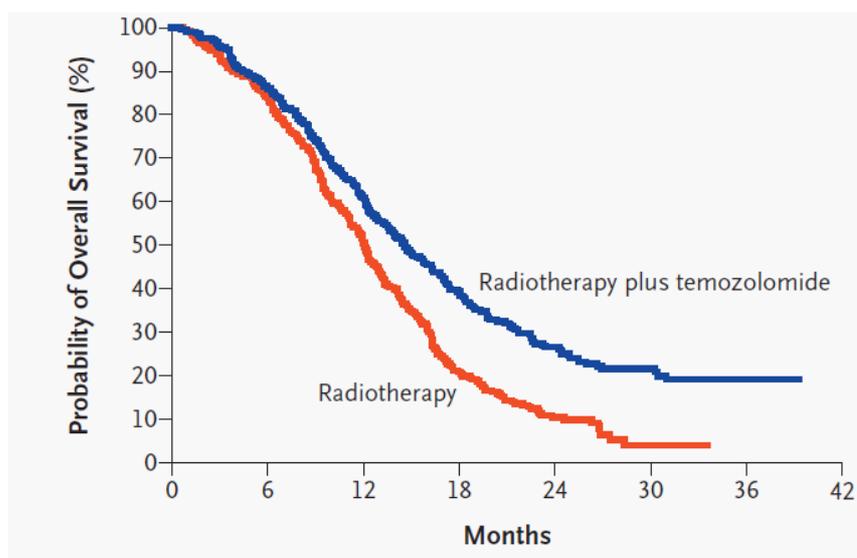


Illustration 6: Le Témzolomide associé à la radiothérapie améliore la survie des patients atteints de glioblastome (64).

III.5. Effets secondaires du Témzolomide

Les premières études cliniques du témozolomide ont permis de déterminer les toxicités de cette chimiothérapie et la dose maximale tolérable. Les toxicités non hématologiques les plus fréquentes sont la nausée et les vomissements qui surviennent chez 80 % des patients en l'absence de traitement. Cet effet secondaire est bien soulagé par un traitement anti-émétique, maintenant indiqué en systématique en association au témozolomide. Les patients peuvent également présenter des céphalées et de la somnolence pour 30 % d'entre eux. En fait, les effets secondaires les plus gênants sont les effets secondaires hématologiques et notamment la thrombopénie et la neutropénie. C'est bien d'ailleurs la thrombopénie qui est la toxicité la plus fréquente et qui a déterminé la dose maximale tolérable du témozolomide adjuvant. Avec une dose de 250mg/m² pendant 5 jours de nombreux patients présentaient une thrombopénie de grade 4, la dose limite acceptable a donc été fixée à 200mg/m² pendant 5 jours afin de limiter le risque hématologique. Cependant dans cette étude sur la toxicité et l'escalade de dose, la première cause d'arrêt du traitement restait la progression tumorale sous chimiothérapie (112). Cela est également vrai pour la dose de témozolomide concomitant où la dose quotidienne retenue est de 75mg/m² en raison des thrombopénies et neutropénies de grade 4 survenant à 85 et 100mg/m² (113).

Lors de l'étude princeps de phase 2 il a été retrouvé les mêmes toxicités. Avec la dose de 200mg/m² il y a eu pendant la chimiothérapie concomitante 6 % de neutropénie de grade 3-4 et 6 % de thrombopénie de grade 3-4 et adjuvant 2 % de neutropénie et 6 % de thrombopénie. La lymphopénie de grade 3-4 a été très fréquente, mais sans conséquence clinique directe. Les nausées et vomissements étaient bien contrôlés par le traitement anti-émétique et quelques patients ont présenté de la fatigue et des céphalées. Deux patients ont présenté une infection opportuniste pulmonaire à *Pneumocystis Carinii* durant la chimiothérapie concomitante. Cette toxicité n'avait pas été identifiée dans les études préliminaires, elle est intervenue chez des patients présentant une neutropénie et une

lymphopénie de grade 3-4 et ayant une corticothérapie. À la suite de ces épisodes les patients recevaient un traitement prophylactique par inhalation de pentamidine durant le traitement concomitant, il n'y a pas eu alors d'autre cas de pneumocystose pulmonaire (63). Les toxicités étaient similaires dans l'étude de phase 3, et là encore durant la chimiothérapie concomitante, les patients recevaient une antibioprophylaxie contre *Pneumocystis Carinii*, un patient du groupe radiothérapie seule a présenté une pneumocystose pulmonaire et un patient du groupe témozolomide concomitant a présenté une infection pulmonaire opportuniste à *Candida* (64). L'expression de MGMT dans les cellules mononucléées sanguines périphériques est corrélée à la toxicité hématologique du témozolomide, une faible activité de MGMT dans ces cellules avant traitement est corrélée avec plus de thrombopénie et de neutropénie (134).

Avec l'expérience de son utilisation dans une population moins sélectionnée qu'en essai clinique, d'autres toxicités plus rares sont apparues. Une étude a recensé, par une revue de la littérature, les complications du témozolomide retrouvées et ce pour les schémas de traitement concomitant et adjuvant. Au niveau hématologique certains patients ont développé des toxicités très importantes que ce soit des thrombopénies, des neutropénies et des anémies profondes. Certains de ces patients ont présenté une myélosuppression prolongée avec de nombreuses transfusions et parfois de lourdes conséquences. Dans plusieurs cas une thrombopénie prolongée était accompagnée d'une anémie profonde, quelques patients sont décédés de saignements. Plusieurs patients sont décédés de sepsis grave dans un contexte de neutropénie profonde. Ces graves toxicités hématologiques étaient retrouvées d'avantage chez les femmes. Il a également été identifié des toxicités hépatiques importantes qui pour la plupart ont été réversibles après un arrêt transitoire du traitement. L'immunosuppression a pu amener des infections opportunistes pour plusieurs patients, dont la majorité présentait une lymphopénie sévère. Enfin 4 cas de leucémie aiguë lymphoblastique à la suite de la chimiothérapie par témozolomide ont été identifiés, amenant à une modification de la notice d'utilisation (135).

Le témozolomide a donc présenté une bonne tolérance globale dans les études cliniques malgré une prévalence non négligeable de thrombopénie qui a amené la dose à être limitée à 1000mg/m² par semaine. La thrombopénie est également la première cause de suspension du traitement pour toxicité ce qui peut en altérer l'efficacité. De plus l'expérience montre que dans de rares cas les toxicités, surtout hématologiques, peuvent engendrer de graves conséquences pour le patient et même parvenir jusqu'au décès (136 ; 137).



IV. Témazolomide et thrombopénie

IV.1. La Thrombopoïèse

Les plaquettes sont de petits fragments cellulaires anucléés à forte capacité d'adhésion aux cellules endothéliales permettant ainsi l'hémostase. Elles proviennent de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes. La mégacariopoïèse s'effectue dans la moelle osseuse, le progéniteur commun érythroblastique-mégacaryocytaire se différencie en progéniteur mégacaryocytaire tardif puis en promégacaryoblaste qui va subir une succession d'endomitoses. Il s'agit de mitoses lors desquelles l'anaphase et la cytokinèse ne sont pas réalisées aboutissant en une cellule polyploïde avec augmentation de la taille nucléaire et du cytoplasme. Les mégacaryocytes matures se collent à la paroi interne des sinusoides médullaires et émettent des prolongements cytoplasmiques dans la lumière des sinusoides. Ces proplaquettes se fragmentent en plaquettes. Cette production est régulée par la thrombopoïétine (TPO). Ce facteur de croissance stimule la mégacariopoïèse, il est produit par le foie de façon constitutive et non régulée. Par contre, il y a un rétro contrôle négatif avec une fixation de la TPO par les plaquettes circulantes dans le sang. Ainsi en cas de thrombocytose, la quantité de TPO libre capable de stimuler la mégacariopoïèse est diminuée, alors qu'en cas de thrombopénie la grande quantité de TPO disponible entraîne une thrombopoïèse importante par la formation de nombreux mégacaryocytes (138).

IV.2. Thrombopénie chimio-induite

La thrombopénie chimio-induite est secondaire à la toxicité médullaire des chimiothérapies. La myélotoxicité touche à des degrés divers les trois lignées cellulaires myéloïdes se traduisant par la survenue de complications spécifiques à cette lignée. La thrombopénie est dose dépendante, survenant en général 14 jours après un ou plusieurs cycles de chimiothérapie, la quasi totalité des chimiothérapies cytotoxiques peuvent induire une thrombopénie. Cette thrombopénie est cyclique, sa sévérité dépend du chiffre de plaquettes pré-chimiothérapie et son nadir se réduit avec le nombre de cycles rendant peu probable un besoin transfusionnel lors des derniers cycles de chimiothérapie. La majorité des chimiothérapies exerce son activité antimitotique sur les progéniteurs des dernières phases de développement du mégacaryocyte, à l'inverse du carboplatine qui agit sur les premières cellules souches et expose donc à un risque accru de thrombopénie prolongée. La thrombopénie chimio-induite est d'origine centrale ce qui expose à un risque hémorragique plus sévère que les thrombopénies périphériques. Les complications sont liées aux risques hémorragiques mais l'incidence reste faible (139).

La première à prendre en cas de thrombopénies iatrogènes est l'arrêt du traitement en cause. Pour les chimiothérapies, cela consiste le plus souvent en un décalage du cycle de chimiothérapie voire une diminution de dose. La diminution de dose est plus fréquente en cas de thrombopénie profonde ou d'hémorragie associée. Pour les chimiothérapies concomitantes devant s'effectuer dans un temps court, l'arrêt de la chimiothérapie peut être définitif. Le risque est alors de diminuer l'efficacité du traitement ainsi que les chances de rémission. La transfusion plaquettaire est aujourd'hui le seul traitement recommandé afin de réduire le risque de complication en lien à une thrombopénie profonde. Les pratiques



habituelles sont de transfuser en cas de saignement si les plaquettes sont inférieures à $50.10^9/L$, et de transfuser systématiquement si les plaquettes sont inférieures à $20.10^9/L$. Il n'y a pas de différence de risque de saignement à 20 ou $10.10^9/L$ de plaquettes (140). Les recommandations de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) sont une transfusion en cas d'hémorragie si les plaquettes sont inférieures à $20.10^9/L$ et une transfusion en plaquettes systématiques si elles sont inférieures à $10.10^9/L$ (141). Ce seuil doit cependant être augmenté chez les patients présentant une tumeur à haut risque hémorragique. Tout comme pour les globules rouges et les polynucléaires neutrophiles, des prothrombopoïétiques ont été développés pour traiter les thrombopénies induites par la chimiothérapie, il s'agissait de TPO recombinante humaine (139). Mais il y a eu des cas d'immunisation avec apparition d'auto-anticorps dirigés contre la TPO endogène avec apparition de thrombopénies réfractaires (142) ce qui a stoppé leur utilisation. De nouveaux agonistes des récepteurs du TPO sont en cours de développement afin de réduire ce risque (143).

La thrombopénie peut aussi être en partie une complication de la radiothérapie. Cette toxicité est liée au volume de moelle hématopoïétique irradié, lieu de l'hématopoïèse et donc de la mégacaryopoïèse. Des pertes de fonction temporaires de la moelle osseuse hématopoïétique peuvent survenir à de faibles doses d'irradiation, avec de plus fortes doses de rayons, des aplasies médullaires permanentes peuvent même apparaître. Mais si le volume d'irradiation est faible il n'y aura pas de conséquence clinique (144). Les os du crâne sont un lieu de production des cellules sanguines via la moelle osseuse. Les thrombopénies radio-induites surviennent classiquement au début de l'irradiation. Dans les irradiations encéphaliques des anomalies hématologiques ont pu être observées après des irradiations de l'encéphale en totalité. Par contre les petits champs d'irradiation, couvrant moins de 40 % de la moelle osseuse hématopoïétique irradié à 15Gy, ont peu de chance d'avoir de conséquence sur la numération sanguine (145). Ainsi les champs d'irradiation utilisés en radiothérapie moderne du glioblastome ont peu de chance d'entraîner à eux seuls une complication hématologique, dans l'étude de phase III de Stupp et al. aucune toxicité de grade 3 ou 4 n'a été observé dans le groupe radiothérapie seule (64).

IV.3. Témzolomide et thrombopénie, une vraie question clinique

Comme nous l'avons vu la thrombopénie est une toxicité fréquente de la chimiothérapie par temozolomide et a été la source de la limitation de dose. La tolérance de ce traitement est bonne avec une thrombopénie de grade 3-4 de 12 % dans l'étude de phase 3 (146). Depuis ce protocole a été appliqué à tous les patients atteints de glioblastome mais cette relativement bonne tolérance vis-à-vis de la thrombopénie est remise en question par plusieurs expériences cliniques et des cases reports (136 ; 137).

Partant de ce constat, l'équipe de Baltimore a étudié 52 de ces patients traités par témzolomide pour un gliome de haut grade. La thrombopénie a été la toxicité la plus fréquente avec 10 cas (19 %) de toxicité de grade 3-4. Les hématotoxicités à l'origine d'un arrêt de la chimiothérapie étaient au nombre de 12 (23 %) dont 9 en lien avec une thrombopénie. Les transfusions plaquettaires ont dû concerner 5 patients. Les 4 patients qui ont présenté des saignements n'avaient pas de thrombopénie mais 3 d'entre eux recevaient



une anti-coagulation curative. Le nombre de jours médians avant la survenue d'une thrombopénie grade 3 ou 4 était de 52 jours et la durée médiane de thrombopénie de 32 jours. 80 % des thrombopénies sévères ont eu lieu durant la radio-chimiothérapie concomitante et 20 % durant la chimiothérapie adjuvante. Deux patients ont développé une thrombopénie prolongée de plus de 6 mois, les deux sont décédés avec une thrombopénie, la biopsie de moelle osseuse a confirmé chez l'un une absence des mégacaryocytes spécifiquement et chez l'autre, qui a présenté également une anémie et une neutropénie, une hypocellularité globale. Cette étude montre que la thrombopénie sous témozolomide n'est pas sans conséquence, avec des nécessités d'interruption de traitement, de transfusion de plaquette et pour certains patients des thrombopénies prolongées jusqu'au décès (147). L'effectif de cette étude ne permettait pas de rechercher d'éventuel facteur de risque d'apparition de la thrombopénie ni d'étudier l'impact de cette toxicité sur le pronostic des patients.



V. Objectif de notre étude

Les possibles conséquences de la thrombopénie sous témozolomide sont donc encore mal connues. Nous savons déjà qu'elle peut entraîner de graves complications voire le décès de certains patients comme il a été décrit dans plusieurs case reports. De plus la thrombopénie peut contre indiquer l'utilisation du témozolomide qui est la molécule qui a fait le plus la preuve de son efficacité dans le traitement du glioblastome et ainsi impacter le pronostic. Il y a donc un intérêt certain à mieux comprendre les conséquences de la survenue d'une thrombopénie sous témozolomide, chez des patients 'tout venant' non inclus dans des études cliniques, afin de pouvoir adapter nos recommandations de prise en charge. Il est important notamment de savoir à quel moment le rapport bénéfice risque de la chimiothérapie par témozolomide peut s'inverser, ce qui doit entraîner un arrêt du traitement. Le mieux serait de pouvoir identifier des patients à risque qui doivent bénéficier d'une surveillance particulière ou même pour lesquels la prise de temozolomide doit être évitée en raison d'un risque trop important de thrombopénie.

L'objectif de notre étude est donc d'étudier sur un grand nombre de patients traités pour un glioblastome et sur une longue période, les toxicités hématologiques du temozolomide et en particulier la thrombopénie. Afin d'évaluer l'incidence de cette toxicité, les conséquences cliniques pour les patients et d'identifier les facteurs de risque prédictif d'apparition de thrombopénie sous temozolomide.



I. Sélection des patients

Une recherche systématique a été effectuée sur la base informatique de l'Institut Gustave Roussy concernant tous les patients traités par témozolomide pour un gliome entre Mars 2006 et Décembre 2015. Seuls les patients adultes (> 18 ans), atteint de glioblastome histologiquement prouvé (gliome de grade IV de l'organisation mondiale de la santé), qui ont été traités par radio-chimiothérapie concomitante à l'Institut Gustave Roussy ont été inclus dans l'analyse. Leur dossier médical a été consulté rétrospectivement pour collecter les données suivantes : âge, genre, surface corporel (BSA), l'indice de performance OMS, la localisation de la tumeur, le geste chirurgical effectué, la mise en place de pastilles de Gliadel, le traitement anti-convulsivant, l'utilisation d'inhibiteur de pompe à proton, la corticothérapie et la prescription de Bactrim. Ont également été recueillies les données biologiques de créatinine, d'albumine et la numération formule sanguine avant le début de la radio-chimiothérapie concomitante ainsi que la numération formule sanguine hebdomadaire pendant la radio-chimiothérapie concomitante et avant chaque cycle de chimiothérapie adjuvante. Les toxicités hématologiques ont été relevées et gradées en utilisant la classification de la National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAEv4). Ont été exclus les patients ne correspondant pas aux critères d'inclusions ainsi que ceux pour lesquels des données étaient manquantes.

II. Radiothérapie et chimiothérapie

Pour la radiothérapie les patients étaient en décubitus dorsal et une contention de type masque 3 points a été utilisée pour les scanner dosimétrique et les séances de traitements. Les volumes de traitements ont été définis par les radiothérapeutes selon les recommandations de l'ESTRO (148) à l'aide d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale post-opératoire. Le 'Gross tumor volume' (GTV) était défini comme la prise de contraste résiduelle et la cavité chirurgicale visible sur la séquence T1 avec injection de Gadolinium de l'IRM post-opératoire. Il était réalisé une expansion de 2 cm de ce volume pour former le 'Clinical Target Volume' (CTV), ce volume était modifié afin d'inclure au mieux l'essentiel des zones en hypersignal sur la séquence T2/FLAIR de l'IRM post-opératoire, qui correspondent à l'œdème péri-tumoral, corrigé en fonction des barrières anatomiques. Ce CTV a été étendu de 0,5 cm pour générer le 'Planning Target Volume' (PTV) qui correspond au volume de prescription. La dose prescrite était de 60Gy en normo-fractionné, soit 30 fractions de 2Gy, 5 séances par semaine pour un étalement de 6 semaines soit 42 jours. L'objectif de dosimétrie était d'obtenir au minimum 95 % de la dose de prescription dans 95 % du volume PTV, en évitant les zones de sur-dosage à plus de 107 %. Les organes à risques ont été délimités selon les recommandations de la SFRO (149). Le tronc cérébral, les globes oculaires, le chiasma, les nerfs optiques, les cristallins, les lobes temporaux, l'hypophyse, les oreilles internes, les hippocampes ainsi que l'encéphale sain, défini par l'encéphale moins le PTV, ont été pris en compte. La dose de prescription a pu être diminuée afin de respecter les doses de contraintes aux organes à risques, notamment au tronc cérébral et aux voies optiques. L'irradiation a été effectuée pour la grande majorité des patients en radiothérapie conformationnelle 3D, quelques patients ont été traités avec une technique de radiothérapie en modulation d'intensité en cas de grande proximité des organes à risques.

La chimiothérapie était prescrite après consultation et évaluation par un oncologue médical selon le protocole défini par Stupp (64). La chimiothérapie concomitante consistait en une prise quotidienne de témozolomide à la dose de 75mg/m² durant les 6 semaines de radiothérapie avec une première prise 1 heure avant chaque séance d'irradiation. Un bilan avec numération formule sanguine était systématiquement effectué de manière hebdomadaire afin de surveiller la toxicité hématologique. Quatre semaines après la fin de la radio-chimiothérapie les patients débutaient la chimiothérapie adjuvante par témozolomide après validation par un oncologue médical. Les cycles prévus consistaient en une prise quotidienne de témozolomide pendant 5 jours, ceci répété tous les 28 jours. Au premier cycle la dose était de 150mg/m², elle était augmentée à partir du 2ème cycle à 200mg/m² en cas de bonne tolérance de la chimiothérapie. Avant chaque validation de nouveau cycle de traitement, un bilan biologique avec numération formule sanguine était effectué. Le nombre de cycles était de 6 mais pouvait être augmenté jusqu'à 12 cycles par l'oncologue médical. En cas de toxicité une diminution de dose pouvait être décidée par l'oncologue médical. Un traitement anti-émétique par Zophren 8mg était prescrit systématiquement avant la prise du témozolomide concomitant et adjuvant. En cas de lymphopénie inférieure à 800/mm³ sur deux bilans sanguins successifs une antibioprophylaxie par Bactrim *per os* 3 fois par semaine était débutée en prévention de la pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*.



III. Analyse statistique

Le facteur principalement étudié était l'apparition d'une thrombocytopénie, soit un nombre de plaquettes strictement inférieur à 100000/mm³, chez des patients traités pour glioblastome par témozolomide dans cette étude rétrospective et monocentrique. Une analyse univariée a été réalisée pour corrélérer l'incidence de thrombocytopénie avec les caractéristiques des patients et l'ensemble des données recueillies, notamment les traitements associés et les résultats du bilan sanguin réalisé avant le début de traitement. Les co-variables qui ont montré une potentielle association avec le risque de thrombocytopénie par un résultat statistiquement significatif sur l'étude univariée ($p < 0,05$ sur le test du chi 2 de Pearson) ont été utilisées pour une analyse multivariée par régression logistique. Les résultats de l'analyse multivariée ont été exprimés avec un intervalle de confiance de 95 % (95 % CI), la significativité était définie par une valeur p inférieur ou égal à 0,05. La survie globale était définie à partir du diagnostic histologique jusqu'au décès, quelle que soit la cause de décès. Les analyses de survie ont été effectuées par la méthode de Kaplan-Meier. Les analyses statistiques ont été faites pour la chimiothérapie concomitante et pour la chimiothérapie adjuvante séparément. L'ensemble des analyses statistiques ont été effectué à l'aide du logiciel R.

Résultats



I. Population et caractéristiques

Dans la période 2006 à 2015 inclus, 755 patients ont été traités à l'Institut Gustave Roussy pour un gliome, 109 patients pour un gliome de grade 2, 113 patients pour un gliome de grade 3 et 533 patients pour un glioblastome. Parmi les patients traités pour glioblastome, 452 répondaient aux critères d'inclusion, 41 ont été traités par soins de confort exclusif, 28 par radiothérapie seule, 6 patients ont refusé le traitement proposé et 6 sont décédés avant le début du traitement. Il manquait des données pour 29 patients, au final donc 423 patients ont donc été retenus pour l'étude [Illustration 7].

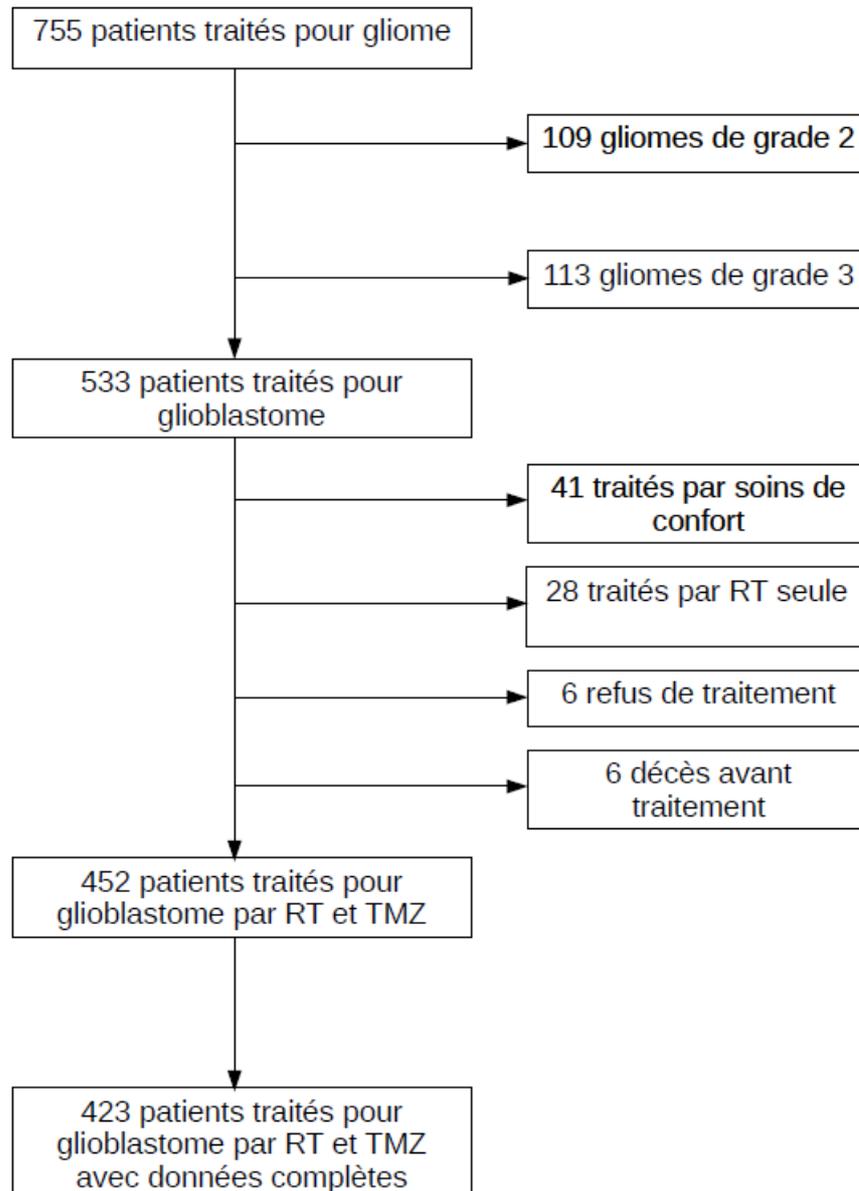


Illustration 7: Diagramme de flux des patients traités pour un gliome à Gustave Roussy inclus ou exclus de l'analyse.

L'âge des patients est un peu inférieur à ce qui a été décrit dans les études épidémiologiques, avec un âge médian de 59 ans pour un intervalle de 18 à 82 ans. Ceci était attendu au vu de l'exclusion des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie par témozolomide qui correspondent à des patients plus âgés avec un état général plus altéré. Il y a une majorité d'hommes, 63 %, ce qui correspond aux données épidémiologiques. L'état général des patients était conservé pour la majorité des patients avec 89 % de patients ayant un grade OMS inférieur à 1. Ils avaient un bon état nutritionnel avant le début de traitement avec une albuminémie supérieure à 32 g/L pour 87 % d'entre eux. La majorité des patients ne présentait pas d'insuffisance rénale avec créatininémie inférieure à 88 µmol/L pour 81 %.

La localisation tumorale était équitablement répartie entre les lobes frontal, pariétal et temporal. La localisation occipitale de la tumeur était très minoritaire représentant seulement 3 % des patients, ainsi que les tumeurs multifocales qui concernaient également 3 % des patients. Les patients ont pu bénéficier d'une chirurgie d'exérèse du glioblastome pour 70 % d'entre eux. Les 30 % qui n'étaient pas éligibles à la chirurgie ont bénéficié d'une biopsie, en général en condition stéréotaxique, pour leur diagnostic histologique. Seuls 33 % des patients ont pu bénéficier d'une chirurgie macroscopiquement complète, confirmée par l'IRM post opératoire, soit la moitié des patients opérés. Des pastilles de Gliadel, constituées de Carmustine biodégradable, ont été implantées en per-opératoire chez 16 % des patients, uniquement des patients pour lesquels une chirurgie macroscopiquement complète a pu être réalisée.



Caractéristiques cliniques	Nombre de patients
Age, années	
Médiane	59
Interval	18-82
Genre	
Homme	268 (63%)
Femme	155 (37%)
OMS	
≤1	375 (88,6%)
>1	48 (11,4%)
Surface corporelle	
<1,85m ²	237 (56%)
≥1,85m ²	186 (44%)
Chirurgie	
Patients opérés	298 (70%)
Exérèse >90 %	140 (33%)
Localisation tumorale	
Frontal	129 (30%)
Pariétal	103 (24%)
Temporal	147 (35%)
Occipital	13 (3%)
Multifocal	13 (3%)
Autres	18 (4%)
Créatininémie avant traitement	
<88μmol/L	270 (81,3%)
≥88μmol/L	62 (18,7%)
Albuminémie avant traitement	
<32g/L	41 (13,4%)
≥32g/L	264 (86,6%)
Plaquettes avant traitement	
<230000/mm ³	163 (38,5%)
≥230000/mm ³	260 (61,5%)
Lymphocytes avant traitement	
<2000/mm ³	314 (74,2%)
≥2000/mm ³	109 (25,8%)
Hémoglobine avant traitement	
<13,5g/dL	173 (40,9%)
≥13,5g/dL	250 (59,1%)
Neutrophiles avant traitement	
<8000/mm ³	259 (61,2%)
≥8000/mm ³	164 (38,8%)
Gliadel	
Oui	47 (15,8%)
Non	251 (84,2%)
Keppra	
Oui	250 (59,1%)
Non	173 (40,9%)
IPP	
Oui	206 (48,7%)
Non	217 (51,3%)
Corticothérapie >1mg/kg concomitant	
Oui	114 (27%)
Non	309 (73%)
Corticothérapie >1mg/kg adjuvant	
Oui	68 (18,9%)
Non	291 (81,1%)
Bactrim concomitant	
Oui	186 (44%)
Non	237 (56%)
Bactrim adjuvant	
Oui	113 (31,5%)
Non	246 (68,5%)

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'analyse.

Les patients pouvaient avoir des traitements associés à la chimiothérapie pour traiter les symptômes liés au glioblastome ou aux complications des traitements. La majorité des patients ont été traités par anti-épileptique après la chirurgie et dans la grande majorité des cas par Lévétiracétam (Keppra). Ainsi 59 % des patients avaient un traitement préventif de crise comitiale par Keppra, cette prise n'étant pas forcément associée à un antécédent de crise comitiale. La corticothérapie à forte dose (plus de 1mg/kg) a été utilisée pour soulager les symptômes d'hypertension intracrânienne associés à l'effet de masse tumoral. Durant le traitement concomitant 27 % ont reçu une corticothérapie à forte dose (plus de 1 mg/kg) contre 19 % pendant le traitement adjuvant. Cette différence peut être due d'une part aux effets inflammatoires en cours de radiothérapie qui peut majorer l'œdème et donc l'effet de masse, nécessitant une corticothérapie. D'autre part par la diminution de la masse tumorale après la radio-chimiothérapie rend moins probable le syndrome d'hypertension intracrânienne. La moitié des patients, 49 %, étaient traités par inhibiteur de pompe à proton, soit de par leur traitement habituel, soit du fait de son introduction en prévention des toxicités digestives de la corticothérapie. Enfin les patients atteints de lymphopénie sévère et prolongée sous témozolomide ont reçu une antibioprophylaxie par Bactrim en prévention des infections opportunistes pulmonaires, ce traitement a concerné 44 % des patients pendant le traitement concomitant et 31 % des patients au traitement adjuvant [Tableau 1].



II. Traitement par Témzolomide

Les 423 patients ont reçu la chimiothérapie témzolomide concomitante à la radiothérapie. La durée médiane de traitement était de 43 jours, ce qui correspond bien aux 6 semaines de radiothérapie. Peu de patient, 4 (1%), ont eu une pause dans le traitement de chimiothérapie, 3 patients pour cause de thrombopénie très sévère et 1 patient pour altération de l'état général. La durée médiane de pause était de 7 jours avec un minimum de 4 jours et un maximum de 13 jours de pause. Il y a eu 37 arrêts de la chimiothérapie concomitante (9%), la grande majorité, 26 patients pour cause de thrombopénie, 3 patients pour progression et 1 patients pour décès. Les arrêts pour autre toxicité étaient de 7, avec 5 altérations de l'état général, 1 perturbation du bilan hépatique, 1 sepsis et 1 perforation digestive. Le nombre de jours médians de chimiothérapie avant l'arrêt était de 35 jours avec un intervalle entre 6 et 48 jours.

Il y a eu 64 patients (15%) qui n'ont pas eu de chimiothérapie adjuvante par témzolomide. Parmi eux 13 (3%) n'ont pas pu poursuivre la chimiothérapie pour cause de thrombopénie. Ce sont uniquement des femmes, leur âge médian est de 60 ans et leur surface corporelle de 1,6m². La thrombopénie s'est déclarée en moyenne 34 jours après le début de la radio-chimiothérapie, la durée médiane de thrombopénie était de 95 jours chez ces patientes. Parmi elles 60 % avaient arrêté la chimiothérapie concomitante pour thrombopénie et 60 % ont dues être transfusées en plaquettes, chez 5 d'entre elles il a été diagnostiqué une aplasie médullaire toxique. Leur survie globale était de 5,5 mois avec une survie sans progression de 5 mois. Les autres causes d'absence de chimiothérapie adjuvante étaient la progression chez 17 patients (4%), le décès chez 6 patients (1%), l'altération générale chez 6 patients (1%), une toxidermie au témzolomide chez 2 patients, le refus de traitement chez 1 patient et 17 patients (4%) ont été perdus de vue.

La chimiothérapie adjuvante par témzolomide a donc été administrée chez 359 patients. Ils ont reçu une médiane de 6 cycles de chimiothérapie, avec un minimum de 1 cycle et un maximum de 24 cycles. Le nombre de patients ayant dû faire une pause dans le traitement adjuvant est de 41 patients (11%). En grande majorité pour thrombopénie, 38 patients pour thrombopénie, 2 pour sepsis et 1 pour altération de l'état général. La durée médiane de pause était de 27 jours, ce qui correspond à un cycle de chimiothérapie, avec un minimum à 4 jours et un maximum à 77 jours de pause. Il y a eu 190 arrêts de chimiothérapie adjuvante, ce qui représente plus de la moitié des patients traités (53%). La majorité des patients ont arrêté la chimiothérapie adjuvante pour progression tumorale sous témzolomide, soit 157 patients (44 %). De plus 9 patients (3%) ont arrêté le traitement pour cause de décès certainement en lien avec une progression tumorale. Les autres causes de décès étaient liées soit à la toxicité du traitement, avec 6 patients (2%) pour thrombopénie, 8 patients (2%) pour altération de l'état général, 1 patient pour vomissements importants, soit liées à des événements intercurrent avec 2 arrêts après le diagnostic d'une autre pathologie cancéreuse, 1 arrêt pour sepsis, 2 arrêts pour pneumopathie bactérienne, 1 pour sigmoïdite et 1 pour perforation digestive. Enfin 1 patient a refusé la chimiothérapie adjuvante et 1 a été perdu de vue en cours de traitement.



III. Thrombopénie sous Témzolomide concomitant et adjuvant

Le tableau 2 décrit l'incidence de la thrombopénie et ses conséquences durant la chimiothérapie concomitante et adjuvante par témozolomide. Durant la chimiothérapie concomitante il y a eu 46 patients (11%) avec une thrombopénie dont plus de la moitié, 28 patients (7%) qui ont présenté une thrombopénie de grade 3-4. Lors de la chimiothérapie adjuvante il y a eu plus de thrombopénie, 74 patients (21%), mais le même nombre de thrombopénies de grade 3-4, 26 patients (7%). Le temps de traitement avant l'apparition de la thrombopénie était de 35 jours en concomitant et de 2 cycles, soit entre 28 et 55 jours, en adjuvant. Pour l'ensemble de la population exposée, la durée de thrombopénie était supérieure sous témozolomide concomitant, 42 jours, qu'avec le témozolomide adjuvant, 18 jours. Durant la chimiothérapie adjuvante la durée de thrombopénie permettait le plus souvent une récupération d'un nombre de plaquettes suffisant entre chaque cycle. La même proportion de patients a eu besoin de transfusion plaquettaire, 20 (5%) en concomitant et 15 (4%) en adjuvant. Les saignements ne sont apparus que chez 3 patients pendant la chimiothérapie concomitante. Il est survenu une épistaxis chez 2 patients avec une thrombopénie de grade 4, ces patients ont dû avoir une transfusion plaquettaire et un des deux a également été transfusé en globules rouges. Le dernier patient a présenté un épisode de rectorragie, mais il n'a pas eu de thrombopénie en cours de traitement. La thrombopénie a été responsable de l'arrêt du témozolomide concomitant chez 26 patients (6%) et de l'arrêt du témozolomide adjuvant chez 6 patients (2%). La chute des plaquettes a été rapide chez la majorité des patients, en concomitant, 23 patients soit 50 % des patients thrombopéniques avaient un nombre de plaquettes inférieur à 150000/mm³ sur le bilan avant la thrombopénie, ce chiffre n'est que de 25 patients, soit 34 % des patients thrombopéniques en adjuvant.

Thrombopénie sous Témzolomide concomitant et adjuvant		
	Concomitant	Adjuvant
Thrombopénie (TBP)	46 (11%)	74 (21%)
Grade 3-4	28 (7%)	26 (7%)
Temps avant TBP (médiane)	35 jours	2 cycles de chimiothérapie
Durée de TBP (médiane)	42 jours	18 jours
Transfusion	20 (5%)	15 (4%)
Saignement	3 (1%)	0
Arrêt du Temodal pour TBP	26 (6%)	6 (2%)

Tableau 2: Incidence et conséquences de la thrombopénie sous Témzolomide concomitant et adjuvant.



Comparons les caractéristiques de la thrombopénie concomitante chez trois groupes de patients, en fonction des conséquences sur la chimiothérapie adjuvante : ceux qui n'ont pas pu recevoir de témozolomide adjuvant pour cause de thrombopénie, ceux ayant fait une thrombopénie durant la chimiothérapie concomitante puis durant la chimiothérapie adjuvante et enfin ceux qui ont fait une thrombopénie pendant le traitement concomitant mais pas pendant le traitement adjuvant [Tableau 3]. Un facteur reste constant entre les trois groupes, il s'agit du temps avant l'apparition de la thrombopénie qui reste autour des 35 jours décrits précédemment. Le résultat attendu est bien entendu l'observation d'une plus grande gravité de la thrombopénie concomitante chez les patients faisant une thrombopénie adjuvante et encore plus chez ceux n'ayant pas eu de témozolomide adjuvant. Cela se traduit par une plus grande proportion de thrombopénie de grade 4, un nombre plus important de transfusions plaquettaires et de saignements. L'autre facteur qui varie de manière importante entre ces groupes est la durée de la thrombopénie. Il y a une différence très importante de 23 à 95 jours. On voit aussi que les groupes présentant les thrombopénies avec le plus de conséquences sur le traitement adjuvant ont une proportion plus élevée de femme et une surface corporelle moins importante. Parmi les 25 patients qui ont présentés une thrombopénie concomitante et ont reçu du témozolomide en adjuvant la grande majorité, 20 patients (80%), a présenté également une thrombopénie adjuvante. Cependant les conséquences de la thrombopénie adjuvante sont restées modérées avec 7 patients présentant une thrombopénie de grade 3 ou 4 et seulement 2 patients qui ont dû arrêter la chimiothérapie adjuvante pour cause de thrombopénie. Très important sur le plan pratique : les patients qui avaient présenté une thrombopénie concomitante ont reçu le même nombre médian de cycles que le reste de la population, soit 6 cycles de chimiothérapie adjuvante, cela exclu bien entendu les patients qui n'ont pas reçu de témozolomide adjuvant. Cela peut être lié au fait que la toxicité n'est pas la première cause d'arrêt du témozolomide adjuvant.

	Caractéristique thrombopénie concomitante		
	Pas de Témzolomide adjuvant pour TBP 13 patients	TBP concomitante et TBP adjuvante 20 patients	TBP concomitante et absence de TBP adjuvante 5 patients
Sexe féminin	13 (100%)	12 (60%)	2 (40%)
Surface corporelle médiane	1,6m ²	1,8m ²	1,8m ²
Grade 1-2	1 (8%)	9 (45%)	4 (80%)
Grade 3	3 (23%)	5 (25%)	1 (20%)
Grade 4	9 (69%)	6 (30%)	0
Temps avant thrombopénie	34 jours	37 jours	35 jours
Durée de thrombopénie	95 jours	35 jours	23 jours
Transfusion plaquettes	9 (69%)	8 (40%)	0
Saignement	2 (15%)	0	0

Tableau 3: Caractéristiques cliniques des patients ayant présentés une thrombopénie durant le témozolomide concomitant.



IV. Autres troubles hématologiques sous Témzolomide

Les autres lignées hématologiques sont également concernées par la toxicité au témzolomide.

La lymphopénie, tous grades confondus, est la toxicité hématologique liée au témzolomide avec la plus forte incidence avec 320 patients (76%) en concomitant et 237 patients (66 %) en adjuvant. Ce résultat est plus élevé que le nombre de patients qui présentaient une lymphopénie avant le début de la chimiothérapie, soit 97 patients (23%). Il y a également un nombre important de lymphopénies de grade 3-4, 157 patients (37%) durant la chimiothérapie concomitante et 100 patients (28%) durant la chimiothérapie adjuvante. La lymphopénie a été associée au risque d'infection opportuniste et notamment au risque de pneumocystose pulmonaire sous témzolomide. Ainsi les patients qui présentaient une lymphopénie inférieure à 800 durant le traitement concomitant ou adjuvant recevaient une antibioprophylaxie par Bactrim 3 fois par semaine jusqu'à la fin de la lymphopénie. Le traitement par Bactrim a concerné 186 patients (44%) avec le témzolomide concomitant et 113 patients (31%) sous témzolomide adjuvant. Point important : avec cette prise en charge il n'a été identifié aucune pneumocystose pulmonaire chez les 423 patients étudiés.

L'anémie présente une incidence de 33 patients (8%) pendant le témzolomide concomitant et de 23 patients (6%) pendant le témzolomide adjuvant. Les conséquences cliniques et le besoin transfusionnel concerne les anémies inférieurs à 8 g/dL, soit de grade 3 et 4. Cette anémie était normocytaire et arégénérative. Cela a concerné peu de patients, 8 (2%) en concomitant dont 5 ont été transfusé en globule rouge et 2 (1%) en adjuvant qui ont tous les deux été transfusé en globule rouge. Les anémies de grade 3 et 4 était le plus souvent associées à une thrombopénie, en concomitant, 6 patients présentaient une thrombopénie de grade 4 associée à une anémie de grade 3-4 et 2 patients avec anémie de grade 3 ou 4 n'avaient pas de thrombopénie. En adjuvant les 2 patients avec anémie de grade 3 ou 4 présentaient également une thrombopénie associée de grade 3 ou 4.

La neutropénie chimio-induite est une toxicité particulièrement importante car source de morbidité et même de mortalité en cas de neutropénie fébrile prolongée avec une neutropénie inférieure à 1000/mm³, grade 3 et 4. L'incidence de la neutropénie sous témzolomide est faible avec 19 patients (4 %) en concomitant avec 11 patients (3 %) qui ont présentés une neutropénie de grade 3 ou 4, et 26 patients (7%) durant le témzolomide adjuvant avec 6 cas (2%) de grade 3 ou 4. Il y a eu 8 cas de neutropénie fébrile, uniquement durant la chimiothérapie concomitante, ces patients présentaient une neutropénie de grade 4, et cela était précédé par une thrombopénie de grade 4, un de ces patients est décédé des suites de cette toxicité.

V. Analyse des facteurs prédictifs de thrombopénie sous Témzolomide

Les facteurs potentiellement associés au risque de survenue d'une thrombopénie pendant la chimiothérapie par témozolomide au décours des deux phases de traitement ont tout d'abord été identifiés par analyse univariée utilisant le test du χ^2 de Pearson.

Analyse univariée des facteurs prédictifs de thrombopénie avec le Témzolomide concomitant			
Caractéristiques cliniques	Patients avec thrombopénie	Patients sans thrombopénie	p-Value
Age (median)	62,35	59,9	0,554
Genre			<0,001
Homme	17 (37%)	251 (66,6%)	
Femme	29 (63%)	126 (33,4%)	
OMS			0,004
≤1	35 (76,1%)	340 (90,2%)	
>1	11 (23,9%)	37 (9,8%)	
Surface corporelle			<0,001
<1,85	38 (82,6%)	198 (52,7%)	
≥1,85	8 (17,4%)	178 (47,3%)	
Créatinine avant traitement			0,003
<88μmol/L	38 (100%)	233 (79%)	
≥88μmol/L	0	62 (21%)	
Albumine avant traitement			0,004
<32	9 (26,5%)	31 (11,5%)	
≥32	25 (73,5%)	239 (88,5%)	
Plaquettes avant traitement			0,05
<230000/mm ³	24 (52,2%)	139 (36,9%)	
≥230000/mm ³	22 (47,8%)	238 (63,1%)	
Lymphocytes avant traitement			0,044
<2000/mm ³	41 (89,1%)	273 (72,4%)	
≥2000/mm ³	5 (10,9%)	104 (27,6%)	
Hémoglobine avant traitement			0,474
<13,5g/dL	20 (44,4%)	152 (40,3%)	
≥13,5g/dL	25 (55,6%)	225 (59,7%)	
PNN avant traitement			0,021
<8000/mm ³	20 (44,4%)	238 (63,1%)	
≥8000/mm ³	25 (55,6%)	139 (36,9%)	
Gliadel			0,05
Oui	1 (3,5%)	46 (17,1 %)	
Non	28 (96,5%)	223 (82,9%)	
Corticothérapie >1mg/kg			0,176
Oui	16 (34,8%)	98 (26%)	
Non	30 (65,2%)	279 (74%)	
Keppra		42,18 %	0,742
Oui	34 (73,9%)	218 (57,8%)	
Non	12 (26,1%)	159 (42,2%)	
IPP		51,72 %	0,618
Oui	24 (52,2%)	182 (42,3%)	
Non	22 (47,8%)	195 (51,7%)	

Tableau 4: Analyse univariée des facteurs prédictifs de thrombopénie avec le Témzolomide concomitant.

Pendant le témozolomide concomitant, de nombreux facteurs ont été identifiés comme potentiellement prédictifs d'une thrombopénie [Tableau 4]. Des caractéristiques des patients : avec le sexe féminin ($p < 0,001$), une faible surface corporelle ($p < 0,001$) et un état général altéré ($p = 0,004$), l'âge des patients n'a pas été identifié comme prédictif de la thrombopénie. Le bilan biologique avant traitement également avec une créatininémie inférieure à $88\mu\text{mol/L}$ ($p = 0,03$), une albuminémie inférieure à 32g/L ($p = 0,04$) et un nombre de plaquettes inférieure à $230000/\text{mm}^3$ ($p = 0,05$), de lymphocytes inférieure à $2000/\text{mm}^3$ ($p = 0,044$) et de polynucléaires neutrophiles inférieure à $8000/\text{mm}^3$ ($p = 0,021$). Seule l'hémoglobine avant traitement n'est pas prédictive de la thrombopénie. Paradoxalement l'implantation de Gliadel a été identifiée comme protectrice contre la thrombopénie avec un résultat à la limite de la significativité ($p = 0,05$). Aucun des autres traitements étudiés, antiépileptique avec le Keppra, corticothérapie forte dose ou IPP n'a semblé avoir d'influence sur le risque de thrombopénie concomitante.

Analyse univariée des facteurs prédictifs de thrombopénie avec le Témzolomide adjuvant			
Caractéristiques cliniques	Patients avec thrombopénie	Patients sans thrombopénie	p-Value
Age (median)	58,9	59,9	0,58
Genre			0,005
Homme	38 (51,4%)	196 (68,8%)	
Femme	36 (48,6%)	89 (31,2%)	
OMS			0,089
≤1	65 (87,8%)	267 (93,7%)	
>1	9 (12,2%)	18 (6,3%)	
Surface corporelle			0,463
<1,85	42 (56,8%)	147 (51,6%)	
≥1,85	32 (43,2%)	138 (48,4%)	
Créatinine avant traitement			0,983
<88µmol/L	50 (80,7%)	181 (80,8%)	
≥88µmol/L	12 (19,3%)	43 (19,2%)	
Albumine avant traitement			0,674
<32	7 (12,7%)	22 (10,6%)	
≥32	48 (87,3%)	185 (89,4%)	
Plaquettes avant traitement			0,185
<230000/mm ³	33 (44,6%)	102 (35,8%)	
≥230000/mm ³	41 (55,4%)	183 (64,2%)	
Lymphocytes avant traitement			0,402
<2000/mm ³	58 (78,4%)	204 (71,6%)	
≥2000/mm ³	16 (21,6%)	81 (28,4%)	
Hémoglobine avant traitement			0,242
<13,5g/dL	25 (33,8%)	120 (42,1%)	
≥13,5g/dL	49 (66,2%)	165 (57,9%)	
PNN avant traitement			0,374
<8000/mm ³	43 (58,1%)	185 (64,9%)	
≥8000/mm ³	31 (41,9%)	100 (35,1%)	
Gliadel			0,56
Oui	6 (12%)	32 (15,2%)	
Non	44 (88%)	178 (84,8%)	
Corticothérapie >1mg/kg			0,378
Oui	17 (23%)	51 (17,9%)	
Non	57 (77%)	234 (82,1%)	
Keppra			0,363
Oui	46 (62,2%)	167 (58,6%)	
Non	28 (37,8%)	118 (41,4%)	
IPP			0,948
Oui	35 (47,3%)	136 (47,7%)	
Non	39 (52,7%)	149 (52,3%)	
Thrombopénie avec le Temodal concomitant			<0,001
Oui	20 (27 %)	5 (1,8%)	
Non	54 (73%)	280 (98,2%)	

Tableau 5: Analyse univariée des facteurs prédictifs de thrombopénie avec le Témzolomide adjuvant.

Pendant le témzolomide adjuvant sur l'ensemble des paramètres étudiés seulement deux ont été identifiés comme potentiellement prédictif de thrombopénie [Tableau 5]. Tout d'abord le genre féminin ($p = 0,005$) puis l'antécédent de thrombopénie sous témzolomide concomitant ($p < 0,001$). L'ensemble des autres paramètres que ce soit des caractéristiques du patient, des résultats biologiques ou des traitements associés n'a pas d'influence sur le risque de thrombopénie.

Les facteurs identifiés comme potentiellement prédictifs de thrombopénie, par un p statistiquement significatif en analyse univariée ($p < 0,05$), ont été retenus pour l'analyse multivariée par régression logistique qui a permis d'identifier les facteurs de risques de thrombopénie lors de la chimiothérapie par témozolomide concomitante et adjuvante.

Analyse multivariée des facteurs prédictifs de thrombopénie avec le Témzolomide concomitant		
Caractéristiques cliniques	Intervalle de confiance 95 %	p
Genre (homme vs femme)	-1,614 - 0,651	0,423
OMS (≤ 1 vs > 1)	-4,729 - 0,377	0,167
Surface corporelle ($< 1,85$ vs $\geq 1,85$)	-6,301 - -1,496	0,003
Créatinine avant traitement ($< 88\mu\text{mol/L}$ vs $\geq 88\mu\text{mol/L}$)	-853,903 - 79,375	0,994
Albumine avant traitement (< 32 vs ≥ 32)	-1,648 - 0,674	0,385
Plaquettes avant traitements ($< 230000/\text{mm}^3$ vs $\geq 230000/\text{mm}^3$)	-2,816 - -0,586	0,004
Lymphocytes avant traitement ($< 2000/\text{mm}^3$ vs $\geq 2000/\text{mm}^3$)	-4,029 - -0,586	0,015
PNN avant traitements ($< 8000/\text{mm}^3$ vs $\geq 8000/\text{mm}^3$)	-1,291 - 1,023	0,836
Glidel	-750,139 - 110,783	0,994

Tableau 6: Analyse multivariée des facteurs prédictifs de thrombopénie avec le Témzolomide concomitant.

Pendant la chimiothérapie concomitante par témozolomide, les facteurs indépendants de risques d'apparition d'une thrombopénie sont : une surface corporelle inférieure à $1,85\text{m}^2$, une numération plaquettaire avant traitement inférieure à $230000/\text{mm}^3$ et une numération en lymphocytes avant traitement inférieure à $2000/\text{mm}^3$ [Tableau 6].

Analyse multivariée des facteurs prédictifs de thrombopénie avec le Temodal adjuvant		
Caractéristiques cliniques	Intervalle de confiance 95 %	p
Genre (homme vs femme)	-1,251 - 0,151	0,117
Thrombopénie avec le Temodal concomitant	0,216 - 2,551	<0,001

Tableau 7: Analyse multivariée des facteurs prédictifs de thrombopénie avec le Témzolomide adjuvant.

Pendant la chimiothérapie adjuvante par témozolomide, le seul facteur de risque d'apparition d'une thrombopénie est l'antécédent de thrombopénie durant le témozolomide en concomitant [Tableau 7].

VI. Influence de la thrombopénie sur le pronostic du glioblastome

Dans l'étude, et avec un suivi moyen de 21 mois, la survie médiane était de 17 mois, et la survie sans progression de 9 mois avec un intervalle entre 1 et 93 mois. Sur les 423 patients, 338 sont décédés, 46 perdus de vue et 39 sont encore en vie à l'issue du recueil de données en date du 31 août 2018. La grande majorité, 327 patients (97%), est décédée des suites du glioblastome. Sur les 11 patients restant, 8 sont décédés de suite de toxicités en lien avec le traitement et 3 de pathologie sans lien avec la prise en charge oncologique. Le nombre de décès directement imputable au témozolomide est de un, il s'agit d'une patiente ayant présenté un sepsis dans un contexte de pancytopénie induite par le témozolomide concomitant. Il y a plus de patients décédés des suites de complication de l'Avastin qui a été prescrit après récurrence, 7 patients sont décédés de complications liées à l'Avastin. Il y a eu 3 décès par perforation digestive sous Avastin, 1 patient est décédé suite à une embolie pulmonaire sous Avastin, 1 patient a présenté un AVC ischémique sous Avastin, 1 a présenté une hémorragie ORL massive sous Avastin et enfin 1 patient est décédé d'une microangiopathie thrombotique qui a été imputé à l'Avastin. Les 3 patients dont le décès n'a pas de lien avec la prise en charge oncologique sont décédés pour 2 d'entre eux d'une pneumopathie survenue en dehors de neutropénie et le dernier d'une insuffisance hépatique secondaire à une cirrhose due à une hépatite C chronique.

Sur les 423 patients aucun n'est décédé en lien direct avec la seule thrombopénie sous témozolomide. La thrombopénie induite par le témozolomide peut cependant avoir un impact potentiel négatif sur la survie des patients en raison de ses impacts sur le traitement de chimiothérapie avec surtout des arrêts dans le témozolomide concomitant et des pauses du témozolomide adjuvant. La médiane de survie des patients ayant eu une thrombopénie sous témozolomide concomitant est de 15 mois contre 17 mois chez ceux n'ayant pas eu de thrombopénie, mais cette différence n'est pas significative dans l'étude, $p = 0,18$, sur l'analyse de Kaplan-Meier [Illustration 8]. La médiane de survie des patients ayant eu une thrombopénie pendant la chimiothérapie par témozolomide adjuvant est de 18,5 mois contre 18 mois chez les patients n'ayant pas eu de thrombopénie. Cette différence n'est pas significative, $p = 0,26$, sur l'analyse de Kaplan-Meier [Illustration 9]. La survenue d'une thrombopénie sous témozolomide que ce soit pendant la chimiothérapie concomitante ou pendant la chimiothérapie adjuvante ne semble donc pas un facteur pronostique significatif du glioblastome.

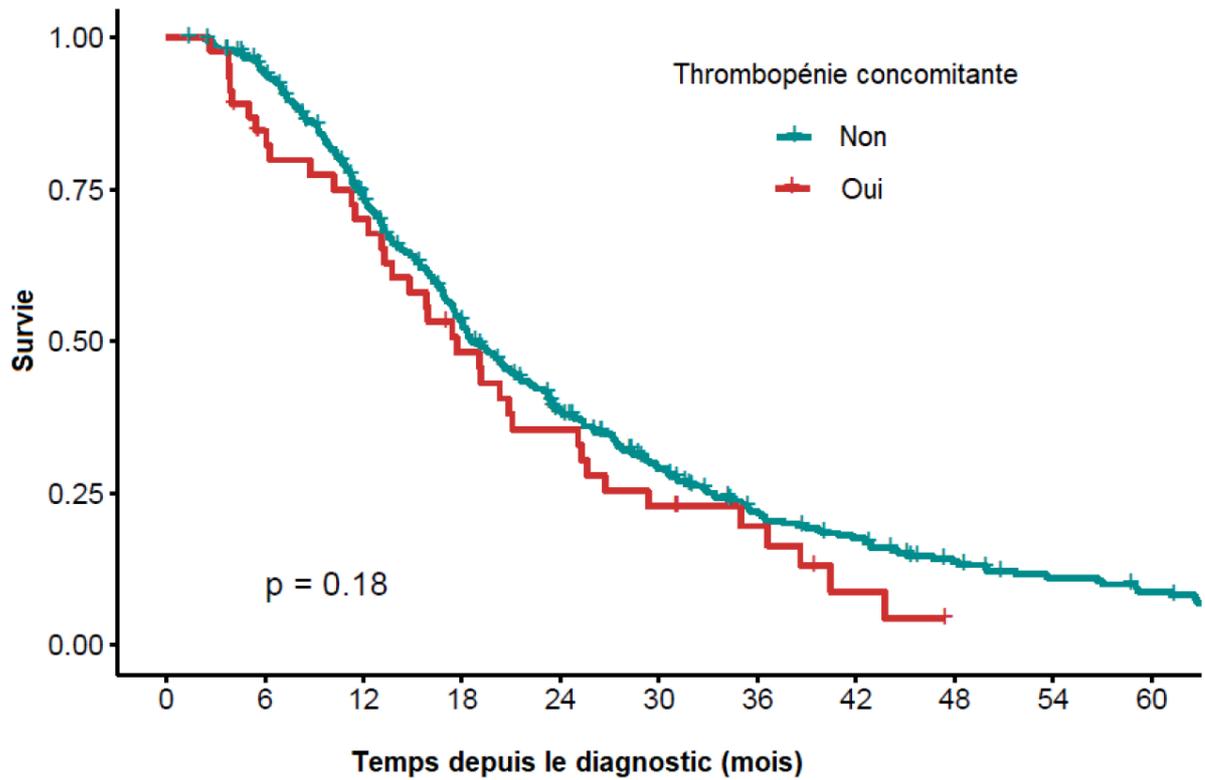


Illustration 8: Survie des patients traités pour un glioblastome en fonction de la survenue d'une thrombopénie concomitante, établie selon la méthode de Kaplan-Meier.

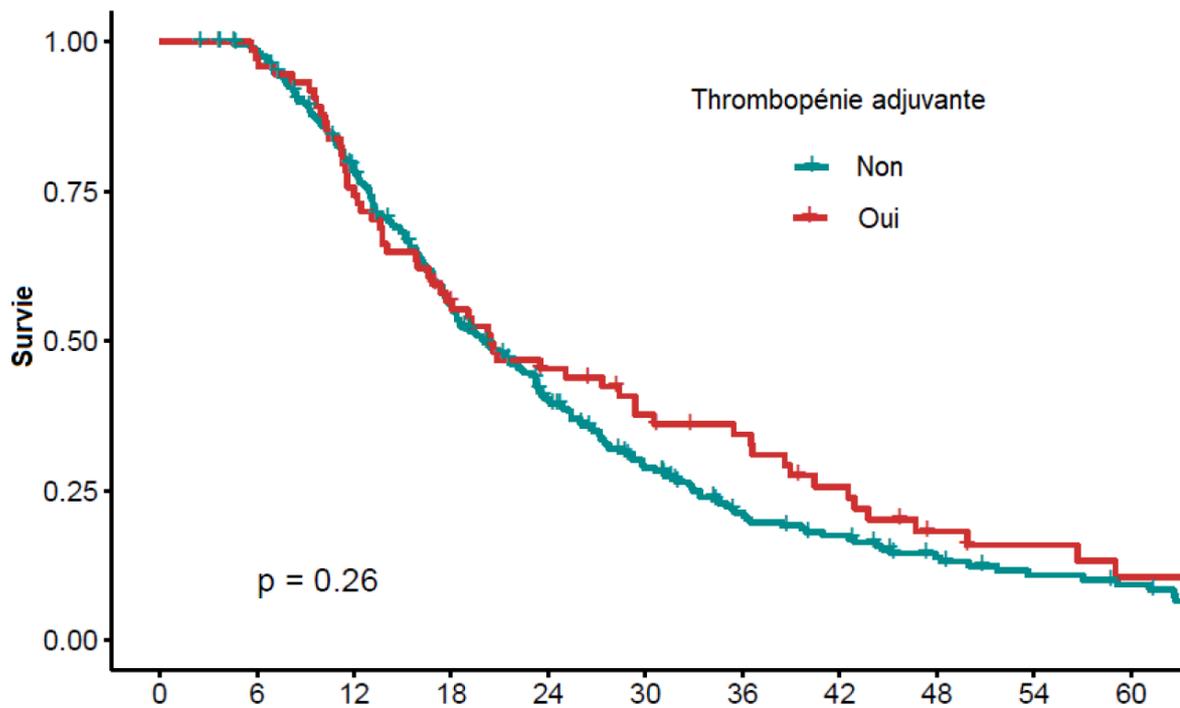


Illustration 9: Survie des patients traités pour un glioblastome en fonction de la survenue d'une thrombopénie adjuvante, établie selon la méthode de Kaplan-Meier.

Discussion

Cette étude confirme bien la réalité de la thrombopénie en termes de fréquence et de complications de la chimiothérapie par témozolomide concomitant et adjuvant dans le traitement du glioblastome. Dans notre étude, l'incidence de la thrombopénie était de 11 % pendant la chimiothérapie concomitante et de 21 % pendant la chimiothérapie adjuvante et c'était la cause principale de pause et d'arrêt du témozolomide en lien avec la toxicité. Au vu du développement et des études initiales sur le Temozolomide, la survenue de thrombopénies parfois sévères et prolongées était attendue. Comme nous l'avons vu, le Temozolomide est un agent alkylant de la famille des imidazotétrazines très proche de la Mitozolomide et de la Dacarbazine. La Dacarbazine est aussi utilisée dans le traitement du mélanome et du Lymphome de Hodgkin et a été associée avec des myélosuppressions profondes, dont des thrombopénies et neutropénies parfois létales (150 ; 151 ; 152). La Mitozolomide a démontré une activité clinique contre le mélanome et le cancer du poumon dans les années 80. Cependant cette molécule n'a jamais été développée au-delà d'essais de phase 2 en raison d'une toxicité hématologique trop importante avec des myélosuppression sévère et en particulier des thrombopénies (153 ; 154). Le Temozolomide lui-même lors des études précoces avaient montré des toxicités hématologiques avec des thrombopénies importantes qui a amené à la limitation de dose telle que nous l'utilisons aujourd'hui (109 ; 111 ; 112).

Les schémas d'utilisation du témozolomide en concomitant et en adjuvant sont très différents, avec en concomitant une faible dose quotidienne continue mais dans un temps assez court, 6 semaines, et sans possibilité de reconstitution hématologique entre chaque prise, à la différence de la partie adjuvante, qui délivre de fortes doses prises à intervalles réguliers sur un temps long, 6 mois à priori, et des possibilités de reconstitution hématologique entre chaque cure. Les effets du traitement sur la thrombopénie sont donc logiquement différents en fonction du schéma de prise. Tout d'abord au niveau de l'incidence, avec un nombre plus important de thrombopénies en adjuvant (21%) qu'en concomitant (11%). Par contre le taux de thrombopénie de grade 3 ou 4 est similaire (7%) dans les deux schémas et le nombre de transfusions nécessaires également (5 % concomitant et 4 % adjuvant). Il y a par contre, et c'est un des intérêts de notre étude, une grande différence dans la durée de la thrombopénie avec 18 jours pour le témozolomide adjuvant et 42 jours pour le témozolomide concomitant. Les conséquences sont également plus importantes en concomitant avec plus d'arrêts de traitement (6 % contre 2%) et 2 cas de saignement. De plus la seule patiente décédée de toxicité hématologique sous témozolomide a présenté sa thrombopénie et neutropénie durant la chimiothérapie concomitante.

Le schéma adjuvant est donc plus thrombogène, la thrombopénie survient dans les deux schémas à peu près au même moment, 35 jours, et après seulement 2 cures adjuvantes. Ce qui correspond à une dose de 2625 mg/m² après 35 jours de témozolomide concomitant et de 1750 mg/m² après les 2 premiers cycles de témozolomide adjuvant, soit une dose supérieure, lors de la survenue de la thrombopénie, pour le schéma de traitement concomitant. C'est donc probablement l'intensité de dose supérieure qui explique cette plus forte incidence de thrombopénie avec 1000 mg/m² en 5 jours en adjuvant alors qu'il faut plus de 13 jours de traitement concomitant pour atteindre cette dose. La grande différence, sur le



plan clinique, vient de la durée de la thrombopénie qui est bien supérieure pendant la chimiothérapie concomitante. C'est la raison pour laquelle le nombre d'arrêts de chimiothérapie est bien plus élevé en concomitant car avec une thrombopénie de 42 jours les plaquettes n'ont pas le temps de se reconstituer avant la fin du traitement de radiothérapie alors qu'en 18 jours de thrombopénie les plaquettes ont le temps de se reconstituer entre 2 cures. De plus le risque de saignement augmente avec la durée de la thrombopénie ce qui explique l'apparition de saignement en concomitant et pas en adjuvant. Cette différence de durée de thrombopénie peut être liée au schéma de traitement : la chimiothérapie en continu provoque la destruction des cellules précurseurs des mégacaryocytes au fur et à mesure de leur production stimulée par la TPO et amène donc à leur épuisement, ce qui empêche la reconstitution rapide des plaquettes à l'arrêt du traitement hématotoxique. L'autre élément pouvant expliquer cette différence est la sélection des patients opérée dès le traitement concomitant : 13 patients n'ont pas reçu de traitement adjuvant en raison même de leur thrombopénie sévère sous témozolomide concomitant, ils auraient possiblement présenté des thrombopénies profondes et prolongées sous témozolomide adjuvant. La population ayant reçu effectivement le traitement adjuvant est donc, par sélection, moins exposée au risque de thrombopénie que la population de départ. Dans notre recueil de données chez les patients atteints de gliomes de bas grade qui reçoivent uniquement du témozolomide, il a été observé chez une patiente un décès due à la pancytopenie sous témozolomide (en schéma 5 jours tous les 28 jours), ce qui montre bien que les conséquences hématologiques graves peuvent également survenir avec ce schéma de traitement. Par contre la durée médiane de thrombopénie chez ces patients reste courte à 14 jours, il y a donc probablement une influence du schéma de traitement sur la durée de la thrombopénie.

Dans notre étude, le Témzolomide n'a été la cause du décès que pour une patiente, celle qui a présenté une pancytopenie prolongée puis une neutropénie fébrile. La littérature décrit d'autres cas de graves toxicités et de décès due à la toxicité hématologique du témozolomide. Il a tout d'abord été décrit des cas de myélosuppression sévère prolongée durant la chimiothérapie concomitante (155). Dans notre étude, des patients ont aussi rencontré des toxicités prolongées avec en concomitant 6 patients qui ont présenté une thrombopénie de plus de 100 jours, avec un intervalle de 106 à 696 jours, et en adjuvant 3 patients avec une thrombopénie prolongée, de 114 à 175 jours. Certaines études ont même décrit des taux plus élevés de décès suite aux complications hématologiques du témozolomide concomitant (156), ce qui nous appelle à la prudence lors de l'utilisation de ce schéma de traitement. Il avait déjà été décrit des cas de thrombopénie prolongée sous témozolomide notamment concomitant, et, comme dans notre étude, les patients qui ont bénéficié d'une biopsie de moelle osseuse avaient une aplasie médullaire toxique qui touchait principalement les mégacaryocytes (136). Parmi les patients étudiés 2 patientes sont décédées des suites d'hémopathies prolongées au témozolomide par infection sous neutropénie, la thrombopénie peut être également la cause du décès par saignement, par exemple intracérébral (137), y compris sur des gliomes de grade II qui n'ont pourtant pas de composante nécrotique à fort risque de saignement. Une étude a utilisé les données de la FDA (U.S Food and Drug Administration), l'administration américaine des médicaments, afin d'évaluer l'importance des toxicités hématologiques du témozolomide (157). Sur 3400 patients il a été retrouvé 112 cas de toxicités hématologiques graves, 32 patients sont décédés en lien avec une myélosuppression ou une leucémie chimio-induite. La toxicité



hématologique et la thrombopénie sous Temozolomide peut donc mettre en jeu le pronostic vital des patients. Cette atteinte, bien que grave, garde un impact limité sur le pronostic global du glioblastome au vu du pronostic péjoratif en lien avec cette maladie. Ainsi cette étude montre que l'apparition d'une thrombopénie, malgré ses conséquences, ne semble pas être un facteur pronostic et donc n'impacte pas notablement la survie des patients atteints de glioblastome.

Deux études ont essayé d'identifier les facteurs prédictifs de toxicité hématologique sous témozolomide. L'étude de Gupta et al. de 2013 portait sur 102 patients traités pour un gliome de haut grade par témozolomide. Les facteurs prédictifs de toxicité hématologique étaient : le genre féminin, des leucocytes avant traitement inférieur à $7700/\text{mm}^3$ et une créatininémie avant traitement supérieure à 1mg/dL ($88\mu\text{mol/L}$) (158). L'étude d'Armstrong et al. a étudié les facteurs prédictifs de toxicité hématologique sous Temozolomide chez 680 patients traités pour des gliomes, en s'intéressant aux facteurs cliniques et également génétiques. Comme ces auteurs ont retrouvé un risque significativement plus élevé de myélotoxicité sévère chez les femmes que chez les hommes, ils ont ensuite étudié les facteurs prédictifs chez les hommes et les femmes séparément. Chez les hommes, les facteurs prédictifs de toxicité hématologique étaient : surface corporelle $> 2\text{m}^2$ et pas de traitement corticoïde. Chez les femmes les facteurs prédictifs de toxicités hématologiques étaient : une surface corporelle $< 2\text{m}^2$, une créatininémie initiale $> 1\text{mg/dL}$, un nombre plaquette initial $< 270000/\text{mm}^3$ et pas de prise d'inhibiteur de pompe à proton. L'analyse génétique réalisée sur 187 patients a montré que le polymorphisme des gènes *NQO1*, *GSTP1* et *MGMT* avait une grande influence sur le risque de développer une toxicité hématologique (159). Dans notre étude les facteurs prédictifs de thrombopénie durant le témozolomide concomitant sont : une surface corporelle $< 1,85\text{m}^2$, un nombre de plaquettes avant traitement $< 230000/\text{mm}^3$ et un nombre de lymphocytes avant traitement $< 2000/\text{mm}^3$, et ce quel que soit le sexe. Pour le témozolomide adjuvant le seul facteur de risque identifié est la survenue d'une thrombopénie durant la partie concomitante. Notre étude n'a pas retrouvé comme facteur de risque le sexe féminin dans l'analyse multivariée alors que ce facteur semble important dans les études précédentes, ce qui a d'ailleurs été confirmé dans une étude plus récente (160). On remarque que les analyses univariées montrent un sur-risque pour le sexe féminin de manière très significative, $p < 0,001$ en concomitant et $p = 0,005$ en adjuvant. L'absence du facteur genre féminin dans notre analyse multivariée est probablement due à un lien avec un autre facteur étudié, également en lien avec la thrombopénie. On sait que la surface corporelle est inférieure chez les femmes que chez les hommes (161), notre étude le confirme avec une médiane de surface corporelle de $1,63\text{m}^2$ chez les femmes et de $1,87\text{m}^2$ chez les hommes. Or la surface corporelle est un facteur prédictif de thrombopénie sous témozolomide concomitant, l'analyse multivariée a donc fait disparaître le sexe féminin comme facteur prédictif de thrombopénie concomitante en raison de son association avec une plus faible surface corporelle. Une des raisons pour laquelle les femmes sont plus à risque de thrombopénie est donc leur plus faible surface corporelle. Les deux études précédentes ont décrit qu'un taux de créatininémie initial supérieur à $88\mu\text{mol/L}$ est un facteur prédictif de toxicité hématologique sévère, ce qui est expliqué par l'élimination rénale du Temozolomide. Là encore en concomitant l'étude univariée retrouve une influence significative de la créatininémie avant traitement, $p = 0,003$. Mais comme nous l'avons vu la clairance du Temozolomide est également augmentée chez les hommes de par une surface corporelle importante (117). La clairance du Temozolomide étant dépendante de plusieurs



facteurs, on peut penser qu'une augmentation de la créatininémie seule n'est pas suffisante pour augmenter la toxicité du témozolomide, mais que ce facteur a plus de chance d'être décisif chez les femmes à faible surface corporelle. L'étude d'Armstrong et al. a d'ailleurs fait ressortir ce facteur prédictif chez les femmes et pas chez les hommes (159). Dans notre étude aucun des médicaments étudiés, inhibiteur de pompe à proton, Keppra et corticoïdes n'a d'influence sur le risque de thrombopénie. Pendant le Temozolomide adjuvant, le seul facteur prédictif de thrombopénie identifié est la survenue d'une thrombopénie durant le traitement adjuvant. Dans l'analyse univariée le sexe féminin était là encore ressortie de façon très significative, avec $p = 0,005$, là encore ce facteur n'est probablement pas retrouvé dans l'étude multivariée car il y avait également beaucoup de femmes, 63 %, parmi les sujets qui ont eu une thrombopénie durant le traitement concomitant. On peut par contre noter que la surface corporelle avant traitement n'est pas ressortie significative dans l'analyse univariée.

Comme la dose de témozolomide est calculée seulement en fonction de la surface corporelle, ce facteur ne devrait pas influencer sur l'efficacité et la toxicité de la chimiothérapie. Des études ont montré que l'adaptation de dose par la surface corporelle ne permet pas de s'adapter à l'inter-individualité des patients et n'adapte pas parfaitement la dose par rapport à l'exposition au médicament. L'utilisation de dose fixe n'augmenterait pas la variation inter-individuelle de l'exposition des patients au médicament, par rapport à une dose calculée en fonction de la surface corporelle (162). Dans notre étude, une surface corporelle faible est associée à un sur-risque de thrombopénie et ce résultat était également retrouvé dans l'étude d'Armstrong et al. pour les femmes. Le calcul de dose de la chimiothérapie, et du témozolomide en particulier, devrait donc aussi dépendre d'autres facteurs qui prendraient plus en compte les mécanismes pharmacologiques de ce traitement et notamment leur mécanisme d'élimination (163). Idéalement, la dose pourrait être également adaptée à chaque patient en fonction de la mesure de la dose résiduelle dans le sang. Elle pourrait également différer selon le sexe étant donné les différences de répartition entre masse maigre et masse grasse chez les hommes et les femmes. Cela est connu chez les patients obèses qui possèdent un taux de masse grasse important et chez lesquelles la surface corporelle et le poids ne sont pas représentatifs du volume de distribution des médicaments et qui risquent donc être sur-dosés quand les doses sont calculées uniquement en fonction du poids ou de la surface corporelle (164).

Malgré que le facteur sexe féminin ne soit pas ressorti dans l'analyse multivariée comme prédictif de thrombopénie, on peut penser au vu des résultats des analyses univariées et de la littérature qu'il peut avoir une influence sur la toxicité hématologique du Temozolomide et notamment sur la thrombopénie. Un plus grand taux de neutropénie sous différentes chimiothérapies avait déjà été décrit chez les femmes (165). En règle générale, elles développent plus d'effets secondaires aux médicaments que les hommes (166). Cette augmentation de toxicité est due à des différences de pharmacocinétique et de pharmacodynamie entre les sexes. La concentration en médicament dans le sang est déterminée par le volume de distribution et la clairance. Or les femmes ont une proportion plus importante de masse grasse, ce qui affecte le volume de distribution, et un plus faible débit de filtration glomérulaire ce qui affecte la clairance du médicament. De plus des différences entre sexes ont été observées quant à l'activité des enzymes hépatiques et des transporteurs responsables du métabolisme des médicaments (167). Pour ce qui est plus



spécifiquement du Témzolomide nous avons déjà vu que la surface corporelle est plus faible chez les femmes qui ont également plus de masse grasse et donc un volume de distribution plus faible, et que la clairance est plus faible chez les femmes (117), ce qui explique leur plus fort risque de toxicité hématologique et de thrombopénie.

La thrombopénie durant le témozolomide concomitant est un facteur prédictif de thrombopénie durant le témozolomide adjuvant. Ce fait a d'ailleurs été confirmé dans une étude récente (168). Dans notre étude une grande partie des patients ayant eu une thrombopénie durant le traitement concomitant ont eu une thrombopénie durant le traitement adjuvant (80 %), mais ces patients ne représentent que 27 % de ceux qui ont faits une thrombopénie sous témozolomide adjuvant. En pratique, de par l'importance de ce facteur de risque, on peut se poser la question de l'intérêt de prescrire le témozolomide adjuvant aux patients ayant eu une thrombopénie pendant la radio-chimiothérapie concomitante. On observe cependant que parmi ces patients, seuls 8 % sont amenés à arrêter le témozolomide adjuvant à cause d'une thrombopénie grave. De plus le nombre médian de cure chez ces patients est finalement resté de 6 cures, soit le même que pour la population générale, et nous avons vu que la thrombopénie durant le traitement adjuvant n'affecte pas notablement le pronostic global de la maladie. Le témozolomide adjuvant peut donc être administré chez les patients ayant eu une thrombopénie durant la chimiothérapie concomitante, ces patients doivent cependant bénéficier d'une surveillance biologique rapprochée étant donné le sur-risque important de thrombopénie. Cependant, il est vrai que certains patients n'ont pas pu recevoir le traitement adjuvant en raison de la gravité de la thrombopénie concomitante et on observe en fait que deux facteurs semblent à considérer pour mieux anticiper le risque de thrombopénie grave pendant la partie adjuvante : il s'agit de la thrombopénie grade 4 et surtout de la durée de la thrombopénie. Ainsi on peut penser que les patients qui ont fait une thrombopénie de grade 4 pendant le témozolomide concomitant et qui restent thrombopéniques au moment du début du témozolomide adjuvant sont ceux à risque de thrombopénie grave qui ne pourront probablement pas bénéficier de ce traitement. Les patients ayant eu une thrombopénie durant le traitement concomitant ont une survie médiane inférieure à 2 mois par rapport à ceux n'ayant pas présenté de thrombopénie (15 VS 17 mois). Cette différence n'était certes pas significative, peut être due à un trop faible nombre de patients, mais elle est à mettre en perspective avec le gain en survie apporté par le témozolomide en association avec la radiothérapie qui est de 3 mois (64). La survenue d'une thrombopénie sous témozolomide durant la radio-chimiothérapie concomitante semble donc réduire le rapport bénéfice risque du médicament, que ce soit par une augmentation du risque avec les toxicités du traitement ou par une réduction du bénéfice de par l'impossibilité d'une prise correcte du traitement. Le fait de ne pas prescrire le témozolomide adjuvant aux patients ayant présenté une thrombopénie de grade 4 durant le traitement concomitant qui a duré plus d'un mois, donc qui ne pourront très probablement pas reconstituer leurs plaquettes entre 2 cycles de traitement adjuvant, paraît être une pratique raisonnable qui devrait être discutée à partir de résultats confirmés par une étude idéalement plus large et prospective.

Dans l'étude d'Armstrong et al., particulièrement intéressante est l'analyse des polymorphismes génétiques comme facteur de risque de toxicité hématologique sous Témzolomide. Comme nous l'avons vu la méthylation du MGMT tumoral est un facteur de bonne réponse à la chimiothérapie par témozolomide (124), on peut donc supposer que si



cette hyperméthylation est retrouvée dans les cellules sanguines ces patients seront plus sujet aux toxicités sous témozolomide (134). Il a été identifié un allèle G de la *MGMT* qui est responsable d'une moins bonne réparation de l'ADN sous Temozolomide, les patients qui présentent cet allèle dans les cellules sanguines sont plus à risque de myélotoxicité sous Temozolomide et autres chimiothérapies alkylantes. Des allèles des gènes *NQO1* et *GSTP1* ont quant à eux été identifiés comme protecteurs de la myélotoxicité sous temozolomide (159). On ne sait cependant pas si la présence de polymorphisme dans les cellules mononucléées sanguines est représentative des polymorphismes présents dans les cellules mégacaryocytaires de la moelle osseuse hématopoïétique et donc si cette augmentation de myélotoxicité concerne également l'atteinte de la lignée plaquettaire. L'étude de Nagane et al. qui s'intéressait plus spécifiquement à la thrombopénie n'avait d'ailleurs pas retrouvé de corrélation entre l'expression de *MGMT* des cellules hématopoïétiques et la thrombopénie sévère et prolongée (136).

Notre étude est une étude rétrospective et est donc sujette aux biais inhérents à ce type d'étude. Les résultats qui en découlent doivent donc être interprétés avec précaution et devront être confirmés de façon prospective plus large. Nous avons fait le choix de nous intéresser à l'ensemble des thrombopénies, quel qu'en soit le grade, et pas uniquement aux toxicités de grade 3 et 4. Ceci a été fait en considérant que quel que soit le grade de thrombopénie, celle-ci a une incidence potentielle sur le traitement par témozolomide en imposant une interruption de celui-ci. Il pourrait cependant être intéressant de s'intéresser plus spécifiquement aux patients présentant des pancytopénies prolongées avec graves thrombopénies / neutropénies sous témozolomide, car ce sont ceux chez qui cette chimiothérapie peut engager le pronostic. La difficulté statistique étant la très faible proportion de patients concernés, il serait donc très difficile d'obtenir une population d'étude suffisante pour des résultats statistiquement significatifs, en dehors de larges études de niveau Européen, comme celles menées par le groupe Brain de l'EORTC comprenant un bras 'standard' de type protocole 'Stupp' et ayant inclus plusieurs milliers de patients sur ces 10 dernières années. À la lumière de la littérature et de ce travail, nous envisageons de contacter les responsables du Brain Tumor Group de l'EORTC, afin de voir dans quelle mesure cette étude serait possible, sachant que, de plus, des paramètres de biologie moléculaire (dont le statut *MGMT* par exemple) ont été systématiquement enregistrés.

Conclusion

Cette étude est, à notre connaissance, la première à s'intéresser spécifiquement à la thrombopénie sous témozolomide afin d'en identifier les conséquences cliniques, les facteurs de risques et l'impact que cela peut avoir sur la prise en charge des patients traités pour un glioblastome. La thrombopénie est une toxicité régulièrement rencontrée du traitement par témozolomide concomitant et adjuvant. Les conséquences cliniques de cette toxicité restent cependant limitées, avec un faible nombre d'arrêts de traitement, de transfusion et de saignement. De plus, la thrombopénie sous témozolomide, quelle survienne en concomitant ou en adjuvant ne semble pas un facteur pronostic significatif du glioblastome, même si une différence défavorable de 2 mois en survie médiane existe en cas de thrombopénie concomitante. Il existe cependant des cas de thrombopénies et de pancytopénies prolongées qui peuvent avoir de graves conséquences cliniques et menacer le pronostic vital des patients, ces toxicités sévères semblant plus importantes durant la partie concomitante. Notre étude multivariée a identifié comme facteur de risque de thrombopénie à la phase concomitante une surface corporelle inférieure à $1,85\text{m}^2$, un nombre de plaquettes initial inférieur à $230000/\text{mm}^3$ et un nombre de lymphocytes initial inférieur à $2000/\text{mm}^3$. Pour le traitement adjuvant le seul facteur de risque retrouvé est l'antécédent de thrombopénie durant le témozolomide concomitant. Dans ces situations, il convient donc d'exercer une surveillance rapprochée, notamment au niveau biologique, la thrombopénie survenant brutalement chez ces patients. Au vu des résultats des analyses univariées et des résultats de la littérature, les femmes semblent être également plus à risque que les hommes et doivent bénéficier d'une surveillance particulière. Les patients qui ont développé une thrombopénie durant le témozolomide concomitant semblent au final toujours bénéficier du traitement adjuvant, mais en même temps, cela est possiblement à reconsidérer chez les patients présentant une thrombopénie de grade 4 et prolongée. L'ensemble de ces données reste à confirmer par une étude prospective, idéalement au niveau Européen, ce qui sera toutefois difficile à mettre en place, au vu du faible nombre de patients présentant de graves toxicités sous témozolomide et du coût à anticiper pour ce type d'étude académique sans sponsor pharmaceutique intéressé.



Références bibliographiques

1. VIRCHOW, Rudolf Ludwig Karl. Die krankhaften geschwülste. Verlag von August Hirschwald. 1867.
2. Globus JH. SPONGIOBLASTOMA MULTIFORME: A PRIMARY MALIGNANT FORM OF BRAIN NEOPLASM: ITS CLINICAL AND ANATOMIC FEATURES. Arch Neurol Psychiatry. 1 août 1925;14(2):139.
3. BAILEY, Percival et CUSHING, Harvey Williams. A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histo-genetic Basis, with a Correlated Study of Prognosis... With 108 Illustrations. JB Lippincott Company. 1926.
4. Dandy WE. REMOVAL OF RIGHT CEREBRAL HEMISPHERE FOR CERTAIN TUMORS WITH HEMIPLEGIA: PRELIMINARY REPORT. J Am Med Assoc. 17 mars 1928;90(11):823.
5. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010. Neuro-Oncol. 1 nov 2013;15(suppl 2):ii1-56.
6. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer. mars 2010;46(4):765-81.
7. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, et al. Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central : résultats généraux sur 40 000 cas, principales applications actuelles et perspectives. Neurochirurgie. févr 2012;58(1):4-13.
8. Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. Épidémiologie des glioblastomes. Neurochirurgie. déc 2010;56(6):433-40.
9. SEYAMA, Shinichi, ISHIMARU, Toranosuke, IJIMA, Soichi, et al. Primary intracranial tumors among atomic bomb survivors and controls, Hiroshima and Nagasaki, 1961-75. Radiat Eff Res Found. 1980;
10. Modan B, Steinitz R. The Lancet Saturday 23 February 1974. :3.
11. Ron E, Modan B, Boice JD, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, et al. Tumors of the Brain and Nervous System after Radiotherapy in Childhood. N Engl J Med. 20 oct 1988;319(16):1033-9.
12. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New Primary Neoplasms of the Central Nervous System in Survivors of Childhood Cancer: a Report From the Childhood Cancer Survivor Study. JNCI J Natl Cancer Inst. 1 nov 2006;98(21):1528-37.
13. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T. Radiation-induced gliomas: a comprehensive review and meta-analysis. Neurosurg Rev. juill 2018;41(3):719-31.
14. Mandelzweig L, Novikov I, Sadetzki S. Smoking and risk of glioma: a meta-analysis. Cancer Causes Control. déc 2009;20(10):1927-38.
15. Huang K, Whelan EA, Ruder AM, Ward EM, Deddens JA, Davis-King KE, et al. Reproductive Factors and Risk of Glioma in Women. Cancer Epidemiol Biomark Prev.



2004;7.

16. Hatch EE, Linet MS, Zhang J, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer*. 1 mai 2005;114(5):797-805.
17. Schlehofer B, Hettinger I, Ryan P, Blettner M, Preston-Martin S, Little J, et al. Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: Results from an international case control study of adult brain tumours: Occupation and Glioma. *Int J Cancer*. 1 janv 2005;113(1):116-25.
18. Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffre A, Loyant V, Loiseau H, et al. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup Environ Med*. 1 août 2007;64(8):509-14.
19. Ruder AM, Carreon T, Butler MA, Calvert GM, Davis-King KE, Waters MA, et al. Exposure to Farm Crops, Livestock, and Farm Tasks and Risk of Glioma: The Upper Midwest Health Study. *Am J Epidemiol*. 15 juin 2009;169(12):1479-91.
20. Hardell L, Näsman A, Pålsson A, Hallquist A, Hansson Mild K. Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: A case-control study. *Int J Oncol [Internet]*. 1 juill 1999 [cité 9 sept 2019]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.15.1.113>
21. Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, et al. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Int J Cancer*. 15 avr 2007;120(8):1769-75.
22. Hemminki K, Li X. Familial Risks in Nervous System Tumors. :7.
23. Wrensch M, Lee M, Miike R, Newman B, Bargar G, Davis R, et al. Familial and Personal Medical History of Cancer and Nervous System Conditions among Adults with Glioma and Controls. *Am J Epidemiol*. 1 avr 1997;145(7):581-93.
24. Malmer B, Adatto P, Armstrong G, Barnholtz-Sloan J, Bernstein JL, Claus E, et al. GLIOGENE an International Consortium to Understand Familial Glioma. *Cancer Epidemiol Biomark Amp Prev*. 1 sept 2007;16(9):1730-4.
25. Kleihues P, Soylemezoglu F, Schäuble B, Scheithauer BW, Burger PC. Histopathology, classification, and grading of gliomas. *Glia*. nov 1995;15(3):211-21.
26. Ohgaki H, Kleihues P. The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 15 févr 2013;19(4):764-72.
27. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. juin 2016;131(6):803-20.
28. Mellinghoff IK, Haas-Kogan DA, Lu KV, Chute DJ, Liao LM, Beroukhi R, et al. Molecular Determinants of the Response of Glioblastomas to EGFR Kinase Inhibitors. *N Engl J Med*. 2005;13.
29. Watanabe K, Tachibana O, Sato K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Overexpression of the EGF Receptor and p53 Mutations are Mutually Exclusive in the Evolution of Primary and Secondary Glioblastomas. *Brain Pathol*. juill 1996;6(3):217-23.



30. Reifenberger G, Liu L, Ichimura K, Schmidt EE, Collins VP. Amplification and Overexpression of the MDM2 Gene in a Subset of Human Malignant Gliomas without p53 Mutations. :5.
31. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* août 2001;95(2):190-8.
32. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 10 juill 2012;30(20):2559-65.
33. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* mai 2006;7(5):392-401.
34. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma1,2. 2003;10.
35. Gutenberg A, Lumenta CB, Braunsdorf WEK, Sabel M, Mehdorn HM, Westphal M, et al. The combination of carmustine wafers and temozolomide for the treatment of malignant gliomas. A comprehensive review of the rationale and clinical experience. *J Neurooncol.* juin 2013;113(2):163-74.
36. Noël G, Schott R, Froelich S, Gaub M-P, Boyer P, Fischer-Lokou D, et al. Retrospective Comparison of Chemoradiotherapy Followed by Adjuvant Chemotherapy, With or Without Prior Gliadel Implantation (Carmustine) After Initial Surgery in Patients With Newly Diagnosed High-Grade Gliomas. *Int J Radiat Oncol.* févr 2012;82(2):749-55.
37. Roux A, Peeters S, Zanello M, Bou Nassif R, Abi Lahoud G, Dezamis E, et al. Extent of resection and Carmustine wafer implantation safely improve survival in patients with a newly diagnosed glioblastoma: a single center experience of the current practice. *J Neurooncol.* oct 2017;135(1):83-92.
38. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealey J, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg.* sept 1978;49(3):333-43.
39. Walker MD, Sheline GE. AN ANALYSIS OF DOSE-EFFECT RELATIONSHIP IN THE RADIOTHERAPY OF MALIGNANT GLIOMAS. :7.
40. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, Herbort K, Gebarski SS, Martel MK, et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol.* janv 1999;43(1):79-88.
41. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol.* nov 2004;60(3):853-60.
42. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Deutsch M, Arena VC, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: A Randomized Comparison of Surgery, External Radiotherapy, and Carmustine versus Surgery, Interstitial



Radiotherapy Boost, External Radiation Therapy, and Carmustine. *Neurosurgery*. août 2002;51(2):343-57.

43. Tsien CI, Brown D, Normolle D, Schipper M, Piert M, Junck L, et al. Concurrent Temozolomide and Dose-Escalated Intensity-Modulated Radiation Therapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 1 janv 2012;18(1):273-9.
44. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-Term Outcome of High Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. *J Urol*. oct 2006;176(4):1415-9.
45. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun R-J, Ortholan C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: Results of the prospective study GORTEC 2004–03. *Radiother Oncol*. avr 2012;103(1):57-62.
46. Spratt DE, Pei X, Yamada J, Kollmeier MA, Cox B, Zelefsky MJ. Long-term Survival and Toxicity in Patients Treated With High-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. mars 2013;85(3):686-92.
47. Clark CH, Bidmead AM, Mubata CD, Harrington KJ, Nutting CM. Intensity-modulated radiotherapy improves target coverage, spinal cord sparing and allows dose escalation in patients with locally advanced cancer of the larynx. *Radiother Oncol*. févr 2004;70(2):189-98.
48. MacDonald SM, Ahmad S, Kachris S, Vogds BJ, DeRouen M, Gittleman AE, et al. Intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy for the treatment of high grade glioma: a dosimetric comparison. *J Appl Clin Med Phys*. mars 2007;8(2):47-60.
49. Narayana A, Yamada J, Berry S, Shah P, Hunt M, Gutin PH, et al. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: Clinical and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol*. mars 2006;64(3):892-7.
50. Amelio D, Lorentini S, Schwarz M, Amichetti M. Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma: A systematic review on clinical and technical issues. *Radiother Oncol*. déc 2010;97(3):361-9.
51. Hermanto U, Frija EK, Lii MJ, Chang EL, Mahajan A, Woo SY. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: Does IMRT increase the integral dose to normal brain? *Int J Radiat Oncol*. mars 2007;67(4):1135-44.
52. Briere TM, McAleer MF, Levy LB, Yang JN. Sparing of normal tissues with volumetric arc radiation therapy for glioblastoma: single institution clinical experience. *Radiat Oncol*. déc 2017;12(1):79.
53. Wagner D, Christiansen H, Wolff H, Vorwerk H. Radiotherapy of malignant gliomas: Comparison of volumetric single arc technique (RapidArc), dynamic intensity-modulated technique and 3D conformal technique. *Radiother Oncol*. déc 2009;93(3):593-6.
54. Chan MF, Schupak K, Burman C, Chui C-S, Ling CC. Comparison of intensity-modulated radiotherapy with three-dimensional conformal radiation therapy planning for glioblastoma multiforme. *Med Dosim*. déc 2003;28(4):261-5.
55. Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, Klotz J, Schaar S, Stoffels G, et al. Integrated boost



IMRT with FET-PET-adapted local dose escalation in glioblastomas: Results of a prospective phase II study. *Strahlenther Onkol.* avr 2012;188(4):334-9.

56. Laprie A, Ken S, Filleron T, Lubrano V, Vieillevigne L, Tensaouti F, et al. Dose-painting multicenter phase III trial in newly diagnosed glioblastoma: the SPECTRO-GLIO trial comparing arm A standard radiochemotherapy to arm B radiochemotherapy with simultaneous integrated boost guided by MR spectroscopic imaging. *BMC Cancer.* déc 2019;19(1):167.
57. GREEN, Sylvan B., BYAR, David P., WALKER, Michael D., et al. Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep.* 1983;67(2):121-32.
58. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS, Selker RG, VanGilder JC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. *J Neurosurg.* juill 1989;71(1):1-9.
59. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint radiation therapy oncology group and eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol.* 1990;8(6):11.
60. Levin VA, Wara WM, Davis RL. SUPERIORITY OF POST-RADIOTHERAPEY ADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH CCNU, PROCARBAZINE, AND VINCRIStINE (PCV) OVER BCNU FOR ANAPLASTIC GLIOMAS: NCOG 6G61 FINAL REPORT. *J Clin Oncol.* 1990;8(2):4.
61. MEDICAL RESEARCH COUNCIL BRAIN TUMOUR WORKING PARTY. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):509-18.
62. Stupp R, Gander M, Leyvraz S, Newlands E. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. *Lancet Oncol.* sept 2001;2(9):552-60.
63. Stupp R, Dietrich P-Y, 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.* 2002;20(8):2127-32.
64. Stupp R, Weller M, Belanger K, Bogdahn U, Ludwin SK, Lacombe D, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-95.
65. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, Leventhal CM, Mahaley MS, Mealey J, et al. Evaluation of mithramycin in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg.* juin 1976;44(6):655-67.
66. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized Comparisons of Radiotherapy and Nitrosoureas for the Treatment of Malignant Glioma after Surgery. *N Engl J Med.* 4 déc 1980;303(23):1323-9.
67. Weir B, Band P, Urtasun R, Blain G, McLean D, Wilson F, et al. Radiotherapy and CCNU in the treatment of high-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg.* août 1980;53(2):207-12.



1976;45(2):129-34.

68. LEVIN, V. A., EDWARDS, M. S., WRIGHT, D. C., et al. Modified procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV 3) combination chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors. *Cancer Treat Rep.* 1980;64(2-3):237-44.
69. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, et al. Chemotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma. 1994;9.
70. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre J-Y, et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol.* 20 janv 2013;31(3):344-50.
71. Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJB, Groeneveld GJ, van den Bent MJ, van Groenigen CJ, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Neurology.* 9 janv 2001;56(1):118-20.
72. Warnick RE, Prados MD, Mack EE, Chandler KL, Doz F, Rabbitt JE, et al. A phase II study of intravenous carboplatin for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurooncol.* 1994;19(1):69-74.
73. Franceschi E, Cavallo G, Scopece L, Paioli A, Pession A, Magrini E, et al. Phase II trial of carboplatin and etoposide for patients with recurrent high-grade glioma. *Br J Cancer.* sept 2004;91(6):1038-44.
74. Cloughesy TF, Filka E, Nelson G, Kabbinavar F, Friedman H, Miller LL, et al. Irinotecan Treatment for Recurrent Malignant Glioma Using an Every-3-Week Regimen: *Am J Clin Oncol.* avr 2002;25(2):204-8.
75. Fulton D, Urtasun R, Forsyth P. Phase II study of prolonged oral therapy with etoposide (VP16) for patients with recurrent malignant glioma. *J Neurooncol [Internet].* févr 1996 [cité 9 sept 2019];27(2). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/BF00177478>
76. Parney IF, Chang SM. Current Chemotherapy for Glioblastoma: *Cancer J.* mai 2003;9(3):149-56.
77. Perry JR, Rizek P, Cashman R, Morrison M, Morrison T. Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: The "rescue" approach. *Cancer.* 15 oct 2008;113(8):2152-7.
78. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II Trial of Continuous Dose-Intense Temozolomide in Recurrent Malignant Glioma: RESCUE Study. *J Clin Oncol.* 20 avr 2010;28(12):2051-7.
79. Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, Date I. Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain Tumor Pathol.* févr 2011;28(1):13-24.
80. Buie LW, Valgus JM. Bevacizumab: A Treatment Option for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Ann Pharmacother.* oct 2008;42(10):1486-90.
81. Gerber H-P, Ferrara N. Pharmacology and Pharmacodynamics of Bevacizumab as Monotherapy or in Combination with Cytotoxic Therapy in Preclinical Studies. *Cancer Res.* 2005;11.



82. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol.* oct 2009;27(28):4733-40.
83. Narita Y. Drug Review: Safety and Efficacy of Bevacizumab for Glioblastoma and Other Brain Tumors. *Jpn J Clin Oncol.* juin 2013;43(6):587-95.
84. Sweet JA, Feinberg ML, Sherman JH. The Role of Avastin in the Management of Recurrent Glioblastoma. *Neurosurg Clin N Am.* avr 2012;23(2):331-41.
85. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med.* 20 févr 2014;370(8):699-708.
86. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med.* 20 févr 2014;370(8):709-22.
87. Murat A, Migliavacca E, Gorlia T, Lambiv WL, Shay T, Hamou M-F, et al. Stem Cell–Related “Self-Renewal” Signature and High Epidermal Growth Factor Receptor Expression Associated With Resistance to Concomitant Chemoradiotherapy in Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 20 juin 2008;26(18):3015-24.
88. WONG, A., MITRA, S., DEL VECCHIO, C. A., et al. Expression of EGFRvIII in brain tumor stem cells. *J Clin Oncol.* 2008;26(15_suppl):2002.
89. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Hegi ME, Stupp R. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Neuro-oncology: Hopes and Disappointments. *Clin Cancer Res.* 15 févr 2008;14(4):957-60.
90. Neyns B, Sadones J, Joosens E, Bouttens F, Verbeke L, Baurain J-F, et al. Stratified phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol.* 1 sept 2009;20(9):1596-603.
91. Bode U, Massimino M, Bach F, Zimmermann M, Khuhlaeva E, Westphal M, et al. Nimotuzumab treatment of malignant gliomas. *Expert Opin Biol Ther.* déc 2012;12(12):1649-59.
92. Vauleon E, Avril T, Collet B, Mosser J, Quillien V. Overview of Cellular Immunotherapy for Patients with Glioblastoma. *Clin Dev Immunol.* 2010;2010:1-18.
93. Andaloussi AE, Lesniak MS. An increase in CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes of human glioblastoma multiforme1. *Neuro-Oncol.* 1 juill 2006;8(3):234-43.
94. Jacobs JFM, Idema AJ, Bol KF, Nierkens S, Grauer OM, Wesseling P, et al. Regulatory T cells and the PD-L1/PD-1 pathway mediate immune suppression in malignant human brain tumors. *Neuro-Oncol.* 1 août 2009;11(4):394-402.
95. Learn CA, Fecci PE, Schmittling RJ, Xie W, Karikari I, Mitchell DA, et al. Profiling of CD4+, CD8+, and CD4+CD25+CD45RO+FoxP3+ T Cells in Patients with Malignant Glioma Reveals Differential Expression of the Immunologic Transcriptome Compared with T Cells from Healthy Volunteers. *Clin Cancer Res.* 15 déc 2006;12(24):7306-15.
96. Reardon DA, Gokhale PC, Hodi FS, Ligon KL, Liao X, Rodig SJ, et al. Immune



checkpoint blockade for glioblastoma: Preclinical activity of single agent and combinatorial therapy. *J Clin Oncol*. 20 mai 2014;32(15_suppl):2084-2084.

97. Belcaid Z, Phallen JA, Zeng J, See AP, Mathios D, Gottschalk C, et al. Focal Radiation Therapy Combined with 4-1BB Activation and CTLA-4 Blockade Yields Long-Term Survival and a Protective Antigen-Specific Memory Response in a Murine Glioma Model. Chen M, éditeur. *PLoS ONE*. 11 juill 2014;9(7):e101764.
98. Luksik AS, Maxwell R, Garzon-Muvdi T, Lim M. The Role of Immune Checkpoint Inhibition in the Treatment of Brain Tumors. *Neurotherapeutics*. oct 2017;14(4):1049-65.
99. Xu LW, Chow KKH, Lim M, Li G. Current Vaccine Trials in Glioblastoma: A Review. *J Immunol Res*. 2014;2014:1-10.
100. Sampson JH, Archer GE, Mitchell DA, Heimberger AB, Herndon JE, Lally-Goss D, et al. An epidermal growth factor receptor variant III-targeted vaccine is safe and immunogenic in patients with glioblastoma multiforme. *Mol Cancer Ther*. 1 oct 2009;8(10):2773-9.
101. HEIMBERGER, Amy B., HUSSAIN, S. F., ALDAPE, K., et al. Tumor-specific peptide vaccination in newly-diagnosed patients with GBM. *J Clin Oncol*. 2006;24(18_suppl):2529.
102. Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD, Lim M, Hirte H, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2017;18(10):1373-85.
103. Phuphanich S, Wheeler CJ, Rudnick JD, Mazer M, Wang H, Nuño MA, et al. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother*. janv 2013;62(1):125-35.
104. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 19 déc 2017;318(23):2306.
105. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncol*. août 2016;18(8):1129-36.
106. Hickman JA, Stevens MFG, Gibson NW, Langdon SP, FixÃ C. Experimental Antitumor Activity against Murine Tumor Model Systems of 8-Carbamoyl-3-(2-chloroethyl)imidazo[5,1-ci]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (Mitozolomide), a Novel Broad-Spectrum Agent. 1985;45:7.
107. 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.
108. 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 DMA of Mouse L1210 Cells. 44:6.
109. Harding M, Northcott D, Smyth J, Stuart N, Green J, Newlands E. Phase II evaluation of



mitozolomide in ovarian cancer. *Br J Cancer*. janv 1988;57(1):113-4.

110. 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-on-1,2,3,5-tetrazin-4(37/)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a Novel Drug with Potential as an Alternative to Dacarbazine. :8.
111. Newlands E, Blackledge G, Slack J, Rustin G, Smith D, Stuart N, et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). *Br J Cancer*. févr 1992;65(2):287-91.
112. 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.
113. Brock CS, Newlands ES, Wedge SR, Bower M, Evans H, Colquhoun I, et al. Phase I Trial of Temozolomide Using an Extended Continuous Oral Schedule. :6.
114. Marzolini C, Shen F, Bauer J, Buclin T, Biollaz J, Decosterd LA, 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*. 6 oct 1998;42(6):433-40.
115. STUPP, R., OSTERMANN, S., LEYVRAZ, S., et al. Cerebrospinal fluid levels of temozolomide as a surrogate marker for brain penetration. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;232.
116. 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*. sept 1990;26(6):429-36.
117. Ostermann S. Plasma and Cerebrospinal Fluid Population Pharmacokinetics of Temozolomide in Malignant Glioma Patients. *Clin Cancer Res*. 1 juin 2004;10(11):3728-36.
118. Clark AS, Deans B, Stevens MFG, Tisdale MJ. Antitumor Imidazotetrazines. 32.1 Synthesis of Novel Imidazotetrazinones and Related Bicyclic Heterocycles To Probe the Mode of Action of the Antitumor Drug Temozolomide. :12.
119. 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*. janv 1997;23(1):35-61.
120. Johannessen T-CA, Bjerkgvig R. Molecular mechanisms of temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. *Expert Rev Anticancer Ther*. mai 2012;12(5):635-42.
121. Pegg AE, Dolan ME, Moschel RC. Structure, Function, and Inhibition of O6-Alkylguanine-DNA Alkyltransferase. In: *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology* [Internet]. Elsevier; 1995 [cité 9 sept 2019]. p. 167-223. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007966030860879X>
122. Ochs K, Kaina B. Apoptosis Induced by DNA Damage O6-Methylguanine Is Bcl-2 and Caspase-9/3 Regulated and Fas/Caspase-8 Independent. :11.
123. 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. :6.

124. Hegi ME, Hamou M-F, de Tribolet N, Kros JM, Mariani L, Mirimanoff RO, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;7.
125. Brell M. Prognostic Significance of O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Determined by Promoter Hypermethylation and Immunohistochemical Expression in Anaplastic Gliomas. *Clin Cancer Res.* 15 juill 2005;11(14):5167-74.
126. Reifenberger G, Hentschel B, Felsberg J, Schackert G, Simon M, Schnell O, et al. Predictive impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly. *Int J Cancer.* 15 sept 2012;131(6):1342-50.
127. Yung WKA, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, et al. Multicenter Phase II Trial of Temozolomide in Patients With Anaplastic Astrocytoma or Anaplastic Oligoastrocytoma at First Relapse. *J Clin Oncol.* sept 1999;17(9):2762-2762.
128. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich P-Y, Dirix LY, Macdonald D, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol.* févr 2001;12(2):259-66.
129. Yung WKA, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* sept 2000;83(5):588-93.
130. Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. p53 Effects Both the Duration of G2/M Arrest and the Fate of Temozolomide-treated Human Glioblastoma Cells. :8.
131. Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG, Marcus K, Newlands ES. In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation. *Anticancer Drugs.* janv 1997;8(1):92-7.
132. 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.* juin 2000;47(3):779-84.
133. Stupp R, Hegi ME, Mason WP. 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. 2009;10:8.
134. 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.
135. Dixit S, Baker L, Walmsley V, Hingorani M. Temozolomide-related idiosyncratic and other uncommon toxicities: a systematic review. *Anticancer Drugs.* nov 2012;23(10):1099-106.
136. Nagane M, Nozue K, Shimizu S, Waha A, Miyazaki H, Kurita H, et al. Prolonged and severe thrombocytopenia with pancytopenia induced by radiation-combined temozolomide therapy in a patient with newly diagnosed glioblastoma—analysis of O 6-methylguanine-DNA methyltransferase status. *J Neurooncol.* avr 2009;92(2):227-32.
137. Sure D, Dunn I, Norden A, Anderson WS. Intracerebral hemorrhage secondary to



- thrombocytopenia in a patient treated with temozolomide. *Clin Neurol Neurosurg.* oct 2010;112(8):741-2.
138. Schulze H, Shivdasani RA. Mechanisms of thrombopoiesis. *J Thromb Haemost.* août 2005;3(8):1717-24.
 139. Vadhan-Raj S. Management of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia: Current Status of Thrombopoietic Agents. *Semin Hematol.* janv 2009;46:S26-32.
 140. Paolo R, Guido F, Francesca M, Giuseppe A, Luigi G, Gianni T, et al. The Threshold for Prophylactic Platelet Transfusions in Adults with Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 1997;6.
 141. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. 2001;20.
 142. Fanucchi M, Glaspy J, Crawford J, Garst J, Figlin R, Sheridan W, et al. Effects of Polyethylene Glycol–Conjugated Recombinant Human Megakaryocyte Growth and Development Factor on Platelet Counts after Chemotherapy for Lung Cancer. *N Engl J Med.* 6 févr 1997;336(6):404-9.
 143. Jenkins JM, Williams D, Deng Y, Uhl J, Kitchen V, Collins D, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood.* 1 juin 2007;109(11):4739-41.
 144. Manus MM, Lamborn K, Khan W, Varghese A, Graef L, Knox S. Radiotherapy-Associated Neutropenia and Thrombocytopenia: Analysis of Risk Factors and Development of a Predictive Model. :9.
 145. Zachariah B, Jacob SS, Gwede C, Cantor A, Patil J, Casey L, et al. Effect of fractionated regional external beam radiotherapy on peripheral blood cell count. *Int J Radiat Oncol.* juin 2001;50(2):465-72.
 146. Trinh VA, Patel SP, Hwu W-J. The safety of temozolomide in the treatment of malignancies. *Expert Opin Drug Saf.* juill 2009;8(4):493-9.
 147. 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 gliomas1. *Neuro-Oncol.* 1 janv 2007;9(1):47-52.
 148. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, et al. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas”. *Radiother Oncol.* janv 2016;118(1):35-42.
 149. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer/Radiothérapie.* sept 2016;20:S36-60.
 150. Ahmann DL, Bisei HF, Edmonson JH, Hahn RG, Eagan RT, O’Connell MJ, et al. Clinical comparison of adriamycin and a combination of methyl-CCNU and imidazole carboxamide in disseminated malignant melanoma. *Clin Pharmacol Ther.* juin 1976;19(6):821-4.
 151. Costanzma M, Wolterm J, Colskym J. Results with methyl-CCNU and DTIC in metastatic melanoma. 1977;40(3):6.



152. Gutterman JU, Mavligit G, Gottlieb JA, Burgess MA, McBride CE, Einhorn L, et al. Chemoimmunotherapy of Disseminated Malignant Melanoma with Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide and Bacillus Calmette-Guérin. *N Engl J Med.* 19 sept 1974;291(12):592-7.
153. Neijt JP, van der Burg MEL, Guastalla JP, George M, Piccart M, Vermorken J, et al. Phase II Trial of Mitozolomide in Patients with Advanced Ovarian Cancer: A Study of the Eortc Gynecological Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol.* janv 1989;28(5):663-5.
154. Schornagel JH, Simonetti G, Dubbelman R, ten Bokkel Huinink WW, McVie JG. Phase I study of mitozolomide on a once daily for 5 days schedule. *Cancer Chemother Pharmacol.* juin 1990;26(3):237-8.
155. Singhal N, Selva-Nayagam S, Brown MP. Prolonged and severe myelosuppression in two patients after low-dose temozolomide treatment- case study and review of literature. *J Neurooncol.* 18 oct 2007;85(2):229-30.
156. Doyle TJ, Mikkelsen T, Croteau D, Ali H, Anderson J, Beasse R, et al. Fatal hematologic toxicity with prolonged continuous administration of temozolomide (TMZ) during radiation therapy (RT) in the treatment of newly-diagnosed glioblastoma multiforme (GBM): Report of a Phase II trial. *J Clin Oncol.* juin 2005;23(16_suppl):1546-1546.
157. Villano JL, Letarte N, Yu JM, Abdur S, Bressler LR. Hematologic adverse events associated with temozolomide. *Cancer Chemother Pharmacol.* janv 2012;69(1):107-13.
158. 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.* sept 2013;115(9):1814-9.
159. 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.* 1 déc 2009;11(6):825-32.
160. Arulananda S, Lynam J, Sem Liew M, Wada M, Cher L, Gan HK. Clinical correlates of severe thrombocytopenia from temozolomide in glioblastoma patients: Thrombocytopenia and glioblastoma. *Intern Med J.* oct 2018;48(10):1206-14.
161. Tikuisis P, Meunier P, Jubenville CE. Human body surface area: measurement and prediction using three dimensional body scans. *Eur J Appl Physiol.* 1 août 2001;85(3-4):264-71.
162. Crochow LB, Baraldi C, Noe D. Is Dose Normalization to Weight or Body Surface Area Useful in Adults? *JNCI J Natl Cancer Inst.* 21 févr 1990;82(4):323-5.
163. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer.* avr 2002;86(8):1297-302.
164. Powis G, Reece P, Ahmann DL, Ingle JN. Effect of body weight on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1987;20(3):219-22.
165. 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.



166. Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender Differences in Adverse Drug Reactions. *J Clin Pharmacol.* nov 1998;38(11):1003-9.
167. Anderson GD. Chapter 1 Gender Differences in Pharmacological Response. In: *International Review of Neurobiology* [Internet]. Elsevier; 2008 [cité 9 sept 2019]. p. 1-10. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774208000019>
168. Fontanilles M, Marguet F, Alexandru C, Langlois O, Veresezan O, Gilard V, et al. Early platelet variation during concomitant chemo-radiotherapy predicts adjuvant temozolomide-induced thrombocytopenia in newly diagnosed glioblastoma patients. *Support Care Cancer.* févr 2019;27(2):477-84.



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Thrombopénie chez les patients traités par Témzolomide concomitant et adjuvant pour un glioblastome

Introduction : La thrombopénie (TBP) est une toxicité fréquente de la chimiothérapie par témozolomide (TMZ) dont la bonne tolérance est remise en question par plusieurs expériences cliniques et case report. Or les conséquences de la TBP sous TMZ sont encore mal connues. Cette étude analyse les patients traités, à Gustave Roussy entre 2006 et 2015, par TMZ pour un glioblastome, afin d'établir l'incidence et les conséquences de la TBP ainsi que les facteurs prédictifs. *Méthodes* : Une analyse univariée a été réalisée pour corrélérer l'incidence de la TBP avec les caractéristiques des patients, puis les co-variables qui présentaient une potentielle association avec la TBP ont été étudiées dans une analyse multivariée. Les analyses de survie ont été effectuées par la méthode de Kaplan-Meier. *Résultats* : Il y a une plus grande incidence de la TBP en adjuvant (21%) qu'en concomitant (11%). Les TBP concomitantes sont à contrario plus longues et engendrent plus de conséquences cliniques. Les facteurs prédictifs de TBP identifiés par l'analyse multivariée sont pour le TMZ concomitant : une surface corporelle < 1,85m², un nombre de plaquettes avant traitement < 230000/mm³ et un nombre de lymphocytes avant traitement < 2000/mm³. Pour le TMZ adjuvant le seul facteur de risque identifié est la survenue d'une TBP durant le traitement concomitant. La durée et la profondeur de la TBP concomitante semblent des bons indicateurs de toxicité hématologique sévère durant le traitement adjuvant. Une patiente est décédée des suites de complications hématologiques sous TMZ, la TBP concomitante ou adjuvante n'est pas un facteur pronostique significatif du glioblastome. *Conclusion* : Les patientes présentant une faible surface corporelle et un faible nombre de plaquettes semblent à risque de développer une TBP sous TMZ et doivent bénéficier d'une surveillance particulière. Le traitement adjuvant doit être reconsidéré chez les patients présentant une TBP sévère et prolongée durant le traitement concomitant.

Mots-clés : Glioblastome, témozolomide, myélo-toxicité, thrombopénie.

Thrombocytopenia in patients treated with concomitant and adjuvant Temozolomide for glioblastoma

Introduction : Thrombocytopenia (TBP) is a frequent toxicity of temozolomide (TMZ) whose good tolerance is questioned by several clinical experiments and case reports. However, the consequences of TMZ TBP remains poorly understood. This study patients treated, in Gustave Roussy between 2006 and 2015, with TMZ for glioblastoma to determine the incidence and consequences of TBP and predictive factors. *Methods* : A univariate analysis was performed to correlate the incidence of TBP with patient characteristics, and factors that had a potential association with TBP were studied in a multivariate analysis. Survival analysis were performed by the Kaplan-Meier method. *Results* : There is a higher incidence of TBP as an adjuvant (21%) than as a concomitant (11%). Concomitant TBP is longer and has more clinical consequences. The TBP predicting factors identified by the multivariate analysis are for concomitant TMZ : body surface area < 1,85m², number of platelets before treatment < 230000/mm³ and number of lymphocytes before treatment < 2000mm³. For adjuvant TMZ the only predicting factor identified is the occurrence of TBP during concomitant therapy. The duration and depth of concomitant TBP appear to be good indicators of severe hematologic toxicity during adjuvant therapy. One patient died from hematological complications under TMZ, concomitant or adjuvant TBP is not a significant prognostic factor for glioblastoma. *Conclusion* : Patients with low body surface area and platelet count appear to be at risk of developing TBP under TMZ and require particular follow-up. Adjuvant therapy should be reconsidered in patients with severe and prolonged TBP during concomitant therapy.

Keywords : Glioblastoma, temezolomide, myelo-toxicity, thrombocytopenia.

