

## Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 12 décembre 2022

Par Mathilde ROUET

Née le 25 mai 1996 à Châteauroux

### **La prise en charge du glioblastome chez un adulte nouvellement diagnostiqué : approche officinale**

Thèse dirigée par Christelle POUGET

Examineurs :

M. Bertrand COURTIOUX, Professeur des Universités.....Président du jury

Mme. Christelle POUGET, Maître de Conférences des Universités...Juge

Mme. Delphine VIALETTE, Docteur en pharmacie.....Juge





## Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 12 décembre 2022

Par Mathilde ROUET

Née le 25 mai 1996 à Châteauroux

### **La prise en charge du glioblastome chez un adulte nouvellement diagnostiqué : approche officinale**

Thèse dirigée par Christelle POUGET

Examineurs :

M. Bertrand COURTIoux, Professeur des Universités.....Président du jury

Mme. Christelle POUGET, Maître de Conférences des Universités...Juge

Mme. Delphine VIALETTE, Docteur en pharmacie.....Juge



# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2022

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

**Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**M. BARRAUD Olivier (\*)** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. JOST JérémY** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**Mme BONAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Elise (\*)** Pharmacologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

**M. LAWSON Roland** Pharmacologie

**M. LÉGER David** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme MARRE-FOURNIER Françoise** Biochimie et biologie moléculaire

<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme POUGET Christelle (*)</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

#### **Assistant Hospitalo-Universitaire**

<b>Mme MARCELLAUD Elodie</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

#### **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche**

<b>M. DELMON Cédric</b>	Pharmacognosie, botanique et mycologie
<b>Mme KENE MALAHA Angéladine</b>	Épidémiologie, statistique, santé publique

#### **Enseignants d'anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié

## Remerciements

---

### **À mon président de jury, Monsieur Bertrand COURTILOUX,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Merci également pour la qualité de vos enseignements et la bienveillance que vous apportez aux étudiants. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

### **À ma directrice de thèse, Madame Christelle POUGET,**

Je vous remercie de m'avoir accompagnée et encadrée dans mon travail de rédaction. Merci pour le temps que vous m'avez consacré, pour vos nombreuses corrections ainsi que pour les conseils avisés que vous m'avez apportés. Je tiens également à vous remercier pour ces années d'enseignements universitaires. Recevez mon profond respect et ma reconnaissance.

### **Au Docteur en pharmacie prenant part au jury de thèse, Madame Delphine VIALETTE,**

Je suis fière de vous compter parmi les membres de mon jury. Je vous remercie pour l'accueil que vous m'avez réservé en arrivant au sein de votre officine. Merci pour la confiance que vous m'accordez au quotidien et pour votre soutien aussi bien dans ma vie professionnelle que personnelle.

### **À l'équipe officinale de la pharmacie DARON à Limoges,**

Je tiens à remercier Monsieur et Madame DARON, de m'avoir accueillie au sein de leur officine. Merci à l'ensemble de l'équipe : Aurélie, Marine, Christine, Annie, Séverine, Monica, Florence, Céline, Mélanie, Blandine, Karine, Lyes et Gaëlle. Merci pour la convivialité et tout ce que vous m'avez appris. Grâce à vous, j'ai gagné en expérience et en maturité.

### **À mon équipe officinale actuelle,**

Les filles, Audrey, Nadège et Elisabeth, merci pour votre disponibilité, votre écoute et votre expérience. Plus que de simples collègues, vous êtes pour moi, devenues des amies que j'ai plaisir à retrouver tous les mardis matin.

### **À mes amis de lycée, La Team Pépouze,**

#### **Juju, Lucas, Coco, Romain, Rémy, Marie & Flavie,**

Merci d'avoir été là dans les bons comme dans les moins bons moments. Merci de m'avoir changé les idées, merci pour les vacances en votre compagnie, les cafés en terrasse et les apéros à n'en plus finir.

### **À mes beaux amis,**

#### **Coco, Max, Dorian, Fiona, Balou, Alex & Louise**

Merci d'être les amis que vous êtes pour Loulou et pour moi-même. Merci pour les soirées, les délires et tous ces moments de partage.

J'espère que ce n'est que le début d'une belle amitié !

**À ma meilleure amie,  
Marine,**

Je remercie la vie de t'avoir mise sur mon chemin. Sans toi, ces études n'auraient pas eu la même saveur. Pendant ces 7 (longues) années, tu as été le meilleur antidépresseur qui puisse exister ; les ISRS et les IRSNA n'ont pas bien su se tenir !

Tu as été l'une des rares personnes à savoir comment me parler, me consoler et me relever quand j'avais envie de tout abandonner ; à croire que tu as les RCP ou les bases de données de Mathilde ROUET !

Je n'oublierai jamais nos virées shopping et nos journées entières à réviser, à réciter, à angosser et à rire à en pleurer !

Mille merci d'avoir été là et d'être l'amie que tu es devenue.

**À mes amies de fac,  
Sandra, Lolo et à tous les autres,**

Je vous remercie pour tous nos moments partagés, à rire, à manger, à stresser, à réviser et bien plus encore. Merci pour ces belles années pleines de souvenirs.

**À mes parents,**

Je n'aurai jamais les mots ni même assez d'encre dans un stylo pour vous dire merci. Merci d'avoir été là et d'avoir fait tout ce que vous avez fait pour moi durant ces longues années d'études. Heureusement que vous êtes là chaque jour pour me soutenir, m'aimer et me donner confiance en moi (enfin, essayer du moins !).

Merci d'y avoir cru ; j'espère que vous êtes fiers de moi, aujourd'hui.

**À ma petite sœur, Lolotte,**

Je te remercie pour ton (gros) grain de folie et ton (gros) caractère. Nos tempéraments sont tellement différents que j'ai moi-même parfois du mal à croire qu'on soit sœurs. Merci d'être différente, de me faire rire aux éclats et de me dire ce que tu penses sans aucun filtre.

Jamais je n'oublierai le confinement et nos moments d'égarements ; nos révisions qui se transformaient en « du grand n'importe quoi ».

Une chose est sûre, toi qui es pleine de liberté, l'enfermement n'est pas pour toi !

**À ma famille,**

Un grand merci à tous pour les moments inoubliables partagés ensemble : nos repas, nos sorties, nos Noël, nos promenades et nos fous rires. Merci pour votre soutien et vos encouragements.

**À ma belle-famille,**

Un grand merci pour votre affection. Merci pour les moments passés en votre compagnie et pour les belles années à venir.

**À mon Loulou,**

Merci d'être la personne que tu es. Merci d'être là, chaque jour, à me supporter et à me faire rire à en pleurer. Je ne le dis pas souvent mais, au fond, tu es sans doute la personne la plus courageuse que je connaisse : personne ne pourrait me supporter comme toi tu le fais.

Merci de m'aimer avec passion, de me soutenir et de tout faire pour me rendre heureuse.

Malgré nos chamailleries incessantes, je sais que sans toi, la vie serait bien trop ennuyeuse.

Je t'aime mon Loulou.

## 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/>



## Liste des abréviations

---

5-ALA : Acide 5-aminolévulinique  
18F-FDG : Le 2-désoxy-2-(18F)fluoro-D-glucose  
18F-FDGP : Fluorodésoxyglucose-6-Phosphate  
ADC : Coefficient Apparent de Diffusion  
ADN : Acide Désoxyribonucléique  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
AOD : Anticoagulants Oraux Directs  
APA : Activité Physique Adaptée  
ARN : Acide Ribonucléique  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
AVK : Antagonistes de la Vitamine K ou antivitamines K  
bFGF : basic Fibroblast Growth Factor  
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique  
BOLD : Blood Oxygenation Level Dependent  
CDK : Kinase Cycline Dépendante  
CHESS : CHEmical Shift Selective  
Cho : Choline  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CI : Contre-Indication  
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer  
CNO : Compléments Nutritionnels Oraux  
Cr : Créatine/ Phosphocréatine  
CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance  
CTV : Clinical Target Volume (volume cible anatomoclinique)  
DSC : Dynamic Susceptibility Contrast (susceptibilité dynamique améliorée par contraste)  
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group  
EGF : Epidermal Growth Factor (facteur de croissance épidermique)  
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor (récepteur du facteur de croissance épidermique)  
EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)  
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer)  
EPI : Equipement de Protection Individuelle  
EPP : Erythrodysesthésie Palmo-Plantaire  
FDA : Food and Drug Administration  
GB : Globules Blancs  
GBM : Glioblastome  
GFAP : Glial Fibrillary Acidic Protein (protéine acide fibrillaire gliale)  
GLUT-1 : Glucose Transporter Type I (transporteur de glucose de type I)  
Glx : Glutamine-Glutamate-GABA  
GTV : Gross Tumor Volume  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HIC : Hypertension Intracrânienne  
ICI : Inhibiteurs du Checkpoint Immunitaire  
IDH : Isocitrate Déshydrogénase  
IM : Interaction Médicamenteuse

INCa : Institut National du Cancer  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle  
IRSNA : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline  
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine  
ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase  
KPS : Indice de Karnofsky  
Lac : Lactate  
LI : Libération Immédiate  
Lip : Lipides libres  
LP : Libération Prolongée  
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien  
MDM2 : Mouse Double minute 2  
MGMT : 6-O-méthylguanine-ADN méthyltransférase  
mIns : Myo-inositol  
MMSE : Mini-Mental State Examination  
MTIC : Monométhyl Triazénoïmidazole Carboxamide  
NAA : N-acétyl-aspartate  
NFS : Numération Formule Sanguine  
NVCI : Nausées et Vomissements Chimio Induits  
OLIG2 : Oligodendrocyte Lineage transcription factor 2  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PD-1 : Programmed cell Death-1 (protéine de mort cellulaire programmée)  
PD-L1 et PD-L2 : Programmed death-ligand 1, 2 (ligands des protéines de mort cellulaire programmée)  
pH : Potentiel Hydrogène  
PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase  
PPIX : Protoporphyrine 9  
PPS : Plan Personnalisé de Soins  
PS : Performance Status  
PTEN : Phosphatase and TENsin homolog (protéine homologue de la tensine et de la phosphatase)  
PTV : Planning Target Volume  
PVC (ou CCNU) : Procarbazine, Vincristine, Lomustine  
RANO : Response assessment in neuro-oncology  
Rb : Rétinoblastome  
RCP : Réunions de Concertation Pluridisciplinaire  
RGO : Reflux Gastro-œsophagien  
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire  
RPA : Recursive Partitioning Analysis  
RTK : Récepteur de Tyrosine Kinase  
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique  
SNC : Système Nerveux Central  
SNP : Système Nerveux Périphérique  
SPF : Sun Protection Factor  
TDM : Tomodensitométrie  
TEM : Transition Epithélio-Mésenchymateuse

TEP : Tomographie par Émission de Positons  
TERT : Telomerase Reverse Transcriptase  
TE : Temps d'écho  
TMZ : Témzolomide  
TR : Temps de répétition  
TTFields : Tumor-Treating Fields  
UV : Ultraviolets  
VEGF : Vascular Endothelium Growth Factor  
VSC : Volume Sanguin Cérébral  
VSCr : Volume Sanguin Cérébral régional

## Table des matières

Introduction .....	20
I. Physiopathologie du système nerveux.....	21
I.1. Physiologie du système nerveux .....	21
I.1.1. Anatomie du tissu nerveux.....	21
I.1.2. Composition du système nerveux central .....	21
I.1.3. Les neurones : experts de la communication .....	21
I.1.4. Les cellules gliales : « meilleures amies » des neurones .....	22
I.1.5. Le cerveau : un organe vital bien protégé.....	23
I.2. Pathologies du système nerveux.....	25
I.2.1. Notions d'oncologie.....	25
I.2.1.1. Oncogenèse et principales caractéristiques des cellules tumorales .....	25
I.2.1.2. Tumeurs primitives <i>versus</i> tumeurs secondaires .....	26
I.2.1.3. Tumeurs bénignes <i>versus</i> tumeurs malignes.....	26
I.2.2. Les tumeurs cérébrales primitives .....	26
I.2.2.1. Localisation cellulaire .....	27
I.2.2.2. Type histologique .....	27
I.2.2.3. Degré d'agressivité.....	28
I.2.3. Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : référentiel mondial pour la prise en charge .....	28
I.2.3.1. Classification histologique des gliomes (OMS, 2007) .....	28
I.2.3.2. Principales altérations génétiques et épigénétiques .....	29
I.2.3.2.1. Altérations de la voie de p53 .....	29
I.2.3.2.2. Altérations de la voie du rétinoblastome (Rb).....	29
I.2.3.2.3. Amplification de l'EGFR.....	30
I.2.3.2.4. Altérations de la voie RTK/RAS/PI3K .....	30
I.2.3.2.5. Mutations de l'isocitrate déshydrogénase (IDH).....	31
I.2.3.2.6. Méthylation du promoteur du gène de la MGMT (6-O-méthylguanine-ADN méthyltransferase).....	32
I.2.3.2.7. Mutations du promoteur de gène de TERT (Telomerase Reverse Transcriptase).....	32
I.2.3.3. De la classification histologique à la classification moléculaire (OMS, 2016) .	33
II. Glioblastome : une pathologie complexe .....	34
II.1. Généralités .....	34
II.1.1. Définition .....	34
II.1.2. Épidémiologie .....	34
II.1.3. Pronostic .....	34
II.1.4. Facteurs de risque .....	35
II.2. Présentation clinique .....	35
II.2.1. Le syndrome d'hypertension intracrânienne .....	35
II.2.2. L'épilepsie .....	36
II.2.3. Les troubles psychiques : syndrome confusionnel et désordres psychosociaux..	36
II.2.4. Localisation tumorale et manifestations cliniques associées.....	37
II.2.5. Consultation médicale.....	37
II.2.6. Évaluation de l'état du patient.....	37
II.3. Diagnostic.....	38

II.3.1. Diagnostic par imagerie médicale.....	38
II.3.1.1. Scanner.....	38
II.3.1.2. Imagerie par résonance magnétique conventionnelle (IRM).....	39
II.3.1.3. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).....	40
II.3.1.4. Imagerie par résonance magnétique de diffusion.....	41
II.3.1.5. Imagerie par résonance magnétique de perfusion.....	42
II.3.1.6. Spectroscopie par résonance magnétique (SRM).....	42
II.3.1.7. Tomographie par émission de positons (TEP ou PET scan).....	44
II.3.2. Biopsie et anatomopathologie.....	45
II.3.2.1. Biopsie.....	45
II.3.2.2. Anatomopathologie.....	46
III. Prise en charge thérapeutique du glioblastome.....	47
III.1. Traitement anti-tumoral.....	47
III.1.1. Choix du traitement.....	47
III.1.2. Chirurgie.....	48
III.1.3. Protocole Stupp.....	50
III.1.3.1. Radiothérapie.....	50
III.1.3.2. Chimiothérapie.....	52
III.1.4. Médecine de précision.....	54
III.1.4.1. Thérapies ciblées.....	54
III.1.4.2. Immunothérapie.....	56
III.1.5. Autres traitements prometteurs.....	57
III.1.5.1. Virus oncolytiques.....	57
III.1.5.2. Champs électriques alternatifs ou NovoTTF-100A.....	58
III.1.5.3. Ultrasons pulsés.....	58
III.1.5.4. Vaccin UCPVax.....	59
III.1.6. Suivi du traitement.....	60
III.2. Traitements symptomatiques.....	61
III.2.1. Prise en charge de l'hypertension intracrânienne.....	61
III.2.2. Traitements de l'épilepsie.....	64
III.2.3. Prise en charge des troubles psychiques.....	65
IV. Prise en charge officinale.....	66
IV.1. Gestion des effets indésirables à l'officine.....	66
IV.1.1. Les effets secondaires dus à l'irradiation.....	66
IV.1.2. Les effets indésirables du témozolomide.....	66
IV.1.3. Prescriptions et conseils à l'officine.....	68
IV.1.3.1. Toxicité digestive.....	69
IV.1.3.1.1. Nausées et vomissements.....	69
IV.1.3.1.2. Perte d'appétit et perte de poids.....	71
IV.1.3.1.3. Diarrhée et constipation.....	72
IV.1.3.2. Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne.....	72
IV.1.3.2.1. Maux de bouche.....	72
IV.1.3.2.2. Xérose.....	73
IV.1.3.2.3. Syndrome main-pied.....	73
IV.1.3.2.4. Rash acnéiforme et folliculite.....	75
IV.1.3.2.5. Alopécie et perte de poils.....	76
IV.2. Mise en place des entretiens pharmaceutiques à l'officine.....	77

IV.2.1. Entretiens pharmaceutiques des patients sous anticancéreux oraux .....	77
IV.2.1.1. Contexte et présentation des entretiens pharmaceutiques.....	77
IV.2.1.2. Modalités d'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux.....	78
IV.2.1.3. Déroulement des entretiens pharmaceutiques .....	79
IV.2.1.3.1. Entretien initial.....	79
IV.2.1.3.2. Entretien thématique : « vie quotidienne et gestion des effets indésirables ».....	80
IV.2.1.3.3. Entretien thématique : « observance ».....	80
IV.2.2. Mise en situation : proposition et réalisation d'un entretien pharmaceutique en pratique .....	81
IV.2.2.1. Contexte.....	81
IV.2.2.2. Synthèse des informations recueillies au préalable.....	82
IV.2.2.3. Déroulement de l'entretien pharmaceutique en pratique .....	83
IV.2.2.3.1. Entretien initial.....	83
IV.2.2.3.2. Entretien « vie quotidienne et gestion des effets indésirables » .....	88
IV.2.2.3.3. Entretien d'observance.....	94
Conclusion .....	96
Références bibliographiques.....	98
Annexes .....	107
Serment De Galien.....	116

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Schéma de la structure d'un neurone (5).....	21
Figure 2 : Interaction astrocyte/neurone (8).....	23
Figure 3 : Division du cerveau en lobes (10).....	24
Figure 4 : Les différents acteurs intervenant dans la régulation de la protéine de la voie du rétinoblastome (25) .....	30
Figure 5 : Altération de la voie RTK/RAS/PI3K (27).....	31
Figure 6 : Mutation du promoteur de la MGMT (30).....	32
Figure 7 : Comparaison de coupes de tomodensitométrie (TDM) et d'imagerie par résonance magnétique (IRM) d'un cerveau sain (47).....	39
Figure 8 : Aspect d'un GBM en IRM conventionnelle avec respectivement de gauche à droite : séquence T1, T1 avec injection de gadolinium et T2 (50) .....	40
Figure 9 : Signal BOLD: rapport désoxyhémoglobine/oxyhémoglobine (54) .....	41
Figure 10 : Spectres comparatifs d'un patient sain et d'un patient atteint de glioblastome (59) .....	44
Figure 11 : Molécule de fluorodésoxyglucose: molécule de glucose pour laquelle un groupement hydroxyle OH a été remplacé par un atome de fluor radioactif, le fluor 18 (60) 44	
Figure 12 : En condition stéréotaxique : réalisation d'un trou de trépan (à gauche) pour prélever un échantillon tumoral (à droite) chez un patient (64).....	46
Figure 13 : Proposition de traitement en fonction des classes RPA, du performance status (PS) de l'ECOG, du score neurologique et du statut de méthylation du promoteur de la MGMT (23).....	47
Figure 14 : Mode d'action du témozolomide (25).....	52
Figure 15 : Les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées (84) .....	54
Figure 16 : Immunothérapie : exemple de traitements anti-PD-1 et anti-PDL-1 (94).....	57
Figure 17 : Pseudo-progression tumorale (107) .....	60
Figure 18 : Action anti-inflammatoire des corticoïdes (110).....	62
Figure 19 : Classification des antalgiques selon les trois paliers de douleur définis par l'OMS (115).....	63
Figure 20 : Grade I du syndrome main-pied (140).....	74
Figure 21 : Grade II du syndrome main-pied (140).....	74
Figure 22 : Grade III du syndrome main-pied (140).....	74
Figure 23 : Rash acnéiforme modéré (à gauche) et sévère (à droite) chez deux patientes sous chimiothérapie anti-EGFR (144).....	76
Figure 24 : Questionnaire de Girerd (155) .....	81
Figure 25 : Frise chronologique : l'histoire de la maladie de Monsieur C.....	82

Figure 26 : Fiche patient "Entretien initial" .....	87
Figure 27 : Ordonnance de stupéfiants pour Monsieur C. ....	88
Figure 28 : Résumé des bénéfices de la pratique d'une activité physique pendant et après un cancer (158) .....	90
Figure 29 : Fiche patient "Principaux effets indésirables sous TEMODAL®" .....	93
Figure 30 : Réponses de Monsieur C. au questionnaire de Girerd (154) .....	94

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Survies à 1 et 5 ans (en %) des personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 et intervalle de confiance à 95% - Système nerveux central glioblastomes (32).....	34
Tableau 2 : Informations générales concernant Monsieur C. ....	84

## Introduction

---

Le glioblastome est une tumeur cérébrale qui touche les astrocytes, cellules du système nerveux central. Elle est la plus fréquente et la plus agressive des tumeurs du cerveau. Encore aujourd'hui, le glioblastome reste un cancer incurable avec une durée médiane de survie comprise entre 14 et 18 mois pour les patients traités. Le taux de survie à 5 ans avoisine les 5%. (1)

Les symptômes varient selon la localisation de la tumeur, sa taille et la vitesse à laquelle elle se développe et ils ne sont pas spécifiques de la maladie. La tumeur entraîne une inflammation du tissu cérébral provoquant une augmentation de la pression intracrânienne à l'origine de nausées, de céphalées voire de troubles visuels. Les crises d'épilepsie et les troubles cognitifs sont d'autres symptômes courants de la maladie.

L'évolution généralement rapide et les déficits neurologiques acquis rendent le diagnostic et la prise en charge urgentes. Actuellement, le diagnostic repose sur l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) et sur l'examen anatomo-pathologique complété des données de biologie moléculaire. La prise en charge thérapeutique du glioblastome est guidée par la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2016 et discutée en Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) de neuro-oncologie. La résection la plus large possible en association avec de la radiothérapie et du témozolomide définit le traitement de référence dans la prise en charge du glioblastome. Malgré une prise en charge précoce et efficace, cette tumeur cérébrale récidive quasi-systématiquement. Pour pallier cette carence en molécules efficaces, les patients peuvent bénéficier de traitements expérimentaux prometteurs dans le cadre d'essais cliniques.

L'objectif de ce travail est de fournir un support aux pharmaciens d'officine afin qu'ils s'informent sur le glioblastome. Face au pronostic sombre de la maladie, ces professionnels de santé peuvent en effet être sollicités pour accompagner le patient et son entourage. Cette thèse résume les informations nécessaires pour prendre en charge un patient atteint de glioblastome à l'officine ; elle permet de se familiariser avec la maladie et de mieux appréhender le sujet.

Dans une première partie, le système nerveux et les caractéristiques principales des glioblastomes seront étudiées. Cette pathologie complexe sera présentée avec ses différentes manifestations cliniques puis nous verrons les nombreuses techniques de diagnostic utilisées. Ensuite, les différentes modalités de prise en charge seront traitées. La gestion des effets indésirables et la mise en place des entretiens pharmaceutiques à l'officine seront finalement développées.

# I. Physiopathologie du système nerveux

## I.1. Physiologie du système nerveux

### I.1.1. Anatomie du tissu nerveux

Le système nerveux est spécialisé dans la réception de stimuli qui proviennent de l'intérieur et de l'extérieur du corps. Ces informations sont analysées, classées et traitées par les cellules nerveuses.

D'un point de vue anatomique, ce système est divisé en deux grandes parties : le système nerveux central et le système nerveux périphérique.

→ Le système nerveux central (SNC) ou névraxe est composé de l'encéphale, situé dans la boîte crânienne et de la moelle épinière, située dans le canal rachidien. L'encéphale est composé du cerveau, du tronc cérébral et du cervelet.

→ Le système nerveux périphérique (SNP) correspond à la partie du système nerveux qui innerve la périphérie de l'organisme. Cette partie est reliée au névraxe. (2)

### I.1.2. Composition du système nerveux central

La substance grise et la substance blanche composent le système nerveux central. La substance grise est formée de corps cellulaires nerveux, d'axones, de dendrites, de cellules gliales et de capillaires tandis que la substance blanche ne comporte que très peu de neurones (axones myélinisés).

Au niveau du cerveau, on retrouve ces deux types de substances. La substance grise se retrouve en surface (cortex cérébral) et plus profondément sous la forme de noyaux d'amas de substance grise appelés noyaux gris centraux. Entre le cortex et ces noyaux, on trouve de la substance blanche. Il existe également une bande de substance blanche appelé corps calleux qui relie les deux hémisphères cérébraux.

Globalement, la substance grise est retrouvée en surface tandis que la substance blanche se situe plus en profondeur. (3)

### I.1.3. Les neurones : experts de la communication

Dans l'encéphale, on retrouve des neurones (environ 85 milliards) mais aussi des cellules non neuronales appelées cellules gliales (du grec *glōios*, « substance gluante »), cellules névrologiques ou encore névrologie. (4)

Unité fonctionnelle du système nerveux, le neurone est une cellule spécialisée dans la réception, l'intégration et la transmission d'informations.

Ce sont principalement des cellules post-mitotiques, donc incapables de se diviser, raison pour laquelle les tumeurs neuronales sont très rares.

Ces neurones présentent un corps cellulaire (également appelé soma ou péricaryon) d'où partent deux sortes de prolongements : l'axone et les dendrites (*Figure 1*).



Figure 1 : Schéma de la structure d'un neurone (5)

L'axone est un long prolongement cytoplasmique permettant la conduction de l'influx nerveux. Le transport axonal s'effectue dans les deux sens : du corps cellulaire vers le bouton synaptique et vice-versa. Le bouton synaptique correspond à l'extrémité de l'axone d'un neurone, à partir duquel les signaux électriques sont transmis à un autre neurone. Au niveau de sa terminaison, l'axone se divise en plusieurs ramifications appelées terminaisons présynaptiques ou terminaisons axonales.

Les axones transmettent les signaux tandis que les dendrites les reçoivent. Ces dernières constituent de nombreux petits prolongements cytoplasmiques par lesquelles l'information transite avant de rejoindre le corps cellulaire du neurone.

Le soma est constitué d'un noyau et d'un cytoplasme riche en organites. Ce corps cellulaire synthétise la majorité des constituants nécessaires à la structure (notamment les protéines responsables de la communication intercellulaire) et au fonctionnement du neurone.

(6)

#### **1.1.4. Les cellules gliales : « meilleures amies » des neurones**

Les cellules gliales, quant à elles, sont environ dix fois plus nombreuses que les neurones ; elles représentent 90% de la composition du système nerveux. (7)

Contrairement aux neurones, ces cellules peuvent se multiplier et proliférer donc elles peuvent être à l'origine de tumeurs. On sait d'ailleurs qu'un peu plus de la moitié des cancers du cerveau se développent à partir de ces cellules. (7)

Longtemps considérées comme de simples cellules de soutien du système nerveux, on sait aujourd'hui qu'elles jouent un rôle fondamental dans le fonctionnement cérébral. Einstein en possédait d'ailleurs anormalement plus que la normale ce qui montre leur importance dans le développement cognitif chez l'Homme.

Il existe différents types de cellules gliales :

- ✓ Les astrocytes, les oligodendrocytes et les épendymocytes qui représentent la macroglie ;
- ✓ Les cellules microgliales ou microglie.

Les astrocytes sont de volumineuses cellules de forme étoilée entourant les neurones. Elles représentent la population la plus importante de cellules gliales au sein du SNC.

Ces cellules, constituées d'un corps cellulaire contenant un noyau, sont munies de prolongements cytoplasmiques ramifiés. Elles ont de nombreuses fonctions.

Ces cellules gliales participent entre autres à la nutrition des neurones car certains de leurs prolongements cytoplasmiques sont en contact direct avec les capillaires sanguins, ce qui n'est pas le cas des neurones.

Le corps cellulaire des astrocytes est riche en sucre.

Pour fonctionner, les neurones ont besoin d'énergie ; ce stock de glucides fourni par les astrocytes constitue la principale réserve énergétique cérébrale.

Les astrocytes et les neurones communiquent entre eux par l'intermédiaire de jonctions gap (*Figure 2*).

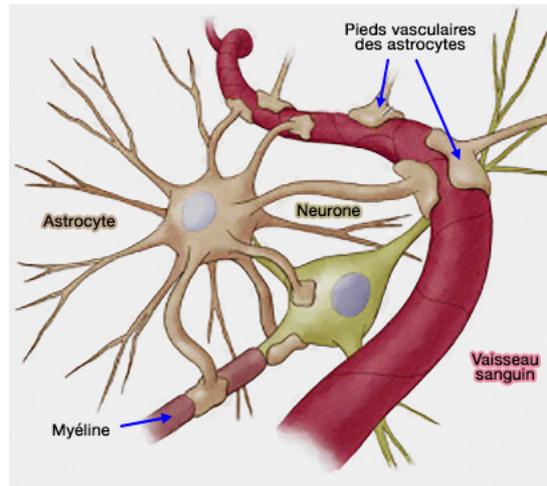


Figure 2 : Interaction astrocyte/neurone (8)

Les oligodendrocytes sont des cellules plus petites et moins nombreuses que les astrocytes. Par enroulement de leurs prolongements cytoplasmiques autour des axones, les oligodendrocytes élaborent la myéline du SNC. Un seul oligodendrocyte est capable de myéliniser plusieurs axones.

Au niveau du SNP, ce sont les cellules de Schwann qui sont responsables de la myélinisation des axones.

Les cellules épendymaires ou épendymocytes sont des cellules ciliées cubiques qui tapissent la paroi du système ventriculaire cérébral et spinal. Elles régulent la pression osmotique et permettent des échanges importants entre le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le parenchyme cérébral.

Dans le cerveau, il n'y a pas de lymphocytes car ils sont trop gros pour pouvoir traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). La défense immunitaire du système nerveux est donc assurée par la microglie.

Ces cellules microgliales sont des petites cellules qui proviennent des monocytes du sang (variété de globules blancs, GB) ayant pénétrés dans le SNC. Ce sont les cellules présentatrices de l'antigène du SNC.

Ainsi, les cellules microgliales phagocytent les cellules mortes et les corps étrangers. (3,6)

### **I.1.5. Le cerveau : un organe vital bien protégé**

Bien que le cerveau ne représente que 2% de la masse corporelle, son fonctionnement représente près de 20% de la consommation totale en oxygène et il consomme aussi environ 150 grammes de glucose par jour. Le stockage de glucose dans le cerveau n'est pas possible. (9)

L'oxygène et le glucose sont donc apportés en flux tendu grâce à la vascularisation cérébrale.

En cas d'arrêt ou de diminution du débit sanguin cérébral (exemple de l'accident vasculaire cérébral ou AVC), les dégâts cérébraux peuvent être irréversibles.

Chez les mammifères, le cerveau est l'organe le mieux protégé de l'organisme. En effet, tout comme la moelle épinière (l'est), le cerveau est entouré de trois enveloppes appelées « méninges ». De l'extérieur vers l'intérieur, on distingue la dure-mère (feuillet conjonctif résistant), l'arachnoïde et la pie-mère (feuillet mince). Entre l'arachnoïde et la pie-mère, dans l'espace sous-arachnoïdien, on trouve un liquide incolore appelé LCR. Ce liquide

transporte les éléments nutritifs nécessaires au système nerveux central et permet l'évacuation des déchets. Le liquide cébrospinal protège également le SNC en amortissant les chocs ; il garde un volume stable, assurant une pression constante à l'intérieur du crâne.

Le cerveau surplombe le cervelet et est relié à la moelle spinale (ou moelle épinière dans l'ancienne nomenclature) par le tronc cérébral. Le cerveau est un organe vital divisé en deux zones appelées hémisphères.

On distingue l'hémisphère gauche ou « cerveau gauche » qui contrôle la partie droite du corps et l'hémisphère droit ou « cerveau droit » qui elle, s'occupe de commander le côté gauche du corps. Ces deux hémisphères sont séparés par une sorte de « pont » appelé « commissure blanche » ou « corps calleux ». Il s'agit d'une lame épaisse constituée de fibres nerveuses (substance blanche).

Ces hémisphères cérébraux, sièges des facultés cognitives et intellectuelles, représentent les parties les plus volumineuses du cerveau.

Chaque hémisphère est subdivisé en quatre lobes définis par des sillons profonds (Figure 3) :

- ✓ Le lobe frontal est la portion antérieure du cerveau, séparé du lobe pariétal par le sillon central (scissure de Rolando) ;
- ✓ Le lobe pariétal est séparé du lobe occipital par la scissure perpendiculaire externe de l'occipital ;
- ✓ Le lobe temporal est séparé du lobe frontal par le sillon latéral (scissure de Sylvius).

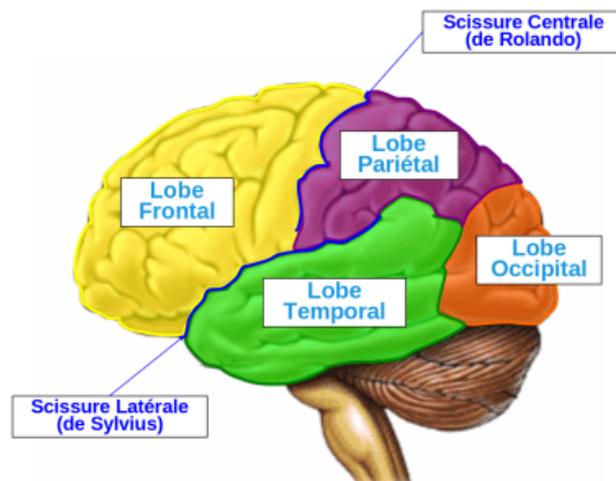


Figure 3 : Division du cerveau en lobes (10)

Chaque lobe cérébral a des fonctions spécifiques :

- ✓ Le lobe frontal est entre autres impliqué dans la mémoire, la parole, la prise de décision et le contrôle des mouvements.
- ✓ Le lobe pariétal joue un rôle dans le toucher, le goût, la lecture et dans l'orientation spatiale.
- ✓ Le lobe occipital est principalement impliqué dans la vision.
- ✓ Le lobe temporal joue un rôle majeur dans l'audition (aire 41 de Brodmann du lobe temporal correspond au cortex auditif primaire et l'aire 42 au cortex auditif secondaire), dans les émotions et dans le langage.

La répartition des fonctions à l'intérieur des lobes n'est pas complètement figée.

Tout comme le cerveau, les autres parties de l'encéphale et la moelle épinière ont des fonctions bien établies et complémentaires. Le tronc cérébral, reliant les hémisphères cérébraux à la moelle épinière, assure les fonctions vitales de l'organisme (battements du cœur, respiration, tension artérielle) tandis que le cervelet joue un rôle dans le maintien de l'équilibre corporel et dans la coordination des mouvements. La moelle épinière assure la transmission des messages nerveux entre les nerfs qui lui sont rattachés et l'encéphale. Elle est aussi impliquée dans le contrôle de certains réflexes. (11,12)

## **I.2. Pathologies du système nerveux**

### **I.2.1. Notions d'oncologie**

Les tumeurs du SNC résultent de la prolifération anarchique de cellules normales au niveau de l'encéphale ou de la moelle épinière. Une tumeur cérébrale est un cancer qui se développe au sein de la boîte crânienne.

#### **I.2.1.1. Oncogénèse et principales caractéristiques des cellules tumorales**

Chaque être humain est constitué de milliards de cellules organisées en tissus qui vont eux-mêmes former des organes (cœur, cerveau, poumons, reins, etc.). Chaque jour, des milliers de cellules se multiplient par division cellulaire ou meurent par apoptose. Cet équilibre entre renouvellement et mort cellulaire programmée assure le bon fonctionnement de l'organisme.

Les altérations de l'acide désoxyribonucléique (ADN), provoquées par une agression extérieure (tabac, radiations, exposition au soleil, etc.) ou une prédisposition génétique peuvent entraîner des mutations.

Dans les conditions physiologiques, les cellules possèdent des systèmes de réparation de l'ADN permettant de cibler et de corriger ces erreurs. Lorsque ces mutations sont trop importantes pour être réparées, l'apoptose entre en jeu. Il s'agit d'un processus de mort cellulaire programmée.

Cependant, parfois ces processus de réparation de l'ADN ou d'autodestruction de la cellule ne fonctionnent plus ou alors fonctionnent de manière incorrecte. La cellule continue alors de se multiplier malgré la présence de mutations non réparées.

Généralement, une cellule ne devient pas cancéreuse lorsqu'elle ne possède qu'une seule anomalie génétique. La transformation d'une cellule saine en cellule tumorale requiert effectivement l'accumulation de nombreuses altérations. (13)

Au cours de son évolution, une cellule maligne acquiert, par mutations successives, de nouvelles propriétés qui la rendent de plus en plus résistante et agressive pour l'organisme ; la cellule tumorale présente alors des capacités anormales. En effet, à terme, une cellule cancéreuse possède de nombreuses propriétés dont :

- ✓ Une résistance à la mort cellulaire par perte des capacités apoptotiques ;
- ✓ Une perte de contrôle du cycle cellulaire avec un maintien des signaux de prolifération cellulaire (les cellules se divisent et continuent de proliférer de manière incontrôlée) ;
- ✓ Une capacité à mettre en place un réseau de nouveaux vaisseaux sanguins lui permettant d'assurer sa survie et sa croissance ; on parle de néoangiogénèse (tous les cancers ne présentent pas de néoangiogénèse) ;
- ✓ Un échappement à la destruction par le système immunitaire ;

- ✓ Une capacité à envahir d'autres tissus et à coloniser d'autres organes ; on parle alors d'invasion voire de métastases. Les métastases sont en réalité des tumeurs formées de cellules cancéreuses qui se sont détachées d'une première tumeur et ont migré pour aller s'installer dans une autre partie de l'organisme. (14,15)

### **I.2.1.2. Tumeurs primitives *versus* tumeurs secondaires**

Une tumeur du cerveau peut être primitive ou secondaire. Cette distinction est une caractéristique importante lors du choix thérapeutique car ces cancers ne bénéficient pas de la même prise en charge.

Une tumeur cérébrale primitive ou primaire prend naissance dans la boîte crânienne ; elle se développe à partir des cellules cérébrales (cellules gliales le plus souvent). Plus de 200 tumeurs primitives cérébrales différentes ont été identifiées. (16)

En général, elles portent le nom des cellules à partir desquelles elles prennent naissance : les méningiomes prennent naissance à partir des cellules composant les méninges, les gliomes prennent naissance à partir des cellules gliales, etc. Ces derniers sont les plus fréquents.

A contrario, une tumeur du cerveau secondaire ne se développe pas à partir des cellules cérébrales mais à partir d'un cancer préexistant. Elle prend donc naissance dans une autre partie de l'organisme (poumons, peau, sein, rein le plus souvent). Ces tumeurs secondaires sont donc en réalité des métastases.

Le cancer pulmonaire serait responsable de près de la moitié de ces tumeurs métastatiques cérébrales. (16)

Par la suite, nous n'aborderons que les tumeurs cérébrales primitives.

### **I.2.1.3. Tumeurs bénignes *versus* tumeurs malignes**

En oncologie, on distingue les tumeurs bénignes des tumeurs malignes.

Au sens large, une tumeur maligne fait référence à des cellules cancéreuses tandis qu'une tumeur bénigne est qualifiée de « non cancéreuse ».

Les tumeurs malignes sont susceptibles d'entraîner des métastases tandis que les tumeurs bénignes restent cantonnées aux tissus qu'elles envahissent ; on dit qu'elles sont localisées.

Par ailleurs, après une exérèse chirurgicale complète, une tumeur bénigne ne peut pas récidiver. Son évolution est généralement favorable mais dans certains cas, cette tumeur bénigne peut être responsable de complications graves.

Les tumeurs malignes ont des retentissements sur l'organisme pouvant altérer l'état général du patient tandis que les tumeurs bénignes n'ont que peu voire pas de retentissement sur l'état général du patient. Néanmoins, dans certains cas, une tumeur bénigne peut devenir maligne.

Contrairement aux autres cancers, les tumeurs cérébrales primaires sont incapables d'entraîner des métastases en dehors du système nerveux central. Elles vont certes diffuser au sein du tissu nerveux mais elles ne peuvent pas envahir d'autres organes ; elles restent généralement localisées dans le cerveau. (17,18)

## **I.2.2. Les tumeurs cérébrales primitives**

Selon leur localisation cellulaire, leur type et leur degré d'agressivité, différentes tumeurs cérébrales primitives sont identifiées. Connaître ces caractéristiques est indispensable pour identifier le type de tumeur ainsi que le(s) traitement(s) adapté(s).

### **I.2.2.1. Localisation cellulaire**

Une tumeur cérébrale peut se développer dans n'importe quelle partie de l'encéphale : dans les hémisphères cérébraux, dans le cervelet voire dans le tronc cérébral.

Du fait de sa localisation, une tumeur cérébrale peut provoquer divers symptômes. Par exemple, un cancer affectant le cervelet (médulloblastome) n'a pas les mêmes conséquences qu'un cancer localisé au niveau du lobe temporal du cerveau. Pour le premier, les symptômes sont entre autres marqués par des pertes d'équilibre tandis que le second engendre plutôt une aphasie (trouble de la parole).

Ainsi, la localisation de la tumeur est un élément essentiel à prendre en compte lors de la prise en charge thérapeutique. (19)

### **I.2.2.2. Type histologique**

Les tumeurs cérébrales portent le nom des cellules à partir desquelles elles se développent ; elles peuvent être malignes ou bénignes.

Parmi les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes, on retrouve :

- L'adénome hypophysaire : tumeur bénigne développée au niveau de l'hypophyse (glande endocrine sécrétant de nombreuses hormones, située dans l'os sphénoïde, à l'intérieur de la fosse hypophysaire) pouvant être responsable de troubles endocrinologiques (syndrome d'hyper- ou hypo-sécrétion hypophysaire) et d'un syndrome tumoral.
- Le méningiome : tumeur généralement bénigne qui se développe au sein des cellules méningothéliales de l'arachnoïde. Le méningiome peut être localisé au niveau des méninges de la moelle épinière ou de l'encéphale. Les femmes sont les plus fréquemment touchées.
- Le neurinome (ou Schwannome vestibulaire) : tumeur nerveuse généralement bénigne qui se développe aux dépens du nerf acoustique (8ème paire de nerf crânien périphérique : le nerf cochléovestibulaire responsable de l'audition et de l'équilibre). Le neurinome se caractérise par une baisse de l'audition, par des acouphènes, des troubles de l'équilibre et une possible paralysie faciale.
- Les gliomes : ensemble de tumeurs qui se développent à partir des cellules gliales. Ce sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes. En fonction de la lignée cellulaire touchée, on distingue les astrocytomes (développés à partir des astrocytes), les épendymomes (cellules épendymaires), les oligodendrogliomes (oligodendrocytes) et les glioblastomes. Plusieurs lignées cellulaires peuvent être touchées donnant lieu à un oligoastrocytome par exemple.

Il existe d'autres tumeurs cérébrales primitives plus rares comme les lymphomes primitifs du SNC, les craniopharyngiomes, les neurocytomes, les médulloblastomes (essentiellement chez les enfants), les germinomes, etc.

Dans la suite, nous ne parlerons que des gliomes et nous nous intéresserons plus spécifiquement aux glioblastomes. (16,19,20)

### **I.2.2.3. Degré d'agressivité**

Les tumeurs cérébrales sont caractérisées par leur grade histologique ; c'est l'aspect des cellules observées au microscope qui donne le grade. Les cellules des tumeurs de haut grade ont un aspect plus hétérogène et prolifèrent plus rapidement que celles de bas grade. On parle de bas grade pour les tumeurs les moins agressives et de haut grade pour celles qui le sont davantage. Ces grades peuvent aussi être exprimés en chiffres romains allant de I (bas grade) à IV (haut grade). Les tumeurs les plus agressives (grade IV) se développent rapidement.

Connaitre le grade d'une tumeur est donc indispensable pour choisir le type de traitement à mettre en place et pour anticiper le pronostic. En effet, une tumeur de bas grade a un meilleur pronostic qu'une tumeur de grade supérieur. (19)

### **I.2.3. Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : référentiel mondial pour la prise en charge**

La classification des tumeurs du SNC de l'OMS publiée en 2007 distingue les tumeurs selon leur origine cellulaire et leur potentiel de malignité. Ainsi, en fonction de leurs caractéristiques morphologiques, les gliomes sont divisés en plusieurs sous-catégories à partir du type cellulaire dont ils découlent.

Malheureusement, la classification des glioblastomes en tant qu'astrocytome de grade IV est superficielle et ne prend pas en compte les caractéristiques génétiques et épigénétiques pourtant indispensables pour orienter le choix des traitements. La nouvelle classification des tumeurs gliales, éditée en 2016, intègre l'analyse des nouvelles modifications moléculaires connues dans les gliomes à la classification OMS de 2007.

#### **I.2.3.1. Classification histologique des gliomes (OMS, 2007)**

Actuellement, la classification anatomopathologique de référence est fondée sur les critères OMS de 2007. Cette classification des gliomes repose sur deux critères :

- La morphologie : « quel est le type cellulaire tumoral qui prédomine le prélèvement ? »
- L'anaplasie : « est-ce qu'il existe, au sein du prélèvement, des signes histologiques de malignité ? »

Dans un premier temps, le neuropathologiste s'intéresse à la forme du noyau :

- Noyau allongé, réniforme, chromatine claire = astrocyte ;
- Noyau rond, régulier, chromatine foncée, halo clair périnucléaire = oligodendrocyte ;
- Noyau plus irrégulier, cytoplasme éosinophile visible et prolongements, GFAP+ = astrocyte réactif.

Des marqueurs de lignage viennent compléter l'analyse : GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) est une protéine du cytosquelette astrocytaire et OLIG2 (Oligodendrocyte Lineage transcription factor 2), un facteur de transcription exprimé dans les précurseurs oligodendrogliaux.

Ensuite, le neuropathologiste s'intéresse aux signes de malignité sur le prélèvement : atypie cytonucléaire, activité mitotique élevée, prolifération vasculaire et nécrose.

Cette classification basée sur la ressemblance microscopique des cellules tumorales avec un constituant du tissu cérébral sain et leur degré de différenciation n'est pas assez précise. En effet, donner un nom au gliome en se basant sur la forme du noyau est assez subjectif...

De plus, les cytoplasmes GFAP+ peuvent être rencontrés dans les tumeurs oligodendrogiales ou dans les épendymomes. Par ailleurs, OLIG2 n'est pas exclusivement exprimé dans les tumeurs oligodendrogiales mais dans tous les gliomes diffus.

La reproductibilité du prélèvement reste quant à elle médiocre pour plusieurs raisons : prélèvement avec présence de cellules normales résiduelles, prélèvement non représentatif de la tumeur, etc.

Ainsi, l'analyse morphologique n'est plus suffisante et l'intégration des données moléculaires devient indispensable. (21,22)

### **I.2.3.2. Principales altérations génétiques et épigénétiques**

La plupart des altérations génétiques retrouvées dans les glioblastomes concernent des pertes chromosomiques, des pertes de fonctions de gènes suppresseurs de tumeurs ou des surexpressions de facteurs de croissance.

Les principales voies de signalisation modifiées dans le Glioblastome (GBM) sont :

- ✓ La voie de suppression de p53
- ✓ La voie de surexpression du Rétinoblastome
- ✓ La voie de signalisation RTK/PI3K/PTEN (23)

#### **I.2.3.2.1. Altérations de la voie de p53**

Le gène p53, situé sur le chromosome 17 chez l'Homme est l'un des gènes suppresseurs de tumeurs les plus importants. L'expression de p53 est régulée par de nombreux autres gènes notamment le gène MDM2 (Mouse Double minute 2) et la protéine P14RF. Cette dernière participe à l'activation et à la stabilisation de p53.

Dans une cellule normale, en l'absence de tout stress, MDM2 se fixe sur p53 et provoque sa destruction. Ainsi, p53 ne peut plus arrêter le cycle cellulaire ; son activité est nulle. Le MDM2, situé sur le chromosome 12q est donc un régulateur négatif de p53.

Lors d'une agression cellulaire, l'association entre p53 et MDM2 n'a pas lieu ce qui conduit à une augmentation de la concentration et de la demi-vie de p53. Le recrutement de cet anti-oncogène provoque alors l'arrêt du cycle cellulaire entre la phase G1 et la phase S de la mitose. Ce blocage à la phase G1 doit permettre à la cellule de réparer les dommages. Néanmoins, lorsque ces dommages sont trop importants et que les mécanismes de réparation de l'ADN sont dépassés, p53 provoque l'apoptose de la cellule. Dans ces conditions, p53 joue toujours son rôle de gardien du génome.

Cependant, parfois, des mutations de p53 surviennent ; ceci aboutit à l'inactivation de sa fonction de gardien du génome. Dans plus de la moitié des cancers humains, cette mutation est observée. Ainsi, dans les glioblastomes, on observe souvent une perte de p53, une absence de P14ARF ou une surexpression de MDM2. (23,24)

#### **I.2.3.2.2. Altérations de la voie du rétinoblastome (Rb)**

La protéine suppresseur de tumeur du rétinoblastome intervient également dans le contrôle du cycle cellulaire au niveau de la transition de la phase G1 vers la phase S. Son état de phosphorylation conditionne son activation. Lorsque le rétinoblastome est phosphorylé par le complexe CDK4-6/cycline D, il libère le facteur de transcription E2F. E2F,

libéré, peut alors aller transcrire d'autres gènes dont celui codant pour la cycline E, nécessaire à l'entrée en phase S.

La protéine P16 INK4a, codée par le gène suppresseur de tumeurs CDKN2A est capable d'inhiber le complexe CDK4-6/cycline D, le rendant ainsi incapable de phosphoryler pRB. La séquestration du facteur de transcription E2F empêche la transcription d'autres gènes impliqués dans la transition G1/S bloquant le cycle cellulaire en phase G1 (*Figure 4*).

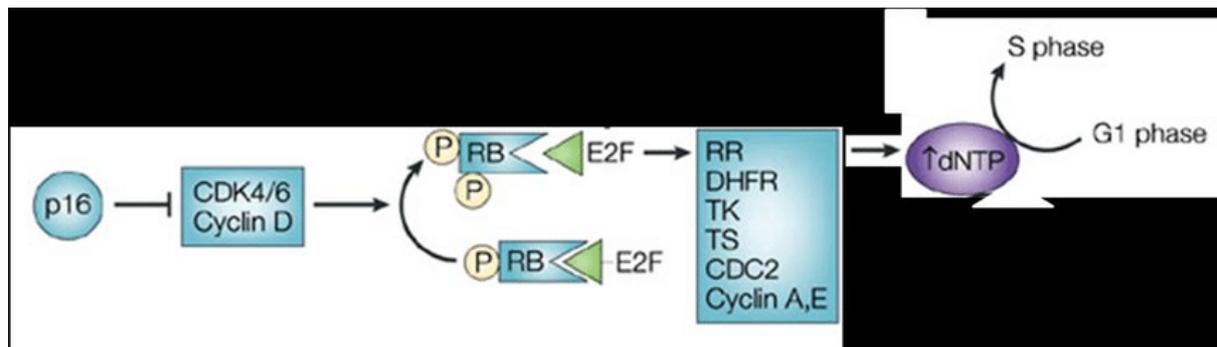


Figure 4 : Les différents acteurs intervenant dans la régulation de la protéine de la voie du rétinoblastome (25)

Dans les glioblastomes, la voie du rétinoblastome est perturbée par différentes anomalies comme :

- Une perte d'expression de P16, protéine inhibitrice des CDK4 et CDK6 ;
- Une surexpression de CDK4 ;
- Des mutations du gène de la protéine Rb (chromosome 13) (23)

#### I.2.3.2.3. Amplification de l'EGFR

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est une protéine à activité tyrosine kinase intrinsèque. L'amplification d'EGFR est retrouvée dans 40% des glioblastomes primaires contre seulement 8% des glioblastomes secondaires (26). Les tumeurs surexprimant l'EGFR sont reconnues de mauvais pronostic et présentent une chimiorésistance au traitement par PVC (Procarbazine, Vincristine, Lomustine) et/ou témozolomide.

Par ailleurs, dans ces tumeurs cérébrales, l'amplification d'EGFR est souvent corrélée à la présence du mutant EGFRvIII. Ce récepteur muté stimule perpétuellement les voies de survie, les voies de réplication cellulaire et favorise la signalisation pro-angiogénique. (23,25)

#### I.2.3.2.4. Altérations de la voie RTK/RAS/PI3K

La fixation du ligand (facteur de croissance : EGF, Epidermal Growth Factor) sur son récepteur (EGFR) permet le recrutement de PI3K (Phosphoinositide 3-Kinase), située au niveau de la membrane cellulaire. Ainsi, PI3K peut directement être activée par un récepteur à tyrosine kinase (type EGFR) ou indirectement par l'intermédiaire de la protéine RAS, elle-même activée par mutation.

Le recrutement de PI3K déclenche alors une cascade de phosphorylation qui aboutit à l'activation de la voie PI3K/AKT et RAS/MAPK. Ces deux voies jouent un rôle essentiel dans la prolifération et la survie cellulaire (en inhibant l'apoptose), dans l'invasion, dans la migration tumorale ainsi que dans la néoangiogénèse (*Figure 5*).

AKT est un proto-oncogène qui a de nombreuses cibles dont l'enzyme mTOR qu'il sera capable d'activer. La cascade de signalisation entraîne prolifération et survie cellulaire en favorisant la transition G1/S dans le cycle cellulaire.

PTEN (Phosphatase and TENsin homolog) est le principal inhibiteur de la voie PI3K/AKT et RAS/MAPK ; c'est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 10. Ainsi, PTEN favorise la diminution de la prolifération cellulaire.

L'hyperactivité de la voie RTK (Récepteur Tyrosine Kinase) /PI3K et l'altération du bon fonctionnement des fonctions cellulaires contrôlées par la mTOR peuvent être provoquées par une :

- Surexpression de Ras ;
- Perte de fonction de PTEN ;
- Mutation de PI3K ;
- Mutation d'AKT. (23,25)

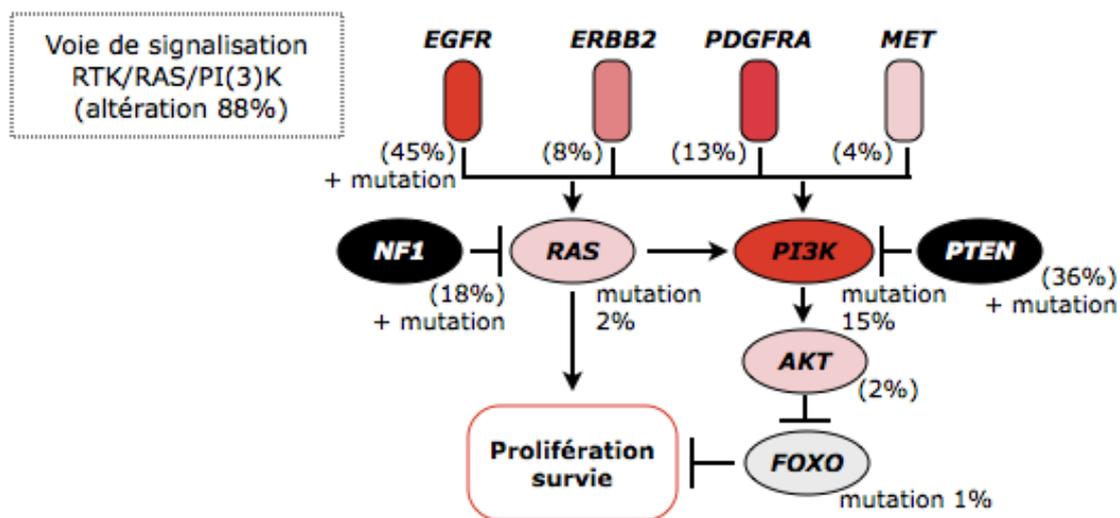


Figure 5 : Altération de la voie RTK/RAS/PI3K (27)

### 1.2.3.2.5. Mutations de l'isocitrate déshydrogénase (IDH)

Les gènes IDH1 et IDH2 codent deux isoformes d'une enzyme isocitrate déshydrogénase, impliquée dans le cycle de Krebs, permettant la production d'alpha-cétoglutarate et aboutissant à un phénotype d'hyperméthylation. Ce phénotype inhiberait des oncogènes suppresseurs de tumeurs, induisant ainsi l'émergence de gliomes. Dans la classification de 2016, les gliomes mutés sont regroupés sous le terme de « IDH-muté ». Ce statut « IDH-muté » est un facteur de meilleur pronostic pour les gliomes de grades II, III et IV. Ces mutations sont retrouvées dans 85% des glioblastomes secondaires et dans 87% des gliomes de grade II contre 83% des gliomes de grade III. (28,29)

### I.2.3.2.6. Méthylation du promoteur du gène de la MGMT (6-O-méthylguanine-ADN méthyltransferase)

La MGMT est une enzyme de réparation de l'ADN qui supprime le groupement méthyle sur l'atome d'oxygène en position 6 de la guanine. La MGMT répare non seulement l'ADN mais aussi les dommages induits par les agents alkylants dans les cellules tumorales ce qui confère à la tumeur une chimiorésistance.

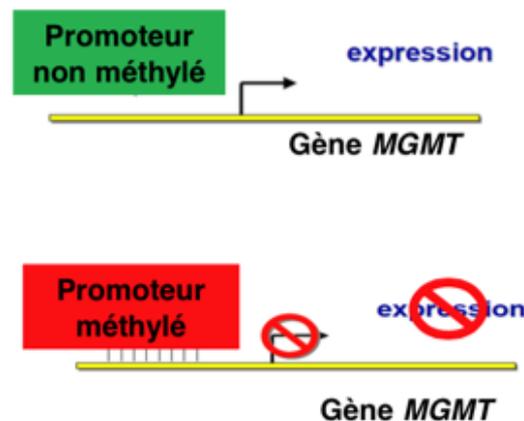


Figure 6 : Mutation du promoteur de la MGMT (30)

La méthylation du promoteur de cette enzyme provoque une diminution de l'expression de la protéine MGMT (*Figure 6*). Ainsi, cette inhibition de la MGMT entraîne une meilleure efficacité de la chimiothérapie par absence de réparation. Présente dans 40% des cas, la méthylation du promoteur représente un marqueur prédictif intéressant pour la réponse aux agents alkylants (témozolomide par exemple) dans la prise en charge des glioblastomes. (23,29)

### I.2.3.2.7. Mutations du promoteur de gène de TERT (Telomerase Reverse Transcriptase)

Parmi les processus de survie des cellules cancéreuses, on peut observer un échappement à la sénescence répllicative habituelle.

TERT est une ADN polymérase ARN-dépendante responsable de la conservation de la longueur du chromosome. En effet, elle provoque l'extension des chromosomes à chaque extrémité, en y ajoutant une structure spécifique appelée « télomère ». En situation physiologique, à chaque mitose, la taille des télomères diminue.

Néanmoins, lorsque la TERT est mutée, la longueur des télomères est maintenue de façon anormale. La cellule ne reçoit donc plus de signaux d'arrêt ce qui contribue à la prolifération anarchique et à l'immortalité des cellules cancéreuses.

Ainsi, la mutation du promoteur TERT induit un maintien de la taille des télomères avec une absence de sénescence cellulaire. Cette mutation est donc un facteur de mauvais pronostic dans la prise en charge du glioblastome. (23,29)

### **I.2.3.3. De la classification histologique à la classification moléculaire (OMS, 2016)**

En 2016, l'OMS a publié une nouvelle classification des gliomes (*annexe 1*).

Nous allons nous y intéresser dans ce chapitre.

L'ancienne publication éditée en 2007 peut aujourd'hui être qualifiée d'obsolète car elle ne prenait en compte que les critères morphologiques (aspect histogénétique) des tumeurs gliales. Du fait de l'absence d'étude des marqueurs, on observait un manque de reproductibilité et des discordances entre les observateurs. De plus, un sous-type histologique de gliome correspondait à plusieurs sous-types moléculaires.

La nouvelle classification des tumeurs cérébrales primitives prend maintenant en compte les données moléculaires en plus de l'aspect morphologique. Ainsi, cette organisation des tumeurs gliales permet d'aboutir à un « diagnostic intégré » avec des groupes moléculaires homogènes dans lesquels les valeurs pronostiques et prédictives sont plus claires.

Certains termes (oligoastrocytomes, oligodendrogliomes) présents dans la classification précédente ont d'ailleurs disparu de la nouvelle. Ce reclassement des gliomes permet au clinicien d'adapter la prise en charge thérapeutique et de mieux appréhender le pronostic du patient. Malgré les nombreux avantages qu'elle présente, cette nouvelle classification nécessite une gestion des prélèvements plus rigoureuse du fait du nombre d'analyses plus important à effectuer.

Les neuropathologistes ne peuvent pas analyser tous les marqueurs et doivent donc procéder par étapes en se basant sur des algorithmes diagnostiques afin de hiérarchiser les tests à effectuer (*annexe 2*).

La première étape consiste à poser le diagnostic histologique de gliome diffus. Les spécialistes cherchent alors à mettre en évidence la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) exprimée par les astrocytes, les oligodendrocytes et les épendymocytes. Pour ce faire, ils utilisent des anticorps spécifiques dirigés contre cette protéine et analysent la morphologie des tumeurs gliales. On appelle cela l'immunohistochimie.

Ensuite, les chercheurs incorporent les données moléculaires en plus de l'étude des caractères morphologiques. Ils recherchent alors des paramètres moléculaires spécifiques d'une lignée cellulaire.

Enfin, la dernière étape consiste à déterminer le grade du gliome en se basant sur des critères histopronostiques spécifiques de chaque voie moléculaire.

Ainsi, après la réalisation de ces analyses histologiques, immunohistochimiques et de pathologie moléculaire, le clinicien connaît le type de tumeur et peut donc définir la prise en charge thérapeutique appropriée. (29)

## II. Glioblastome : une pathologie complexe

### II.1. Généralités

#### II.1.1. Définition

Le glioblastome est la tumeur du système nerveux central la plus fréquente et la plus agressive chez l'adulte. Également appelé « gliome de grade IV » ou glioblastome multiforme, ce cancer cérébral appartient à la grande famille des gliomes.

Comme son nom l'indique, cette tumeur touche les cellules gliales (préfixe gli-) et plus spécifiquement les astrocytes. Ainsi, on peut aussi parler d'« astrocytome de grade IV ». (31)

#### II.1.2. Épidémiologie

L'incidence des glioblastomes varie selon les pays. Pour l'année 2018, en France, le nombre de nouveaux cas de glioblastomes confirmés était de 3 481 avec une prédominance chez l'homme (58%). (32)

Cette même année, au diagnostic, l'âge médian était de 67 ans chez la femme contre 65 ans chez l'homme. La médiane de survie globale en population est d'environ 15 mois.

Dans les pays occidentaux, une augmentation de l'incidence des gliomes est constatée chez les sujets âgés. Cette croissance peut notamment s'expliquer par l'évolution des pratiques médicales avec un meilleur accès à l'imagerie et par le vieillissement de la population. (32)

#### II.1.3. Pronostic

Les personnes atteintes de glioblastome ont un pronostic défavorable. Pour les patients diagnostiqués entre 2010 et 2015, la survie nette standardisée à 5 ans est estimée à 7% tous sexes confondus (32) (*Tableau 1*). En santé publique, la survie nette est définie comme la survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était le cancer étudié.

A 5 ans, on constate que la survie observée et la survie nette sont identiques ce qui signifie que les patients atteints de glioblastome décèdent principalement de cette maladie ou des conséquences du traitement (*Tableau 1*).

Enfin, on observe également que la survie nette diminue avec l'âge (*Tableau 1*). (32)

Tableau 1 : Survies à 1 et 5 ans (en %) des personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 et intervalle de confiance à 95% - Système nerveux central glioblastomes (32)

	1 an			5 ans		
	Hommes	Femmes	Ensemble	Hommes	Femmes	Ensemble
Survie observée	49 [47 ; 51]	47 [44 ; 49]	48 [47 ; 50]	5 [4 ; 6]	5 [4 ; 7]	5 [4 ; 6]
Survie nette	50 [48 ; 52]	47 [44 ; 49]	49 [47 ; 51]	5 [4 ; 6]	5 [4 ; 7]	5 [4 ; 6]
Survie nette standardisée	55 [53 ; 58]	54 [51 ; 57]	55 [53 ; 57]	7 [5 ; 8]	8 [6 ; 10]	7 [6 ; 9]
Survie nette par âge						
40 ans	71 [66 ; 75]	68 [62 ; 74]	70 [66 ; 73]	12 [8 ; 15]	12 [8 ; 18]	11 [9 ; 14]
50 ans	65 [62 ; 68]	67 [62 ; 71]	66 [63 ; 68]	8 [6 ; 11]	8 [5 ; 11]	8 [6 ; 10]
60 ans	56 [54 ; 59]	59 [55 ; 62]	58 [56 ; 60]	5 [4 ; 7]	6 [5 ; 9]	6 [5 ; 7]
70 ans	43 [41 ; 46]	41 [38 ; 45]	43 [41 ; 45]	3 [2 ; 4]	5 [3 ; 7]	4 [3 ; 5]
80 ans	27 [23 ; 31]	23 [19 ; 27]	25 [22 ; 28]	1 [0 ; 2]	1 [0 ; 3]	1 [0 ; 2]

## II.1.4. Facteurs de risque

Un facteur de risque ne suffit pas à lui seul pour expliquer la survenue d'une tumeur. En effet, pour deux personnes exposées au même risque, l'une peut développer un cancer et l'autre non. A contrario, un patient peut être atteint d'une tumeur sans même avoir été confronté à un facteur de risque connu.

Actuellement, les causes du glioblastome sont en grande partie méconnues. L'exposition aux rayonnements ionisants reste toutefois le facteur de risque identifié le plus documenté. En effet, les rayonnements ionisants sont classés cancérogènes certains pour l'Homme (catégorie 1 du Centre International de Recherche sur le Cancer, CIRC). L'exposition aux radiations non ionisantes (celles émises par un téléphone portable par exemple) et aux champs électromagnétiques ont quant à eux donné des résultats non concluants sur le risque de survenue d'un glioblastome.

On sait également que moins de 5% des gliomes seraient liés à des facteurs héréditaires. Une très rare proportion d'entre eux serait due à la présence antérieure de maladies génétiques (neurofibromatose de type 1, syndrome de Li-Fraumeni, etc.).

L'impact de l'exposition prolongée et intense aux pesticides ou aux solvants chlorés nécessite quant à elle des recherches supplémentaires.

Enfin, comme les tumeurs du SNC sont plus fréquentes chez l'homme avec un taux de mortalité presque deux fois plus élevé que celui observé chez la femme, on suppose que les hormones sexuelles et les habitudes de vie exercent une influence sur la survenue du glioblastome.

A contrario, un terrain atopique (asthme, dermatite, certaines allergies alimentaires, etc.) ou une maladie auto-immune seraient des facteurs protecteurs de la maladie. (33)

## II.2. Présentation clinique

Les symptômes de la maladie diffèrent en fonction de la localisation, de la taille de la tumeur et de la vitesse à laquelle elle se développe. En effet, l'apparition des troubles peut être soudaine (quelques semaines) si la tumeur se développe rapidement. Dans le cas contraire, ils apparaissent progressivement en quelques mois.

Il faut retenir qu'il n'existe aucun signe spécifique du glioblastome ; la symptomatologie clinique est celle de toute masse intracrânienne. (34)

### II.2.1. Le syndrome d'hypertension intracrânienne

L'hypertension intracrânienne (HIC) se définit par une pression intracrânienne supérieure à 15 mmHg de manière prolongée. L'apparition de ce phénomène a trois causes possibles.

L'hypertension intracrânienne peut être due :

- ✓ À la croissance de la tumeur dans le cerveau : on parle d'effet de masse (en augmentant de volume, la tumeur « appuie » sur le cerveau) ;
- ✓ À un gonflement du cerveau tout autour de la tumeur : on parle alors d'œdème péri-lésionnel ;
- ✓ À une mauvaise circulation du liquide céphalorachidien provoquant une hydrocéphalie par obstruction.

Lorsqu'elle augmente de volume, la tumeur peut non seulement comprimer le cerveau ce qui provoque un effet de masse mais elle peut également bloquer la circulation du LCR qui, au lieu de s'écouler normalement, s'accumule dans les ventricules. Ces derniers se trouvent

alors dilatés ce qui provoque une hypertension intracrânienne. L'hypertrophie des structures tissulaires cérébrales entraîne ainsi une augmentation de la pression de l'encéphale.

D'un point de vue clinique, l'hypertension intracrânienne se caractérise principalement par la survenue des symptômes suivants :

- Céphalées : inhabituels et persistants, ces maux de tête apparaissent en deuxième partie de nuit voire le matin et sont généralement non soulagés par les antalgiques. Les patients ayant ressenti ces céphalées les décrivent généralement comme étant différentes des crises de migraines ou des maux de tête classiques.
- Nausées voire vomissements « en fusée » ou « en jet » lors de changements de position ;
- Troubles visuels : diplopie (vision double) et œdème papillaire (gonflement du nerf optique pouvant entraîner une baisse d'acuité visuelle). (23,35–37)

### **II.2.2. L'épilepsie**

Les crises d'épilepsie sont la conséquence d'une perturbation d'activité des neurones comparables à des décharges électriques ou à des courts-circuits. Elles sont plus souvent observées dans les tumeurs qui se développent à la surface du cerveau. Généralement imprévisibles et de courte durée (de l'ordre de quelques minutes), les crises d'épilepsie sont parfois accompagnées d'une perte de mémoire immédiate. En effet, il n'est pas rare que l'épileptique ne se souvienne pas d'avoir fait une crise.

On distingue plusieurs types de crises d'épilepsie.

Lorsque l'ensemble du cortex cérébral est touché, on parle de crises d'épilepsie généralisées. Dans ce cas, une chute avec perte de connaissance, des contractions et des secousses musculaires aux quatre membres sont observées.

Les crises partielles aussi appelées crises focales ne concernent, quant à elles, qu'une partie du cerveau. Dans ce cas, l'état de conscience n'est pas altéré. Ces crises sont responsables de symptômes variés et innombrables parmi lesquels on retrouve : moments d'absences, mouvements involontaires, douleurs, troubles du langage, etc. (23,35,38,39)

### **II.2.3. Les troubles psychiques : syndrome confusionnel et désordres psychosociaux**

En fonction de sa localisation, le glioblastome peut entraîner une confusion mentale souvent transitoire et réversible. D'installation brutale, cette confusion entraîne des troubles fluctuants, notamment en fonction des conditions environnementales.

Ainsi, les patients atteints de glioblastome peuvent souffrir :

- ✓ De troubles cognitifs avec des pertes de mémoire et désorientation ;
- ✓ De troubles du comportement sous 3 formes :
  - La forme agitée où agitation voire agressivité sont observées ;
  - La forme ralentie où la somnolence domine ;
  - La forme mixte où l'on observe une alternance entre forme agitée et forme ralentie.
- ✓ De troubles du sommeil avec insomnies, hallucinations, réveils nocturnes, ou encore cauchemars.
- ✓ De troubles de l'attention et de la vigilance. (40)

Le pronostic sombre de la maladie peut également provoquer un sentiment d'anxiété, d'épuisement voire de dépression chez le patient. La perte d'autonomie et de mobilité peut également être source de frustration. Ainsi, des changements dans la personnalité et dans le

comportement du malade peuvent intervenir : manque de motivation, indifférence, apathie, ou encore immaturité pouvant impacter la vie sociale et familiale. (23,35)

#### **II.2.4. Localisation tumorale et manifestations cliniques associées**

Chaque partie du cerveau étant responsable de fonctions particulières, les symptômes du glioblastome sont variés : une tumeur localisée dans l'hémisphère droit du cerveau provoque des troubles du côté gauche du corps et vice-versa.

Le glioblastome se développe majoritairement dans les lobes frontaux et temporaux. La localisation frontale justifie le changement de personnalité, la confusion, les troubles émotionnels, les difficultés à agir et à marcher tandis que le syndrome temporal entraîne des troubles de l'élocution (aphasie), des troubles auditifs ou encore des pertes de mémoire. Le patient peut par exemple rencontrer des difficultés pour nommer un objet qu'il voit. (23,35)

#### **II.2.5. Consultation médicale**

Les symptômes évoqués précédemment (HIC, épilepsie, changements de personnalité, etc.) ne sont pas systématiquement synonymes de tumeur cérébrale. Néanmoins, leur durée et leur persistance justifient une consultation chez son médecin traitant. Ainsi, il est recommandé de consulter devant l'apparition d'un (ou de plusieurs) des signes suivants :

- ✓ Des maux de tête plus marqués le matin que dans le reste de la journée,
- ✓ Des nausées et vomissements en jet,
- ✓ Des crises d'épilepsie de courte durée et d'apparition soudaine,
- ✓ Une baisse de l'acuité visuelle témoignant de l'œdème papillaire,
- ✓ Une ataxie (perte de coordination des mouvements volontaires),
- ✓ Des troubles de l'élocution, de la mémoire,
- ✓ Des changements dans la personnalité et le comportement.

Lors de la consultation médicale, le médecin cherche à évaluer l'état de santé général du patient ainsi que le fonctionnement du système nerveux. Pour cela, il réalise un examen clinique classique (anamnèse, mesure de la tension artérielle, auscultation pulmonaire, etc.) auquel s'ajoutent différents tests : exercices mentaux (calculs simples), tests d'équilibre et de la coordination des mouvements ou encore exercices musculaires (marcher, sauter, serrer la main).

L'examen clinique et neurologique ne suffisent pas à déterminer si ces anomalies sont provoquées par une tumeur ou non ; ils permettent simplement d'orienter le médecin dans le diagnostic. (41)

#### **II.2.6. Évaluation de l'état du patient**

Les patients atteints de glioblastome ont une qualité de vie altérée avec une espérance de vie réduite. En effet, au fur et à mesure que la maladie progresse, les performances du patient diminuent. Pour évaluer l'état de santé général des malades, des échelles d'autonomie sont utilisées. En oncologie, ces indices universels ont une valeur pronostique.

Parmi eux, on retrouve :

- ✓ L'indice de Karnofsky, KPS (*annexe 3*) : exprimé en pourcentage, il est quantifié de 100 (patient en pleine santé) à 0% (patient décédé) en passant par différents états intermédiaires. Cette échelle permet d'apprécier le degré d'autonomie d'un patient. (23,42)
- ✓ La Performance Status de l'OMS (*annexe 4*) : elle s'étend sur six valeurs, allant de 0 (patient en pleine santé) à 5 (patient décédé). Elle mesure surtout la capacité d'un

patient à réaliser des tâches de la vie quotidienne. L'« échelle de l'OMS » également appelée échelle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) est plus simple que celle de Karnofsky. (23,43)

Ces indices de performance servent à suivre l'évolution de la maladie chez les patients atteints de glioblastome. Ils guident également les oncologues dans leur choix afin de déterminer si l'état du patient permet l'administration d'une chimiothérapie.

Le glioblastome, se manifestant principalement par des troubles cognitifs, une évaluation de ces fonctions est également indispensable. Le MMSE (*annexe 5*) établi par le Groupe de Recherche et d'Évaluation des Outils Cognitifs (GRECO) est un dispositif utilisé pour évaluer les capacités cognitives et mnésiques d'une personne. Le test consiste à réaliser des exercices simples en répondant à une série de trente questions réparties en six catégories : orientation, apprentissage, attention et calcul, mémoire, langage et praxies constructives. Chaque réponse juste entraîne un score de 1 point. Le niveau socioculturel du patient est pris en compte pour l'interprétation du score final. Selon l'HAS (Haute Autorité de Santé), un score final inférieur ou égal à 24 points oriente vers un diagnostic de démence. (44)

### **II.3. Diagnostic**

Dès la suspicion de la maladie, à la suite des examens cliniques et neurologiques, le médecin demandera la réalisation d'une IRM de toute urgence. Quand la tumeur est suspectée, l'IRM devra comporter des séquences T1 avant et après injection de chélates de gadolinium, des séquences T2 ou FLAIR.

En préopératoire, cette imagerie de base pourra être complétée par :

- Une IRM fonctionnelle d'activation ;
- Une IRM de diffusion ;
- Une IRM de perfusion ;
- Une spectroscopie par résonance magnétique.

Actuellement, l'étude des tumeurs cérébrales repose principalement sur la résonance magnétique. Cette imagerie de référence, permettra seulement de suspecter le diagnostic de la maladie. En effet, bien que les progrès de l'IRM aient facilité le diagnostic différentiel, elle ne permet pas encore de se passer du diagnostic histologique.

Pour affirmer le diagnostic, il faut donc faire appel à l'anatomopathologie. (23,45)

#### **II.3.1. Diagnostic par imagerie médicale**

##### **II.3.1.1. Scanner**

Le scanner ou tomodensitométrie (abrégée en TDM) est une technique d'imagerie médicale utilisant des rayonnements ionisants (rayons X). Cet examen radiologique totalement indolore permet d'obtenir des images du corps en coupes fines. Pour faciliter l'interprétation des images, un produit de contraste à base d'iode peut être injecté avant ou pendant l'examen.

Au scanner, le glioblastome se caractérise par une masse hypodense d'aspect hétérogène, entourée d'un œdème péri-lésionnel, de zones de nécrose voire de calcifications ou de zones hémorragiques. (46)

Comme dit précédemment, l'IRM est l'examen d'imagerie le plus utilisé. En plus de ne pas exposer le patient aux rayons X, l'IRM est une technique d'imagerie avec une meilleure résolution et un meilleur contraste qui donne plus de détails anatomiques et topographiques que le scanner (*Figure 7*).

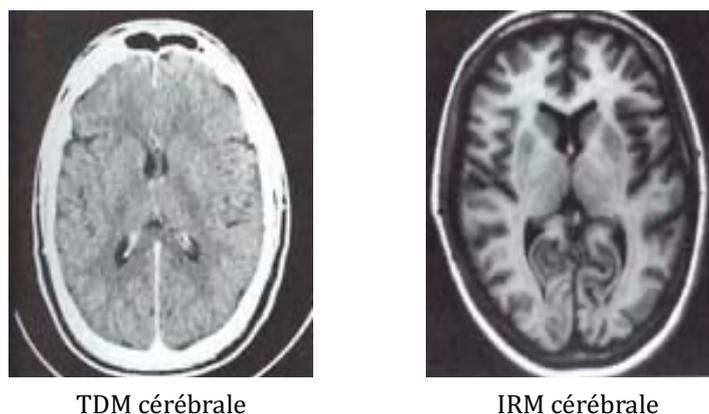


Figure 7 : Comparaison de coupes de tomodensitométrie (TDM) et d'imagerie par résonance magnétique (IRM) d'un cerveau sain (47)

Ainsi, pour le diagnostic de glioblastome, le scanner n'est utilisé qu'en cas de contre-indication à l'IRM ou exceptionnellement en option. (23,45)

### II.3.1.2. Imagerie par résonance magnétique conventionnelle (IRM)

L'IRM est une technique d'imagerie médicale à visée diagnostique qui fournit une image tridimensionnelle d'une grande précision anatomique.

Contrairement au scanner qui utilise les rayons X, l'IRM fait appel à un champ magnétique puissant couplé à des ondes radioélectriques.

Le patient est placé dans un tunnel, sorte d'énorme aimant qui génère un champ magnétique puissant autour duquel on dispose une antenne capable d'émettre une onde radiofréquence et de recevoir une onde électromagnétique. Sous l'influence du champ magnétique puissant, les atomes d'hydrogène composant les molécules d'eau dans notre organisme sont excités par des ondes radio durant une courte durée ; on parle de mise en résonance des atomes d'hydrogène. Lorsqu'on arrête d'exciter ces atomes, ces derniers restituent l'énergie accumulée sous la forme d'un signal qui est ensuite transformé en images 3D par un système informatique. (48)

Pour améliorer la qualité des images, on peut utiliser un produit de contraste appelé sel de gadolinium : DOTAREM® ou GADOVIST® par exemple.

L'IRM est utilisée pour visualiser la colonne vertébrale, les articulations, les tissus mous, l'abdomen mais aussi pour obtenir des images du cerveau ; c'est l'examen de référence à réaliser pour détecter une tumeur cérébrale. Cependant, chez certains patients, la réalisation de cet examen n'est pas possible.

En effet, il existe des contre-indications formelles à l'IRM :

- Pompes à insuline ;
- Valves cardiaques artificielles métalliques ;
- Pacemakers ;
- Filtres caves et certains clips cérébraux ;
- Certaines prothèses, etc.

Dans ce cas, l'impossibilité de réaliser une IRM peut conduire à limiter l'exploration à un examen de TDM sans et avec injection de produit de contraste. (23,45)

Dans le langage radiologique, le temps de répétition (TR) est l'intervalle de temps entre deux excitations tandis que le temps d'écho (TE) correspond à l'intervalle de temps entre l'excitation et le recueil du signal IRM. La séquence IRM représente un ensemble d'impulsions excitatrices dont les paramètres (TR et TE) sont ajustés afin d'obtenir des images ayant un certain contraste (T1 ou T2). (49) L'information diagnostique provient alors des différences d'intensité des signaux émis par le tissu sain et le tissu pathologique.

Ainsi, sur les images pondérées en T1, le GBM apparaît comme une lésion en hyposignal tandis qu'il apparaît comme une lésion en hypersignal sur les séquences pondérées en T2 et T2-FLAIR. Ces plages d'hyposignal en T1 et d'hypersignal en T2 sont les reflets de l'œdème et de l'infiltration tumorale.

Après injection de gadolinium, un rehaussement hétérogène est observé. (Figure 8) (50)

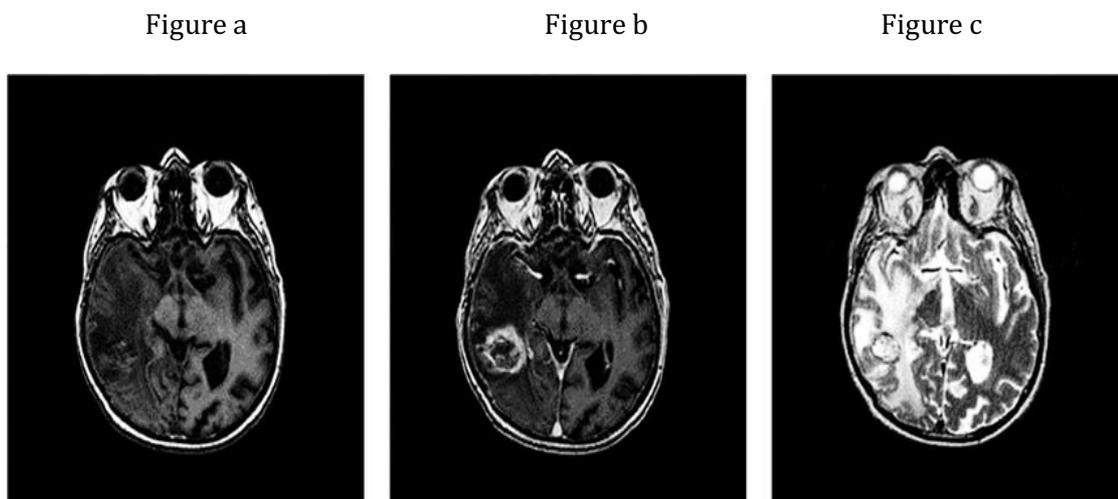


Figure 8 : Aspect d'un GBM en IRM conventionnelle avec respectivement de gauche à droite : séquence T1, T1 avec injection de gadolinium et T2 (50)

Remarque : *La prise de contraste grâce au gadolinium met en évidence la zone active de la lésion (figure b).*

*L'œdème accompagnant le glioblastome apparaît sous la forme d'un signal hyper-intense en T2 (figure c). (51)*

Pour un patient atteint de glioblastome, l'IRM aide aussi à planifier l'intervention chirurgicale car c'est une technique d'imagerie qui permet de localiser de manière précise les lésions.

### **II.3.1.3. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)**

L'IRMf, pondérée en T2, est une technique d'exploration des fonctions cérébrales, non irradiante et indolore. Cette technique d'imagerie cérébrale mesure *in vivo* l'activité des aires du cerveau en détectant les changements locaux de flux sanguin.

Contrairement à l'IRM conventionnelle, l'examen nécessite ici, la participation du sujet. En fait, on donne des consignes variables au patient afin d'étudier l'activité de ses aires cérébrales. Ainsi, en réponse à la réalisation d'une tâche cognitive simple, le cerveau

augmente sa consommation en oxygène. L'activité neuronale entraînant une augmentation du débit sanguin local, favorise l'augmentation de la concentration en oxyhémoglobine et la diminution de la concentration en désoxyhémoglobine. Cette dernière ayant un effet paramagnétique propre, le signal est modifié dans la région du cerveau concernée.

Ce signal magnétique appelé signal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) sera alors généré puis détecté en IRM sous la forme d'une faible hausse du signal en pondération T2. Ce signal BOLD traduit donc l'augmentation d'afflux d'oxygène dans les régions cérébrales activées. L'effet BOLD prend fin lorsque le débit sanguin cérébral revient à son état de base ; on parle d'« undershoot » . (Figure 9) (23,52,53)

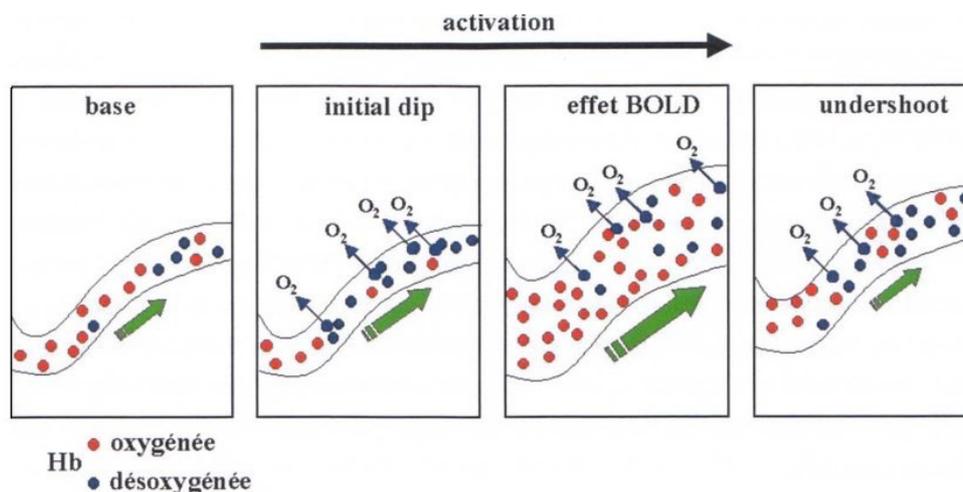


Figure 9 : Signal BOLD: rapport désoxyhémoglobine/oxyhémoglobine (54)

Dans le cas du glioblastome, l'IRMf est utilisée lors du bilan préopératoire afin d'identifier les régions fonctionnelles de la motricité et du langage localisées à proximité de la tumeur.

L'IRM conventionnelle et l'IRM fonctionnelle apportent ainsi des informations sur la taille de la tumeur, sa localisation au sein des structures cérébrales et ses composantes biologiques (nécrose, œdème). (23)

#### II.3.1.4. Imagerie par résonance magnétique de diffusion

L'imagerie de diffusion est le seul outil d'investigation de la connectivité anatomique cérébrale permettant d'étudier les pathologies neurodégénératives ou psychiatriques (Parkinson, Alzheimer). Cette technique d'imagerie participe également au diagnostic dans plusieurs catégories de pathologies cérébrales dont les tumeurs.

L'imagerie par résonance magnétique de diffusion repose sur l'excitation des spins des protons de l'eau dans les tissus. Les spins, sortes de petits aimants, correspondent justement aux protons des atomes d'hydrogène qui composent l'eau. (55)

Dans les tissus, les molécules d'eau diffusent selon les contraintes de l'espace. On distingue trois types de diffusion :

- ✓ La diffusion libre : les molécules d'eau se déplacent dans toutes les directions de l'espace.
- ✓ La diffusion restreinte isotrope : en raison de nombreux obstacles, les molécules d'eau ont un déplacement limité ;

- ✓ La diffusion restreinte anisotrope : les molécules d'eau ne peuvent se déplacer que dans une seule direction car certains tissus structurés constituent des obstacles. (56)

En situation pathologique, le mouvement de ces molécules d'eau peut être modifié. En mettant en évidence les variations de mouvements des molécules d'eau, l'IRM de diffusion permet ainsi de différencier les tissus en fonction du degré de mobilité.

L'indice évalué est le coefficient apparent de diffusion appelé ADC. Cet ADC, exprimé en  $\text{mm}^2/\text{s}$ , est un bon facteur d'évaluation du grade tumoral. En effet, plus la cellularité tumorale est importante, plus l'ADC est bas. Comme le glioblastome est une tumeur à haute composante cellulaire, l'ADC est faible. (23)

### **II.3.1.5. Imagerie par résonance magnétique de perfusion**

Précédemment, nous avons vu que les tumeurs sont caractérisées par le développement de néovaisseaux immatures à partir de la vascularisation existante. L'IRM de perfusion permet justement d'apprécier la néoangiogenèse et la vascularisation tumorale.

Deux modes d'acquisition en IRM de perfusion existent mais on n'en retiendra qu'un seul fréquemment utilisé en pratique : la perfusion par la technique du premier passage (DSC : Dynamic Susceptibility Contrast). Elle permet de suivre le passage d'un bolus de gadolinium. Grâce à ses propriétés magnétiques, le gadolinium injecté par voie intraveineuse traverse la circulation générale puis passe dans les capillaires cérébraux. L'évaluation de la quantité de traceur piégé dans le compartiment intracellulaire et le calcul des valeurs permettent d'analyser la microcirculation.

Le VSCr (Volume Sanguin Cérébral Régional) s'obtient par simple division ; c'est le rapport entre le volume sanguin cérébral régional au niveau de la lésion (VSCrlésion) et le volume sanguin cérébral régional dans la zone saine (VSCrcontrolatéral). Les régions de la lésion présentant une hyper-microvascularisation sont mises en évidence par les variations du ratio VSCr.

Dans le cas d'un glioblastome, les zones les plus actives de la tumeur sont marquées par une augmentation du VSC. Les patients avec le meilleur taux de survie auraient d'ailleurs de faibles VSC. Le ratio VSCr est corrélé à la prolifération microvasculaire et de ce fait au grade tumoral et à la survie globale. (23)

### **II.3.1.6. Spectroscopie par résonance magnétique (SRM)**

La spectroscopie par résonance magnétique exploite les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques. Contrairement à l'IRM qui identifie l'emplacement de la lésion dans le cerveau, la spectroscopie s'intéresse ici, à la composition chimique de la lésion. Cette technique repose sur la connaissance des fréquences de résonance des noyaux d'hydrogène de certains métabolites. Le résultat de cet examen fournit un spectre représenté par un graphique d'intensité de signal en rapport avec sa fréquence. Chaque métabolite possède des caractéristiques biochimiques ainsi qu'une amplitude de signal en rapport avec sa concentration.

Le déplacement chimique, exprimé en ppm (parties par million), correspond à la modification de la fréquence de résonance des protons au sein de molécules lorsque leur environnement électronique est différent. (23,57)

Les molécules ayant des protons observables en Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) sont limitées.

Au niveau cérébral, les métabolites les plus communs sont (*Figure 10*) :

- Le N-acétyl-aspartate (NAA) : c'est une molécule présente dans les neurones sains, à 2,02 ppm. Le NAA diminue en cas de souffrance et de mort neuronale ;
- La créatine/phosphocréatine (Cr) : c'est une molécule reflet du métabolisme énergétique, à 3,02 ppm. Il s'agit d'un marqueur de l'état physiologique du tissu, que l'on utilise comme pic de référence ;
- La choline (Cho) : c'est un marqueur de la synthèse et de la dégradation des membranes cellulaires, à 3,2 ppm. Elle augmente en cas de prolifération cellulaire (tumeurs) ou d'inflammation ;
- Le myo-inositol (mlns) : c'est un sucre retrouvé dans le tissu glial uniquement à 3,5 ppm. Il augmente en cas de prolifération et d'activation gliale ;
- Le complexe Glutamine-Glutamate-GABA (Glx) : c'est un marqueur du pool des neurotransmetteurs intracellulaires. Son intérêt en pratique clinique est limité en raison de l'impossibilité actuelle de séparer les résonances provenant des 3 molécules constituant ce massif.
- Le lactate (Lac) : c'est un marqueur du métabolisme anaérobie qui apparaît sur le spectre sous la forme d'un doublet à 1,35 ppm ;
- Les lipides libres (Lip) : ils constituent une résonance large qui apparaît sur le spectre sous la forme d'un doublet à 1,3 et 0,9 ppm. Leur présence traduit une nécrose cellulaire (tumeurs de haut grade, ischémie).

Dans l'organisme humain, le pic de l'eau à 4,7 ppm masque le signal des autres métabolites. Pour observer les métabolites d'intérêt, il est donc nécessaire de supprimer le signal de l'eau. Différentes techniques permettent de supprimer ce signal mais la séquence CHESS (CHEmical Shift Selective) reste la plus utilisée. Cette méthode consiste à appliquer trois impulsions de 90°, centrées sur la fréquence de résonance de l'eau. (23,58)

Dans le cas d'un patient atteint de glioblastome, une fois le signal de l'eau supprimé, en spectroscopie, on obtient (*Figure 10*) :

- ✓ Un pic bas de N-acétyl-aspartate. Cette diminution du taux de NAA est le reflet de la souffrance neuronale provoquée par l'effet de masse.
- ✓ Une augmentation du pic de choline (Cho). Cette élévation du taux de choline traduit une hausse de la synthèse membranaire avec prolifération cellulaire.
- ✓ Une baisse du pic de créatine/phosphocréatine (Cr).
- ✓ Un pic de lactates et de lipides. Cette élévation du taux de lactates et de lipides sont les témoins d'une nécrose cellulaire.
- ✓ Une décroissance du pic de myo-inositol. (23)

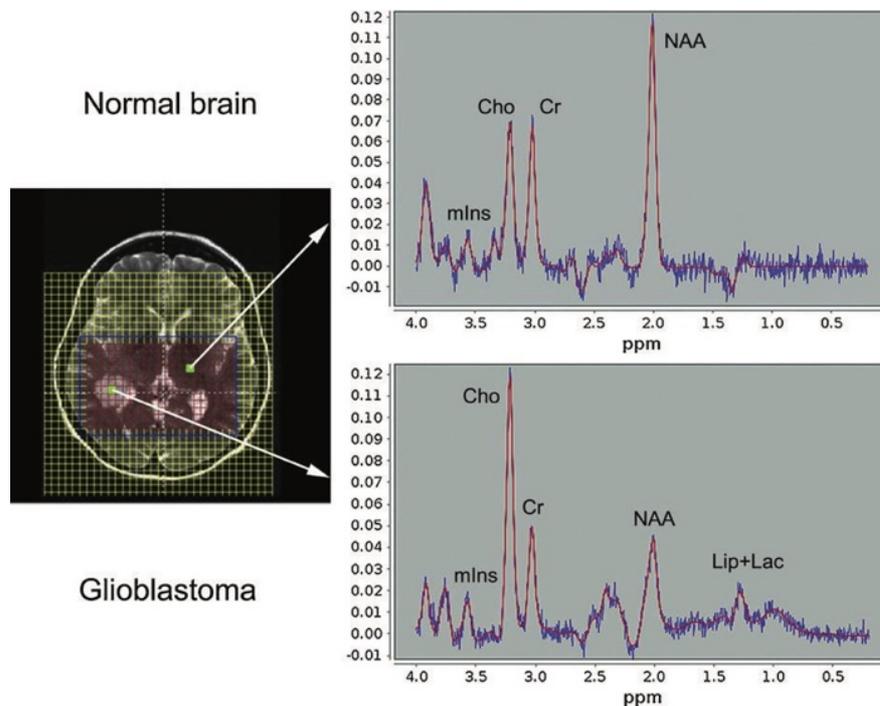


Figure 10 : Spectres comparatifs d'un patient sain et d'un patient atteint de glioblastome (59)

### II.3.1.7. Tomographie par émission de positons (TEP ou PET scan)

Une TEP est une scintigraphie effectuée après injection d'un médicament radiopharmaceutique dont on connaît le comportement et les propriétés biologiques.

Le marqueur le plus utilisé en oncologie est le fluorodésoxyglucose abrégé sous  $^{18}\text{F}$ -FDG (Figure 11). Ce traceur est un dérivé du glucose marqué d'une molécule de fluor-18. La radioactivité de cet atome de fluor « couplé » au glucose permet sa détection par la caméra TEP.

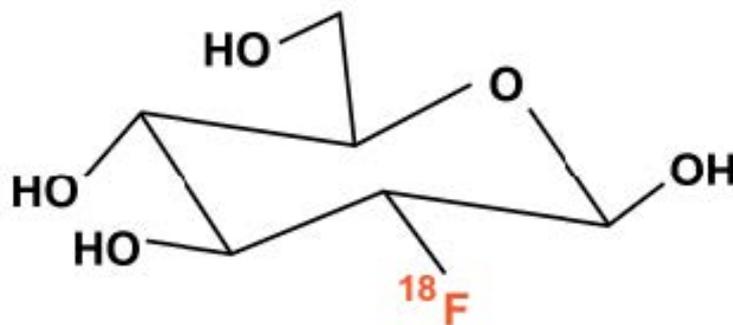


Figure 11 : Molécule de fluorodésoxyglucose: molécule de glucose pour laquelle un groupement hydroxyle OH a été remplacé par un atome de fluor radioactif, le fluor 18 (60)

Pour se multiplier et proliférer, les cellules tumorales ont besoin de beaucoup d'énergie. Les besoins énergétiques des cellules cancéreuses étant beaucoup plus importants que pour les cellules saines, elles captent plus de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Dans les tumeurs, ce métabolisme glucidique est perturbé par l'augmentation importante :

- ✓ De l'activité de l'hexokinase : enzyme de la glycolyse permettant de fournir l'énergie nécessaire à la cellule pour fonctionner ;
- ✓ Du nombre de transporteurs membranaires GLUT-1 : transporteur spécifique permettant au glucose de franchir la membrane et de pénétrer dans la cellule.

Une fois dans la cellule, des hexokinases phosphorylent le  $^{18}\text{F}$ -FDG en fluorodésoxyglucose-6-phosphate ( $^{18}\text{F}$ -FDGP) qui ne peut plus sortir de la cellule. Le fluor 18 émet des positons qui s'annihilent avec des électrons du milieu pour donner naissance à deux photons qui partent dans la même direction mais dans des sens opposés. Par la suite, la caméra TEP détecte ces photons et fournit une image de la concentration en positons c'est-à-dire de la source d'émission.

Ce TEP scan a des limites car la consommation de glucose augmente dans d'autres pathologies comme c'est le cas dans l'AVC par exemple. Ainsi, l'augmentation du signal du  $^{18}\text{F}$ -FDG n'est pas spécifique aux tumeurs ; le  $^{18}\text{F}$ -FDG est un traceur du métabolisme glucidique en général. (23,61)

## **II.3.2. Biopsie et anatomopathologie**

### **II.3.2.1. Biopsie**

Lorsqu'un glioblastome est suspecté à la suite d'imageries, seule la biopsie permet de confirmer le diagnostic. Le diagnostic de certitude consiste à prélever un échantillon de tumeur pour l'analyser. La biopsie s'effectue par un neurochirurgien sous anesthésie locale ou générale et nécessite une hospitalisation de 2 à 5 jours.

Après incision du cuir chevelu, le spécialiste fait un trou appelé trou de trépan dans l'os du crâne du patient. Ensuite, il glisse une aiguille à travers ce petit trou pour atteindre la tumeur. Il en prélève plusieurs échantillons qui sont ensuite envoyés dans un laboratoire d'anatomopathologie pour être analysés (*Figure 12*).

A la fin de l'intervention, le trou de trépan n'est pas rebouché ; il est juste recouvert par le cuir chevelu qui est recousu ou refermé à l'aide d'agrafes par le neurochirurgien. La plaie refermée est protégée par un pansement. Dans les dix jours qui suivent l'intervention, les points ou les agrafes seront retirés.

La biopsie permet d'atteindre la tumeur avec une grande précision sans pour autant faire une grande ouverture de la boîte crânienne. En effet, le trou de trépan fait quelques millimètres à 2 cm de diamètre maximum. (62)

Lorsque la tumeur est difficilement accessible, une biopsie stéréotaxique peut être effectuée. Pour cette intervention, un cadre appelé cadre de stéréotaxie est fixé sur le crâne du patient à l'aide de quatre pointes. Cet examen réalisé sous anesthésie locale est indolore mais très inconfortable pour le patient. Une imagerie est ensuite réalisée.

Au bloc opératoire, le chirurgien contrôle les gestes qu'il effectue grâce aux examens radiologiques et au cadre stéréotaxique. En effet, le cadre fournit les points de référence qui peuvent être identifiés par imagerie. Ces points permettent au neurochirurgien de guider l'aiguille de biopsie avec précision dans la tumeur.

Le prélèvement recueilli par le chirurgien est ensuite envoyé au laboratoire d'anatomopathologie pour être analysé. (63)

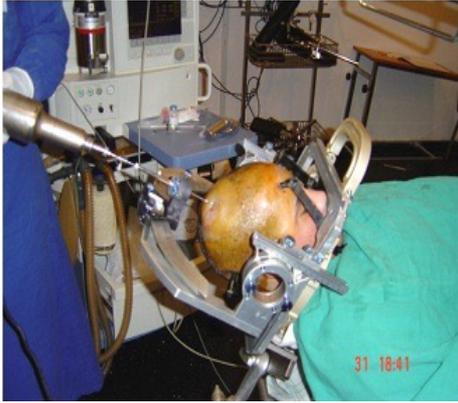


Figure 12 : En condition stéréotaxique : réalisation d'un trou de trépan (à gauche) pour prélever un échantillon tumoral (à droite) chez un patient (64)

### II.3.2.2. Anatomopathologie

L'anatomopathologie est une spécialité médicale qui consiste à rechercher et repérer des anomalies dans les cellules, les tissus et les organes d'un organisme. L'anatomopathologie abrégée par les professionnels de santé en « *anapath* » permet d'établir de manière définitive le diagnostic de cancer. (65)

Cet examen peut être réalisé à deux moments : au moment de la biopsie, avant de commencer les traitements ou juste après l'intervention chirurgicale qui vise à retirer la tumeur. De ce fait, l'échantillon à analyser provient soit d'une biopsie qui a été réalisée à visée diagnostique soit de la pièce opératoire quand il s'agit d'une résection de la tumeur cérébrale. (66)

L'échantillon prélevé est d'abord analysé à l'œil nu puis il est ensuite fixé dans une solution afin d'être examiné au microscope. Au bout d'une dizaine de jours, le médecin dicte un compte-rendu dans lequel sont décrites toutes les caractéristiques de la tumeur : sa nature exacte, sa composition, son degré d'agressivité, etc.

Une fois les échantillons prélevés analysés, les médecins peuvent décider des traitements à mettre en place : chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie.

La plupart du temps, les échantillons sont de bonne taille et de qualité donc le diagnostic par l'anatomopathologiste ne pose aucun problème. Néanmoins, parfois l'échantillonnage est de moins bonne qualité et on obtient alors une dissociation entre les symptômes cliniques, la radiologie et l'anatomopathologie. Dans ce cas, les spécialistes « épuisent » l'échantillon pour recueillir toute l'information. Ainsi, le diagnostic peut être un peu plus long et l'intérêt d'effectuer un nouveau prélèvement se discute en réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). (23)

### III. Prise en charge thérapeutique du glioblastome

#### III.1. Traitement anti-tumoral

La prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de glioblastome est discutée et définie en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Ainsi, pour chaque nouveau cas et à chaque étape du traitement, un neurochirurgien, un (neuro)-oncologue, un oncologue radiothérapeute, un radiologue et un anatomopathologiste se réunissent pour décider d'un plan thérapeutique. (33,67)

##### III.1.1. Choix du traitement

Le traitement du glioblastome peut faire appel à la chirurgie, à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie, diversement combinées. Chaque tumeur est différente. Tous les traitements ne sont donc pas toujours adaptés au patient.

De nombreux facteurs interviennent dans le choix et l'ordre des traitements. En effet, il faut tenir compte de l'examen clinique, de l'âge et de l'état de santé général du patient ainsi que de ses antécédents médicaux et chirurgicaux. (68)

Une classification nommée RPA (Recursive Partitioning Analysis) simplifiée en 2006 par l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (OERTC) permet d'associer les critères classiquement évalués pour le choix thérapeutique (âge, état de santé général du patient, etc.) au résultat du Mini-Mental Status (MMSE) (Figure 13).

Les oncologues se basent sur les classes RPA pour choisir les traitements qui seront proposés au patient. (33)

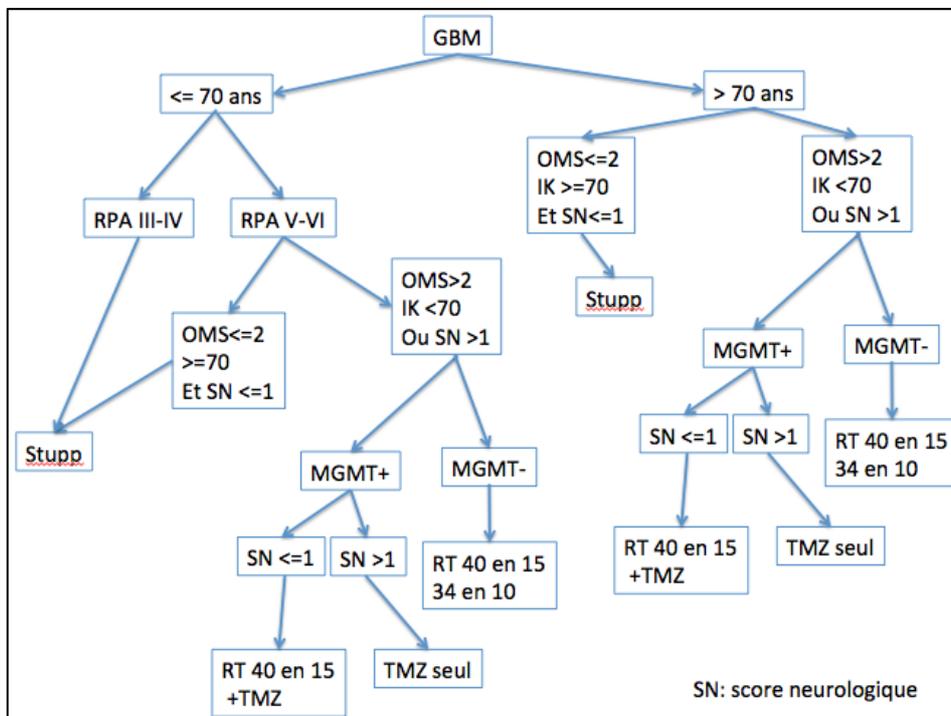


Figure 13 : Proposition de traitement en fonction des classes RPA, du performance status (PS) de l'ECOG, du score neurologique et du statut de méthylation du promoteur de la MGMT (23)

Ensuite, le plan thérapeutique est présenté et discuté avec le patient au cours d'une consultation d'annonce selon la mesure 40 du plan cancer 2003-2007. Le consentement du malade doit toujours être recherché. Lors de cette consultation, le médecin informe le patient sur l'objectif des traitements, leur déroulement, leurs bénéfices et leurs risques. Le malade peut venir accompagné par l'un de ses proches pour l'aider à se sentir moins seul face à la maladie et à ce qu'elle implique.

A l'issue de cette consultation, un Programme Personnalisé de Soins (PPS) est expliqué et remis au patient.

Il s'agit d'un document papier qui reprend :

- ✓ Le plan de traitement (proposition thérapeutique acceptée par le patient) ;
- ✓ Les différents bilans prévus ;
- ✓ Les noms et coordonnées de l'équipe soignante référente et du médecin responsable du traitement ;
- ✓ Les coordonnées des associations de patients.

LE PPS n'est pas figé dans le temps ; il évolue au fur et à mesure en fonction des traitements, de leurs résultats et de la manière dont le patient les supporte. (67)

### III.1.2. Chirurgie

L'approche thérapeutique initiale pour réduire le volume tumoral est la chirurgie. Après présentation et discussion en RCP de neuro-oncologie, les patients présentant un glioblastome doivent bénéficier d'une résection la plus large et la plus précise possible afin de respecter les fonctions neurologiques.

L'exérèse chirurgicale peut être optimisée par des aides techniques comme l'échographie peropératoire isolée ou couplée à la neuronavigation. L'IRM peropératoire peut aussi être pratiquée mais la taille de l'appareil et son coût financier limitent son utilisation. D'autres techniques de repérage existent : la stéréotaxie (déjà évoquée dans le paragraphe précédent) et la neuronavigation. Cette dernière est une bonne alternative puisqu'elle permet de visualiser le cerveau du patient en 3D. (23,33)

La neuronavigation consiste à fusionner les images TDM ou IRM du patient à son cerveau lui-même comme un GPS superpose la route avec les cartes routières. Quelques jours avant l'intervention et grâce à l'imagerie, les neurochirurgiens déterminent la localisation et l'étendue de la tumeur puis ils définissent le trajet qu'ils vont emprunter lors de l'intervention pour l'atteindre tout en préservant les structures d'intérêts (zones saines du cerveau). Ces informations, recueillies dans l'ordinateur situé au bloc opératoire, permettent d'obtenir une image du cerveau en trois dimensions. Lors de l'opération, le chirurgien observe l'écran d'ordinateur pour se guider et visualiser l'emplacement de ses instruments à l'intérieur du cerveau. Cette chirurgie est réalisée sous microscope ; on parle donc de microchirurgie. Grâce à une caméra infrarouge, l'ordinateur accompagne l'opérateur en suivant le point focal du microscope. L'information « en réalité augmentée » est ainsi directement transmise dans les oculaires de l'appareil.

Cette chirurgie assistée par ordinateur présente tout de même des limites. En effet, cette méthode implique que la technique d'acquisition soit extrêmement rigoureuse. De plus, l'imagerie préopératoire informatisée est statique tandis que le cerveau du patient bouge à la suite de la levée de l'effet de masse de la tumeur. Ainsi, au fur et à mesure de l'avancée de l'ablation, la neuronavigation perd en précision.

Pour contrer ce problème, l'IRM est remplacée par l'échographie peropératoire afin de prendre en compte les mouvements du cerveau au cours de la résection (*brain shift*).

La chirurgie guidée par fluorescence utilisant l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) est une autre technique intéressante. Par réactions enzymatiques, l'acide 5-aminolévulinique, précurseur biochimique de l'hème, est métabolisé en porphyrines fluorescentes, en particulier en protoporphyrine IX (PPIX). Dans les cellules cancéreuses, cette voie métabolique perturbée, entraîne une surcharge en protoporphyrine IX (PPIX). Par ailleurs, le tissu du gliome malin synthétise et accumule les porphyrines en réponse à une administration de 5-ALA.

Dans le cas du glioblastome, la solution de 5-ALA est administrée par voie orale 3 heures avant l'anesthésie. La dose recommandée est de 20 mg par kilogramme de masse corporelle. Après excitation à la lumière bleue par un microscope neurochirurgical, la PPIX émet une lumière rouge guidant l'exérèse chirurgicale. La qualité de l'intervention chirurgicale repose sur la disparition de la fluorescence. (23,33,63,69)

Depuis 2007, une spécialité ayant de l'acide 5-aminolévulinique pour principe actif est commercialisée en Europe : le GLIOLAN<sup>®</sup>. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), « GLIOLAN<sup>®</sup> est indiqué chez le patient adulte dans la visualisation des tissus malins au cours du traitement chirurgical du gliome malin (grade III et IV de l'OMS). » (70) GLIOLAN<sup>®</sup> a un service médical rendu modéré. En effet, d'après l'avis de la Commission de la transparence, « les résultats des études cliniques ne montrent pas d'impact de GLIOLAN<sup>®</sup> sur la survie globale des patients atteints de gliomes malins. Par ailleurs, il n'y a pas de données sur l'impact de GLIOLAN<sup>®</sup> sur la qualité de vie. » (70)

Ainsi, l'avantage principal de ce médicament réside dans l'augmentation des possibilités d'exérèse complète des gliomes de hauts grades.

Lorsque la tumeur est proche de régions fonctionnelles, la chirurgie éveillée avec cartographie de stimulation peut être envisagée. Dans ce cas, l'intervention se déroule avec un patient éveillé, placé sous anesthésie locorégionale. Cette technique nécessite la participation active de l'opéré. En effet, pendant l'intervention, des exercices vont se succéder. Les neuropsychologues demandent au patient de bouger, de parler, de compter, etc. Ces exercices en temps réel permettent au chirurgien d'identifier les aires du cerveau liées au langage, à la motricité et à la vision afin de les préserver. Lorsque le patient « bugue », le chirurgien dépose à l'endroit testé une étiquette afin de repérer cette zone à épargner lors de l'exérèse. Ainsi, le spécialiste dresse une cartographie anatomique et fonctionnelle du cerveau lui permettant d'identifier les zones dites éloquentes. Cette chirurgie peut même être pratiquée sous hypnose : c'est le cas au CHU de Tours. (33,71)

Lorsque la chirurgie est inenvisageable, une biopsie est recommandée si l'état du patient le permet. Dans ce cas, il ne s'agit pas d'un traitement mais d'une méthode diagnostique.

Dans les heures qui suivent l'opération, le patient est gardé sous surveillance en salle de réveil. La tête du patient est généralement bandée et un drain est placé au niveau de la zone opérée afin d'évacuer le sang résultant de l'intervention. La rétractation de la peau du crâne peut entraîner un gonflement des yeux et du visage mais ils retrouvent leurs aspects habituels en quelques jours. (72)

Une IRM postopératoire avec et sans injection doit être réalisée dans les 48 heures suivant l'intervention afin d'apprécier le volume résiduel tumoral.

Une IRM trop tardive (après 72 heures) ne permet pas de distinguer une prise de contraste d'origine tumorale d'un état inflammatoire post-opératoire. (33)

L'analyse quantifiée de la portion tumorale prenant le contraste sur l'IRM postopératoire permet d'apprécier le volume tumoral résiduel.

L'exérèse est qualifiée de :

- ✓ Complète ou totale en l'absence de prise de contraste visible sur l'IRM postopératoire ;
- ✓ Subtotale lorsqu'il y a entre 90 et 98% (selon les auteurs) du volume tumoral qui a été réséqué ;
- ✓ Partielle si moins de 90% du volume tumoral a été réséqué ;
- ✓ Supra-totale si l'exérèse est totale ou complète et passe à distance de l'anomalie FLAIR (ou T2). (33)

La qualité de la résection chirurgicale est un facteur pronostic majeur.

Néanmoins, à l'échelle cellulaire, l'exérèse d'un glioblastome n'est jamais complète car ce sont des tumeurs infiltrantes.

### III.1.3. Protocole Stupp

En 2005, une étude publiée par *R. Stupp et al* a modifié la prise en charge thérapeutique des patients atteints de glioblastome. Ces scientifiques ont mené un essai clinique comparant la radiothérapie seule à la combinaison radiothérapie et agent alkylant (témozolomide). (23) Cette étude montre que l'association du témozolomide à la radiothérapie pour les glioblastomes nouvellement diagnostiqués permet un bénéfice de survie significatif avec une toxicité supplémentaire moindre. En effet, la médiane de survie était de 14,6 mois dans le groupe radiothérapie associée au témozolomide contre 12,1 mois dans le groupe radiothérapie seule. (73)

Par ailleurs, le taux de survie à deux ans était de 26,5% dans le premier groupe contre 10,4% dans le second groupe. Un traitement concomitant par radiothérapie et témozolomide a entraîné des effets toxiques hématologiques de grade 3 ou 4 chez 7 % des patients seulement. (73)

Ainsi, le standard thérapeutique est actuellement défini par la résection chirurgicale optimale lorsque cela est possible puis l'association radiothérapie – témozolomide concomitant (phase d'induction) suivi d'un traitement adjuvant par témozolomide pour une durée de 6 mois (phase de consolidation).

La radiothérapie et la chimiothérapie selon le protocole Stupp doivent être débutées 4 à 6 semaines après le geste chirurgical d'exérèse sous réserve que la cicatrisation du scalp soit obtenue. Elles peuvent être débutées plus rapidement (dès 2 semaines) en cas de simple biopsie. L'influence du délai entre la chirurgie et le début de la radiothérapie sur la survie fait l'objet de controverses. Elle serait délétère, ou sans influence, voire bénéfique. (33)

Avant d'initier le traitement, une IRM (de centrage) est réalisée environ 10 jours avant la radiothérapie permettant ainsi d'apprécier le volume tumoral. (23,33,73)

#### III.1.3.1. Radiothérapie

La radiothérapie est une technique de traitement locorégional des cancers. Elle consiste à délivrer localement des rayons ou des radiations ionisantes pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier.

Les rayons émis par l'accélérateur linéaire de particules provoquent la formation de radicaux libres responsables de lésions au niveau de l'ADN. Lorsque ces dégâts sont majeurs ou lorsque les mécanismes de réparation de la cellule sont dépassés ou altérés, cette dernière meurt par apoptose.

Malheureusement, les rayons provoquent des lésions sur toutes les cellules qu'ils touchent, y compris sur les cellules saines. C'est ce qui explique les effets secondaires de la radiothérapie que nous développerons par la suite. (74)

A l'heure actuelle, les deux rayonnements les plus utilisés en radiothérapie externe sont les rayons X de faible énergie ou les photons  $\gamma$  de haute énergie. Pour irradier les tumeurs cérébrales, on utilise les rayons  $\gamma$  qui pénètrent en profondeur. En radiothérapie, la dose de rayons est exprimée en gray (abrégé en Gy) : 1 Gy est une unité de dose absorbée qui correspond à un transfert d'énergie de 1 joule à 1 kg de matière. (25)

Avant les séances de radiothérapie proprement dites, le traitement comprend une séance de stimulation. Lors de cette séance, un examen d'imagerie (IRM ou scanner) délimite la zone à traiter ; on parle de « volume cible ». Pendant ce repérage, la position du patient est soigneusement définie. Du matériel sera utilisé pour assurer l'immobilisation du patient et la reproductibilité des séances : contentions thermoformées, repose-têtes avec appui buccal, mousses polymérisables, cales personnalisées, etc. Ainsi, lors des différentes séances, le patient portera un masque de contention fabriqué sur mesure pour que sa tête ne bouge pas.

Vient ensuite l'étape dosimétrique où les médecins définissent comment doit être délivrée la dose. La distribution de la dose dans les volumes irradiés est alors calculée et optimisée. C'est à ce niveau que les médecins déterminent la trajectoire du faisceau pour traiter la tumeur tout en épargnant les tissus sains. Cette étape aboutit au plan de traitement où sont établies les modalités de délivrance : dose par séance, nombre et fréquence des séances, etc. La radiothérapie à proprement parler peut ensuite débiter. (75)

Concernant les volumes cibles, l'EORTC (Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer) distingue :

- Le GTV (Gross Tumor Volume) : c'est le volume tumoral macroscopique correspondant à la tumeur rehaussée par le produit de contraste et/ou au lit opératoire ;
- Le CTV (Clinical Target Volume) : c'est le volume cible clinique correspondant au GTV auquel est ajoutée une marge pour prendre en compte les éventuelles extensions microscopiques de la maladie. Ainsi,  $CTV = GTV + \text{marge de } 2 \text{ ou } 3 \text{ cm}$ . L'EORTC propose 2 CTV avec une marge à 2 ou 3 cm ; le choix est laissé au radiothérapeute.
- Le PTV (Planning Target Volume) : c'est le volume cible de planification correspondant au CTV auquel est ajouté une marge supplémentaire pour prendre en compte les incertitudes de repositionnement du patient pendant le traitement. Ainsi,  $PTV = CTV + \text{marge de } 3 \text{ à } 5 \text{ mm}$ . Il s'agit du volume utilisé pour l'irradiation. (23,33)

Le bon déroulement d'une radiothérapie requiert un travail d'équipe où radiothérapeutes, radiophysiciens, dosimétristes, manipulateurs, infirmiers et aides-soignants sont sollicités.

La dose standard pour la radiothérapie classique définie par le protocole Stupp est de 60 Gy répartie en trente fractions de 2 Gy par jour, cinq jours par semaine pendant six semaines. En général, les séances sont quotidiennes mais ne sont pas programmées le week-end et les jours fériés. En pratique, la durée quotidienne d'une séance classique est de 10 à 15 minutes mais l'irradiation en elle-même ne dure que quelques minutes. La notion de volume maximal irradiable par organe doit être respectée. Ainsi, le tiers du SNC ne doit pas supporter plus de 60 Gy, les deux tiers de l'encéphale 50 Gy et la totalité du cerveau 45 Gy. (23,33)

### III.1.3.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie utilise principalement des substances chimiques pour traiter les cancers mais aussi certaines maladies auto-immunes. Contrairement à la chirurgie ou à la radiothérapie qui agissent de manière locale, la chimiothérapie est un traitement systémique. Les molécules sont principalement administrées par voie injectable (en intraveineuse) ou par voie orale (*per os*). La durée des traitements est variable et l'association de plusieurs molécules chimiothérapeutiques est souvent requise pour obtenir une meilleure efficacité et/ou limiter les effets indésirables en diminuant les doses.

La chimiothérapie peut être proposée comme premier traitement avant une chirurgie ou une radiothérapie (chimiothérapie néoadjuvante) ou après une chirurgie (chimiothérapie adjuvante). (76,77)

Dans la prise en charge du glioblastome, la chimiothérapie est généralement concomitante à la radiothérapie : on parle donc de radiochimiothérapie ou chimioradiothérapie. L'objectif de la chimiothérapie est alors de potentialiser l'effet de la radiothérapie. Pour atteindre la tumeur cérébrale, les substances doivent traverser la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE). (25)

Actuellement, le traitement de 1<sup>ère</sup> intention des glioblastomes nouvellement diagnostiqués est basé sur le protocole de Stupp (2005), détaillé précédemment.

Le témozolomide (Témodal®) est la molécule de référence utilisée dans ce protocole. C'est un antinéoplasique et plus précisément un agent alkylant de l'ADN utilisé dans la prise en charge des tumeurs cérébrales malignes. Le témozolomide (TMZ) est un dérivé triazène qui est spontanément hydrolysé à pH physiologique en monométhyl triazénoimidazole carboxamide (MTIC) actif. La cytotoxicité du MTIC proviendrait principalement d'une alkylation de la guanine en position O<sup>6</sup> et N<sup>7</sup> (Figure 14). Par la suite, les lésions provoquées sont supposées entraîner une réparation aberrante de l'ADN méthylé. Lorsque les systèmes de réparation de la cellule sont altérés ou dépassés, la réparation de l'ADN méthylé provoque la mort de cette cellule par apoptose. (25,78)

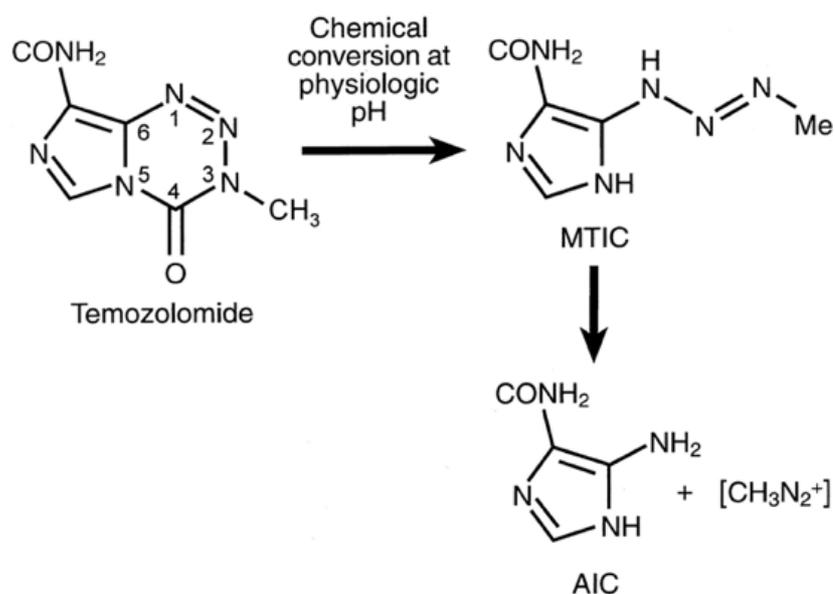


Figure 14 : Mode d'action du témozolomide (25)

D'un point de vue pharmacocinétique, le témozolomide est rapidement absorbé avec des pics de concentration observés dès 20 minutes suivant l'administration orale. Cette molécule faiblement liée aux protéines plasmatiques est peu susceptible d'interagir avec des produits très fortement liés aux protéines.

Des études précliniques suggèrent que le témozolomide traverse rapidement la barrière hématoencéphalique (BHE) et se retrouve dans le liquide céphalorachidien (LCR).

De plus, sa demi-vie de 1,8 heures nécessite une prise journalière. Enfin, cet antinéoplasique est principalement excrété au niveau rénal. (23,79)

Dans le protocole Stupp, le témozolomide est administré à une dose de 75 mg/m<sup>2</sup> chaque jour pendant quarante-deux jours (y compris le week-end), en association à la radiothérapie (60 Gy administrés en 30 fractions). Concernant la prise, les gélules de TEMODAL<sup>®</sup> doivent être avalées entières, à jeun ou à distance des repas (délai de 2 heures minimum), une heure avant chaque séance de radiothérapie. Le témozolomide est également disponible sous forme de poudre pour solution par perfusion. Cette forme, administrée uniquement par voie intraveineuse, est bioéquivalente à la forme gélule.

Quatre semaines après la phase concomitante (radiothérapie + TMZ), le traitement d'entretien commence : le témozolomide est désormais administré en monothérapie, en six cycles de cinq jours toutes les quatre semaines. Pendant la première cure de cette phase, la dose de TEMODAL<sup>®</sup> est de 150 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant cinq jours, suivis de 23 jours sans traitement. S'il y a une bonne tolérance hématologique, cette dose doit être augmentée à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant cinq jours à partir de la deuxième cure. Ces cures sont répétées tous les vingt-huit jours après vérification de la formule sanguine et du bilan hépatique pour une durée de six cycles.

En France, la prescription du témozolomide est réservée aux praticiens hospitaliers spécialisés en cancérologie, en hématologie ou en oncologie médicale. Cette molécule n'est pas disponible en ville ; le patient doit donc venir récupérer son traitement à la pharmacie de l'hôpital. Chez les malades présentant des troubles cognitifs, la surveillance de la prise doit être organisée (infirmière à domicile, entourage, etc.). (23,33,79)

Dans une étude prospective randomisée comparant radiothérapie seule *versus* radiothérapie plus TMZ, le délai sans progression après traitement était significativement supérieur dans le groupe traité par témozolomide. La survie était également significativement plus longue en cas de méthylation du promoteur de MGMT dans le groupe traité par TMZ. Ainsi, à l'heure actuelle, la détermination du statut MGMT est importante lors de la discussion d'une chimiothérapie adjuvante chez un patient donné. Comme décrit précédemment, l'inhibition de MGMT, le plus souvent par méthylation de son promoteur, rend la tumeur plus chimiosensible aux agents alkylants tels que le témozolomide. (80)

Une variante de la chimiothérapie consistant à utiliser des implants imprégnés de carmustine GLIADEL<sup>®</sup>, peut être instaurée après confirmation du diagnostic de glioblastome mais seulement si l'exérèse est complète ou quasi-complète.

La carmustine est une nitroso-urée qui forme des liaisons covalentes avec l'ADN. Après libération, elle diffuse dans les tissus cérébraux environnants et produit un effet antinéoplasique par alkylation de l'ADN et de l'ARN (acide ribonucléique). La libération de carmustine dans la cavité tumorale en concentrations suffisantes entraîne une cytotoxicité efficace. (25,81)

En fonction de la place disponible, le neurochirurgien insère entre un et huit implants sur les berges d'exérèse dans la cavité opératoire. Chaque implant contient 7,7 mg de carmustine, correspondant à une dose de 61,6 mg lorsque les 8 implants sont placés dans la cavité de résection tumorale. Le GLIADEL<sup>®</sup> dispose d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le traitement de première ligne et en cas de récurrence. (82) « En première ligne, une seule étude randomisée de phase III a comparé exérèse + GLIADEL<sup>®</sup> suivi de radiothérapie, *versus* exérèse + placebo suivi de radiothérapie, dans les gliomes de hauts grades, avec une médiane de survie globale significativement augmentée (13,9 mois versus 11,6 mois). » (33) Ces implants peuvent être associés au protocole standard Stupp.

### III.1.4. Médecine de précision

La médecine de précision étroitement liée à la médecine personnalisée vise à proposer au patient un traitement adapté aux caractéristiques moléculaires et génétiques de sa tumeur. Cette médecine ne remplace pas les traitements existants (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie) mais vient compléter l'arsenal thérapeutique disponible. Elle repose sur deux types de traitements : les thérapies ciblées et l'immunothérapie. (83)

#### III.1.4.1. Thérapies ciblées

Contrairement à la chimiothérapie qui cherche à détruire les cellules cancéreuses, les thérapies ciblées visent à inhiber les processus à l'origine de la formation et de la prolifération cellulaire des cancers. Elles cherchent donc à bloquer la croissance ou la propagation de la tumeur.

Les thérapies ciblées sont des inhibiteurs de protéines qui sont défectueuses soit parce que les gènes qui les codent ont subi une mutation soit parce qu'elles sont fabriquées en trop grande quantité.

Ces thérapies peuvent agir à différents niveaux (Figure 15) :

- ✓ Sur les facteurs de croissance (messagers qui transmettent aux cellules les consignes d'avoir à se multiplier) ;
- ✓ Sur leurs récepteurs (activés lorsqu'ils se lient à un facteur de croissance) ;
- ✓ Sur les protéines kinases, les kinases intracellulaires ou encore les facteurs de transcription.

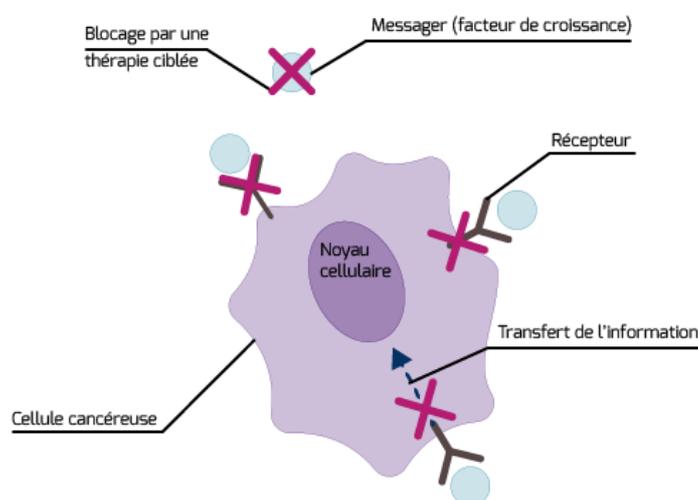


Figure 15 : Les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées (84)

On distingue deux types de thérapies ciblées :

- Des « petites molécules », agissant au niveau intracellulaire, qui sont le plus souvent administrées par voie orale. Ce sont généralement des inhibiteurs de tyrosine kinase (suffixe -tinib) ou des inhibiteurs de voies de signalisation.
- Les anticorps monoclonaux (suffixe -mab) sont de volumineuses protéines qui se fixent sur la partie extracellulaire du récepteur ou sur des antigènes circulants (facteurs de croissance).

L'objectif de cette innovation thérapeutique est donc de bloquer les protéines spécifiques à la surface des cellules tumorales grâce à des anticorps monoclonaux notamment. (84,85)

Néanmoins, pour être efficace, il faut que le patient présente bien la protéine ciblée par l'anticorps au sein de sa tumeur. Pour savoir si la prescription d'une thérapie ciblée est pertinente, une analyse anatomopathologique permettant d'identifier les caractéristiques phénotypiques (molécules de surface, amplifications protéiques, etc.) de la tumeur est alors nécessaire. Cette analyse peut être accompagnée d'un « test compagnon » visant à rechercher d'éventuelles cibles moléculaires pour lesquelles des thérapies ciblées existent déjà. (86) Ainsi, d'après l'HAS, « un test compagnon est un test diagnostique qui permet de déterminer quel sous-groupe de patients est susceptible de bénéficier d'un traitement par une molécule donnée et quel sous-groupe ne l'est pas ». (87)

Dans les glioblastomes, une protéine favorisant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (néoangiogenèse) est fabriquée en excès. Des thérapies ciblées, appelées traitements anti-angiogéniques, ont été développées pour réduire la formation de ces nouveaux vaisseaux sanguins et ralentir la croissance des tumeurs. Une des stratégies consiste à cibler différents facteurs impliqués dans l'angiogénèse, notamment le *Vascular Endothelium Growth Factor* (VEGF), le *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) et le *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF).

Le bévacizumab (AVASTIN®) est un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF. Il se lie au VEGF, facteur clé de l'angiogénèse, inhibant alors la liaison du VEGF à ses récepteurs, retrouvés à la surface des cellules endothéliales. Le bévacizumab bloque la croissance des petits vaisseaux sanguins à l'intérieur de la tumeur, la privant alors d'oxygène et de nutriments nécessaires à sa prolifération et à sa survie. Depuis 2009, cet anticorps bénéficie d'une extension d'AMM par la FDA (Food and Drug Administration). Néanmoins, en raison du manque de preuve directe d'augmentation de la survie et du fait de l'absence de comparaison avec un bras sans bévacizumab, cet anticorps monoclonal n'a pas fait l'objet d'enregistrement par l'EMA (European Medicines Agency). Par conséquent, la prescription de bévacizumab doit être discutée en RCP en tenant compte du rapport bénéfice/risque pour le patient. (25,33,88)

Deux essais de phase III (*Chinot et al., 2014 ; Gilbert et al., 2014*) évaluaient l'effet de l'association du bévacizumab au traitement standard en première ligne après exérèse tumorale ou biopsie d'un glioblastome. Les deux études ont conclu à une augmentation de la survie sans progression (gain de 3 à 4 mois) mais sans modification de la survie globale. (89) Dans ce contexte, le bévacizumab ne doit pas être utilisé en première intention mais peut être indiqué en deuxième ligne de traitement (hors AMM), seul ou en association avec une chimiothérapie anticancéreuse. (33)

Ce traitement peut toutefois être intéressant dans certaines situations (tumeur volumineuse, œdème important) car cet anti-VEGF présente un effet anti-oedémateux. Par ailleurs, cet anticorps monoclonal ne présente pas les complications attribuées à la corticothérapie.

En effet, le bévacicumab est généralement bien toléré. Ses principaux effets indésirables sont : asthénie, perte de poids, hypertension artérielle (30% des cas), thromboses veineuses (10%), hémorragie intratumorale (3%), retard à la cicatrisation, perforations digestives et érythrodysesthésie palmo-plantaire (ou syndrome main-pied). (25,90)

Précédemment, nous avons vu que l'EGFR est fréquemment amplifié dans les glioblastomes donc cibler ce récepteur peut également être intéressant. Le gefitinib (IRESSA®) et l'erlotinib (TARCEVA®) sont justement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) du récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR). Grâce à leur petite taille, après administration par voie orale, ces molécules traversent la BHE.

Les anticorps monoclonaux anti-EGFR ciblent également les récepteurs des facteurs de croissance. Parmi eux, le cétuximab (ERBITUX®) est utilisé seul ou en association à d'autres anticancéreux. (25)

### III.1.4.2. Immunothérapie

Le système immunitaire protège notre organisme de différents agresseurs : bactéries, virus, champignons et cellules cancéreuses. Néanmoins, parfois, par inactivation des lymphocytes T notamment, les cellules tumorales parviennent à déjouer le système immunitaire pour ne pas être reconnues comme cellules étrangères et anormales. Ainsi, les mécanismes de défense du système immunitaires sont incapables de cibler les cellules cancéreuses qui continuent alors de proliférer.

A leur surface, les lymphocytes T expriment une protéine appelée PD-1 (Programmed cell Death-1). Les cellules tumorales inhibent les lymphocytes T en activant la protéine PDL-1 à leur surface. L'interaction PD-1/PDL-1 inactive les lymphocytes T et par conséquent un des mécanismes de défense du système immunitaire contre les cellules tumorales. Ces cellules sont également capables de freiner la réponse immunitaire en activant le récepteur CTLA-4 présent sur la membrane cellulaire des lymphocytes T.

Par ces mécanismes, les cellules tumorales sont capables de croître et de proliférer en échappant aux mécanismes de défense de l'organisme.

Les chercheurs ont alors développé des traitements pour bloquer ces « points de contrôle » : CTLA-4, PD-1 et PDL-1 notamment. Les immunostimulants ou « Inhibiteurs du Checkpoint Immunitaire » (ICI) permettent de réactiver le système immunitaire qui était jusque-là « endormi » par la cellule cancéreuse.

Ainsi, en bloquant la protéine PDL-1 (via un anti-PDL-1) ou le récepteur PD-1 (via un anti PD-1), l'inactivation des lymphocytes T est levée. Les lymphocytes T retrouvent alors leur action anti-tumorale et peuvent s'attaquer aux cellules cancéreuses (*Figure 16*). (91,92)

Dans ce contexte, l'anticorps monoclonal nivolumab potentialise les réponses des lymphocytes T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2 (Programmed death-ligand 1, 2) (93). Par ailleurs, l'anticorps monoclonal, ipilimumab active les lymphocytes T en bloquant spécifiquement le signal inhibiteur du CTLA-4, l'antigène-4 des lymphocytes T cytotoxiques. Enfin, un vaccin thérapeutique appelé Rindopepimut (CDX-110) cible la protéine mutante appelée EGFRvIII, présente dans environ 30% des glioblastomes primaires. Un essai de phase II a montré des résultats encourageants. Cependant, en mars 2016, l'essai de phase III a été interrompu car ce vaccin n'aurait pas augmenté la survie globale. (25)

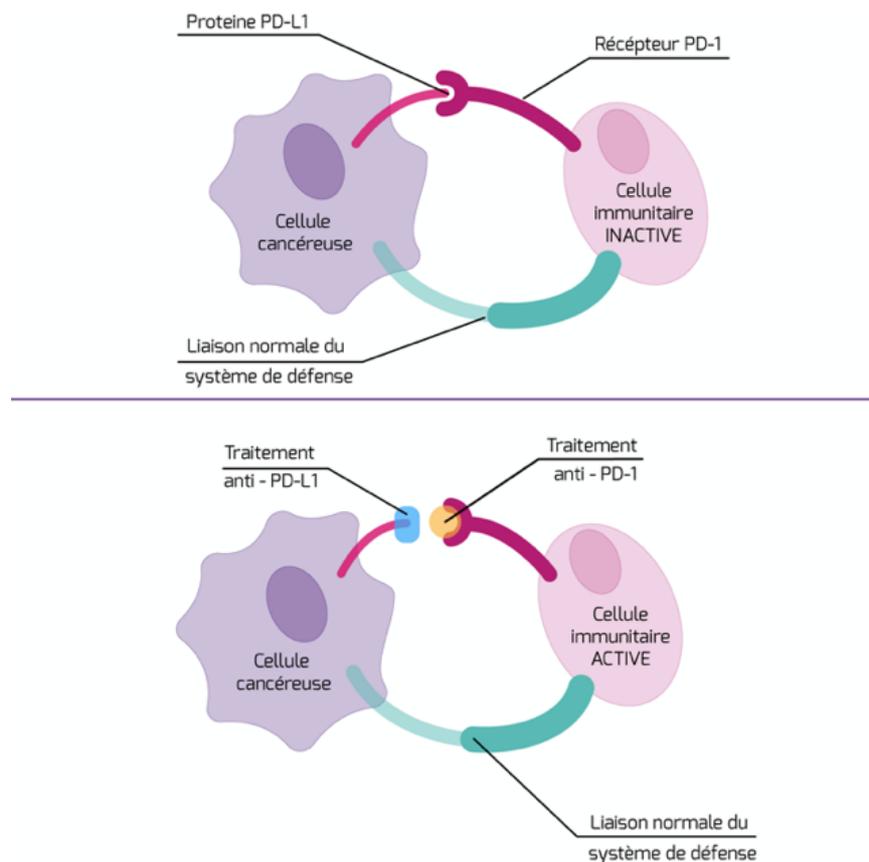


Figure 16 : Immunothérapie : exemple de traitements anti-PD-1 et anti-PDL-1 (94)

### III.1.5. Autres traitements prometteurs

#### III.1.5.1. Virus oncolytiques

Pour améliorer l'efficacité de l'immunothérapie, les chercheurs ont développé une nouvelle stratégie : la virothérapie oncolytique. Cette technique consiste à utiliser des virus modifiés par thérapie génique pour qu'ils s'attaquent aux cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines.

Précédemment, nous avons vu que les cellules cancéreuses échappent parfois au système immunitaire. L'injection de virus oncolytiques modifiés (sous la forme de vaccins) permet de cibler uniquement la cellule cancéreuse. Cette cellule se retrouve alors infectée par le virus et redevient visible par le système immunitaire. Cette innovation aboutit à deux conséquences intéressantes : d'une part, la cellule tumorale meurt car elle est infectée par un virus et d'autre part, elle redevient visible pour le système immunitaire qui pourra ensuite détruire les déchets cellulaires.

Actuellement, les principaux virus utilisés et transformés en laboratoire sont : le virus de l'herpès, le virus de la poliomyélite, le virus de la rougeole et celui de la variole. Les essais sont encourageants et les études menées n'ont montré que peu de toxicité et d'effets indésirables.

Les virus oncolytiques seraient intéressants pour traiter le mélanome, le cancer du poumon, le cancer de l'ovaire et les tumeurs cérébrales dont le glioblastome. Pour l'instant, cette innovation n'en est encore qu'à ses débuts et des essais prometteurs sont en cours pour évaluer l'efficacité de ces traitements. (95)

### III.1.5.2. Champs électriques alternatifs ou NovoTTF-100A

Les TTFs (Tumor-Treating Fields) ou champs électriques alternatifs semblent être très prometteurs dans la prise en charge des patients atteints de glioblastomes nouvellement diagnostiqués. Cette technique consiste à délivrer un courant électrique par l'intermédiaire d'électrodes collées sur le crâne du patient. Ces TTFs interfèrent avec les divisions cellulaires et aboutissent à terme, à la mort cellulaire, freinant ainsi la croissance tumorale. Les courants électriques alternatifs ont également des propriétés anti-invasives et anti-migratoires. (25,96)

Dans au moins deux types tumoraux, des publications ont montré que l'association des ICI anti PD-1 ou PDL-1 aux TTFs augmentait l'efficacité *in vivo* de ces TTF. Il a également été montré que la combinaison des TTF à la radiothérapie inhibait la réparation de l'ADN conduisant à une augmentation de l'efficacité de la radiothérapie. (96)

Une étude de phase III (EF-14) initiée en 2010 a démontré l'effet bénéfique des TTF sur les glioblastomes. Initialement portée sur 695 patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqués, cette étude a été concluante. En effet, la survie sans progression (critère principal de l'étude) était de 6,7 mois dans le groupe TTF + TMZ contre 4 mois seulement dans le groupe TMZ seul. La survie globale (critère secondaire) était de 16 mois dans le groupe TMZ seul *versus* 20,9 mois dans le groupe TTF + TMZ. Les résultats ont montré la même efficacité sur la survie au long terme. Enfin, en termes de tolérance, les deux groupes ne présentaient pas de réelles différences. Seule une irritation légère à modérée (réversible) fut observée chez plus de la moitié des patients traités par TTF + TMZ. En effet, la colle qui sert à fixer les électrodes sur le crâne du patient peut entraîner des irritations et des allergies. (97)

En pratique, le positionnement des électrodes est adapté pour chaque patient en fonction de la localisation de la tumeur. Le traitement par TTFs se fait en ambulatoire au moyen d'une batterie de moins de 2 kg adaptée pour pouvoir être positionnée sur la hanche du patient. Idéalement, ce nouveau dispositif non invasif doit être porté 24h/24 afin d'assurer l'efficacité du traitement. La fréquence optimale dépend du type cellulaire à traiter. Dans le cadre des glioblastomes, elle est de l'ordre de 200 kHz. (98)

Les neurologues espèrent que ce dispositif sera disponible en France prochainement. En juillet 2021, la spécialité OPTUNE<sup>®</sup>, présentée par la société NOVOCURE, a d'ailleurs été adoptée par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. Il s'agit d'un traitement anticancéreux indiqué « en association avec le témozolomide pour le traitement d'entretien, après chirurgie et radiochimiothérapie des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué ». (99)

### III.1.5.3. Ultrasons pulsés

Nous savons que la BHE, du fait de ses vaisseaux peu perméables, est étanche. Cette perméabilité nous protège des maladies mais rend difficile la pénétration des molécules dans le parenchyme cérébral. En effet, seuls 2 à 3% des médicaments présents dans le sang parviennent au cerveau. (100)

En 1962, un chercheur Russe a eu l'idée d'émettre des ultrasons à travers le cerveau afin de rendre les vaisseaux plus perméables. En 2001, ses travaux ont été repris et optimisés par un chercheur canadien afin de rendre la technique de plus en plus fiable. Toutefois, ces

études ne portaient que sur des modèles d'animaux. Chez l'Homme, l'émission d'ultrasons à travers le cerveau est impossible car le crâne humain est trop épais pour permettre leur pénétration dans la boîte crânienne.

L'équipe du Pr Alexandre Carpentier (neurochirurgien à la Pitié Salpêtrière à Paris) s'est tout de même intéressée à cette technique d'ouverture de la BHE par ultrasons. Un premier essai clinique qui portait sur 19 patients a montré l'intérêt d'implanter des émetteurs d'ultrasons à l'intérieur même de l'épaisseur osseuse pour être en contact direct avec les méninges. Cet essai concluant a démontré que les ultrasons, en perméabilisant les vaisseaux de la BHE, permettent de faire rentrer 7 fois mieux les molécules de chimiothérapie dans le cerveau. (100) En pratique, les ultrasons doivent être émis juste avant les cures de chimiothérapie pour permettre l'ouverture de la BHE aux molécules.

Bien que cette technique permette une amélioration de la survie des patients, les chercheurs veulent encore étendre la zone d'ouverture de la BHE pour optimiser les traitements et gagner en survie.

Aux États-Unis, d'autres études sont en cours pour tester et déterminer quelle est la meilleure molécule chimiothérapeutique à associer aux ultrasons pour lutter contre le glioblastome.

Enfin, des essais sont également menés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette technique dans d'autres pathologies comme la maladie d'Alzheimer ou encore la maladie de Charcot (ou SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique). (100,101)

#### **III.1.5.4. Vaccin UCPVax**

En 2009, l'équipe des professeurs oncologues Olivier Adotevi et Christophe Borg a débuté des travaux de recherche afin de développer un vaccin thérapeutique universel. Baptisé « UCPVax », ce vaccin est breveté en 2012. Il ne s'agit non pas d'un vaccin préventif mais thérapeutique qui vise à réactiver les défenses immunitaires du patient pour lutter contre sa propre tumeur (principe d'immunothérapie).

Ce vaccin cible la télomérase (TERT), une enzyme exprimée dans la plupart des cancers qui confère un pouvoir d'immortalité aux cellules tumorales. Dans de nombreuses tumeurs, une mutation du gène du promoteur de la télomérase est observée. Cette mutation augmente l'expression de cette enzyme. En conditions physiologiques, quand les cellules se divisent, les télomères (extrémités du chromosome) se raccourcissent. Or, les cellules tumorales, surexprimant la télomérase, voient leurs télomères se rallonger ce qui confère à ces cellules, des capacités de survie et de prolifération.

Le vaccin UCPVax consiste à injecter des peptides UCPs dérivés de la télomérase, sélectionnés spécifiquement pour stimuler les lymphocytes TCD4, chefs d'orchestre de la réponse anti-cancéreuse. (102)

Un essai clinique débuté en 2016 chez des patients atteints de cancer du poumon métastatique est concluant. En effet, Olivier Adotevi et son équipe viennent de publier les résultats dans la revue de cancérologie, *Journal of Clinical Oncology*. Ces résultats mettent en évidence l'innocuité, la bonne tolérance et l'efficacité du vaccin. De plus, chez la moitié des patients, une amélioration de la survie a été observée.

Comme le glioblastome est la tumeur où le taux de mutation du promoteur de la télomérase est le plus élevé, après avoir travaillé sur le cancer du poumon, les chercheurs s'intéressent maintenant à cette tumeur cérébrale. (103)

L'essai UCPVax-Glio, initié en mai 2020, est toujours en cours au CHU de Besançon, de Bordeaux, au Centre Georges François Leclerc à Dijon et à l'hôpital Saint-Louis à Paris. Pour être inclus dans l'essai, les patients atteints de glioblastome doivent, entre autres, être âgés

de 18 à 75 ans, avec un statut MGMT non méthylé, préalablement traités par radiochimiothérapie standard et sans traitement adjuvant par TMZ seul. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'immunogénicité d'UCPVax chez les patients atteints de glioblastome. La sécurité sera également étudiée (objectif secondaire).

Pour cet essai, deux peptides inclus (UCP2 et UCP4) dans l'UCPVax sont injectés par voie sous-cutanée aux patients aux jours 1, 8, 15, 29, 36 et 43 puis tous les deux mois pendant un an. Après cette phase de vaccination à proprement parlé, s'en suivra une période de suivi pendant 6 mois.

Pour l'instant, les résultats de cet essai sont encourageants et laissent de l'espoir aux chercheurs et aux patients atteints de glioblastome. (104)

### III.1.6. Suivi du traitement

Précédemment, nous avons vu que l'imagerie est primordiale pour confirmer le diagnostic de glioblastome mais elle joue également un rôle très important pour évaluer l'efficacité du protocole Stupp. En effet, des IRM de contrôle précoce sont réalisées 1 mois et 3 mois après la fin du traitement par radiochimiothérapie. Ces IRM de suivi mettent en évidence la diminution de la taille de la prise de contraste (réponse partielle) voire sa disparition (réponse complète). Parfois, malheureusement, la zone rehaussée se majore ce qui traduit une augmentation de la taille de la tumeur et par conséquent une progression de la maladie.

Dans d'autres cas, une réponse atypique qualifiée de pseudo-progression peut s'observer. Ce phénomène correspond à une réponse secondaire après progression radiologique significative initiale qui peut être, soit une augmentation en taille des lésions soit l'apparition d'autres lésions, avant une diminution ultérieure de celles-ci (*Figure 17*). Contrairement à la récurrence, dans ces lésions de pseudo-progression, il n'y a pas de néoangiogénèse. Cette réponse, d'apparition fréquente, s'observe jusqu'à trois mois après la fin de la radiothérapie. En effet, dans 10 à 30 % des cas, l'IRM réalisée au décours de la radiochimiothérapie montre une augmentation des dimensions de la lésion sur les séquences IRM après injection en T1 gadolinium, susceptible de se corriger lors de la poursuite du traitement. (23,105,106)

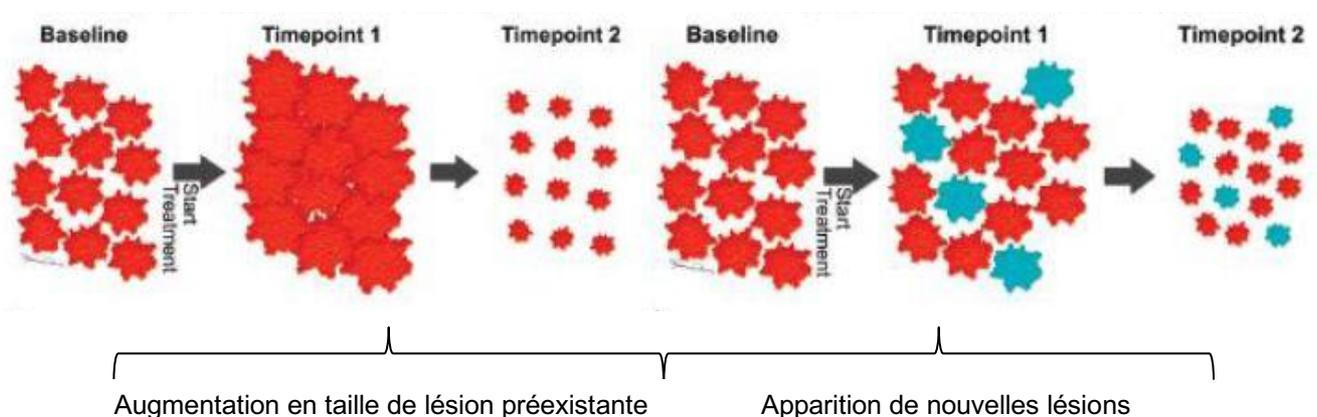


Figure 17 : Pseudo-progression tumorale (107)

Ainsi, la pseudo-progression est une majoration de la prise de contraste à un moment donné qui se régularise par la suite contrairement à la progression à proprement parler.

Depuis 2010, l'évaluation de la réponse aux traitements de 1<sup>ère</sup> intention des tumeurs gliales repose sur les critères RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology). Ces derniers définissent les caractéristiques cliniques et d'imagerie (IRM) de la réponse complète, de la réponse partielle, de la stabilité et de la progression (*annexe 6*). (33)

Par la suite, les contrôles par IRM sont espacés et réalisés tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 4 à 6 mois en fonction de l'évolution.

En effet, plus tardivement, à l'IRM, une prise de contraste arciforme peut être observée. L'imagerie de perfusion et la spectroscopie mettent en évidence, non pas une prolifération vasculaire mais un trouble de la perméabilité du vaisseau. Il ne s'agit donc pas d'une récurrence mais probablement d'une radionécrose c'est-à-dire de remaniements induits par la radiothérapie, plus tardifs que la pseudo-progression. Cette complication de la radiothérapie peut survenir dans les 6 mois voire plusieurs années après l'irradiation. Sur plusieurs contrôles, la lésion peut continuer de grossir puis à un moment donné, l'évolution s'arrête et cette lésion va diminuer d'elle-même.

Au long cours, des modifications de la substance blanche d'origine post-radique liées à la démyélinisation peuvent également s'observer. Ce phénomène, appelé leucopathie post-radique, concerne environ 20 % des patients à 1 an.

Ainsi, l'objectif de ces IRM de suivi est de distinguer ce qui est de la véritable progression de la maladie de ce qui ne l'est pas.

Cependant, les séquences d'IRM ne permettent parfois pas de trancher formellement et dans ce cas, le recours à la médecine nucléaire et plus précisément à l'imagerie métabolique peut être envisagé.

Enfin, au cours du suivi, le radiologue doit avoir pleinement connaissance des traitements du patient. En effet, la prise d'antiangiogène tel que le bévécizumab entraîne sur les IRM de contrôle, une diminution rapide de l'intensité et de l'étendue de la prise de contraste. Ce phénomène survient dans les deux semaines suivant la prise d'agents antiangiogéniques et est, en partie le résultat d'une réduction de la perméabilité vasculaire aux agents de contraste plutôt qu'un véritable effet antitumoral. Ainsi, il est nécessaire de regarder l'évolution de la tumeur sur d'autres séquences car même si les prises de contraste diminuent, la tumeur peut toujours progresser. On parle de pseudo-réponse ; le patient ne répond pas bien au traitement et la tumeur continue de progresser même si l'on voit moins bien la prise de contraste. (108,109)

## **III.2. Traitements symptomatiques**

En plus des traitements anti-cancéreux à proprement parler, des traitements complémentaires sont souvent associés pour soulager les symptômes qui accompagnent la présence de la tumeur.

### **III.2.1. Prise en charge de l'hypertension intracrânienne**

En neuro-oncologie, les corticoïdes sont indiqués chez les patients présentant une augmentation de la pression intracrânienne ou des déficits neurologiques associés à un œdème. L'objectif du traitement par corticoïdes est de réduire l'œdème afin de diminuer la pression intracrânienne.

En bloquant la phospholipase A2, les corticoïdes inhibent la synthèse de l'ensemble des prostaglandines et des leucotriènes (médiateurs de l'inflammation) ; ils ont ainsi des propriétés anti-inflammatoires (Figure 18).

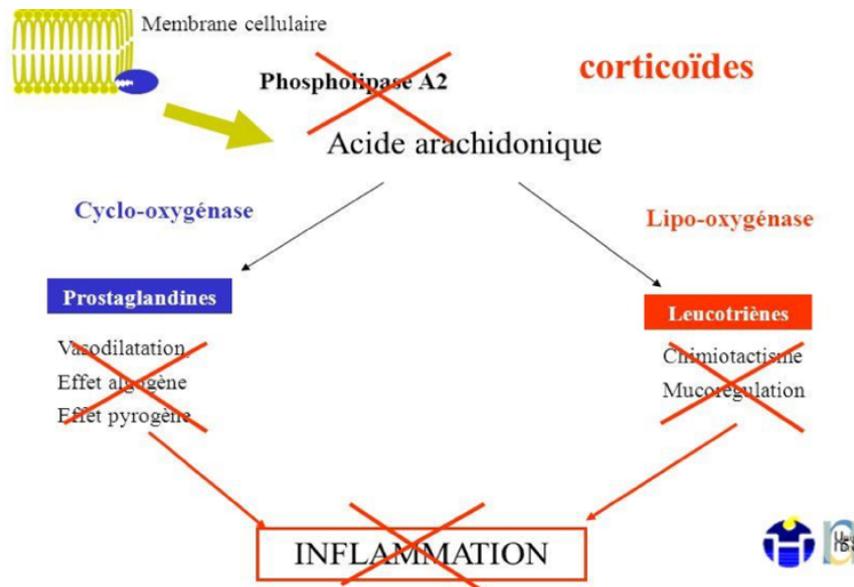


Figure 18 : Action anti-inflammatoire des corticoïdes (110)

En neuro-oncologie, les corticoïdes les plus souvent utilisés sont la dexaméthasone (DECTANCYL<sup>®</sup>) et la méthylprednisolone (MEDROL<sup>®</sup>). Dans le cadre de tumeurs cérébrales, cette dernière est utilisée en préopératoire pendant 2 à 3 jours pour limiter l'œdème. (111)

La dose de corticoïde doit être adaptée aux symptômes de chaque patient et la prise doit se faire le matin lors du pic de cortisol pour prévenir d'éventuelles insomnies provoquées par l'effet stimulant du médicament.

Toute corticothérapie doit être surveillée régulièrement (tension artérielle, poids, glycémie, ionogramme, NFS), tant pour l'efficacité que pour la tolérance. Des mesures hygiéno-diététiques peuvent ainsi être adoptées : régime hyposodé et sans sucres d'absorption rapide, limiter les apports en graisses, pratiquer une activité physique, etc.

Les effets indésirables dépendent de la durée de la corticothérapie, de la posologie ainsi que du terrain du patient.

En fonction de ces paramètres et du corticoïde utilisé, sont retrouvés :

- Des effets minéralocorticoïdes entraînant œdèmes, hypertension artérielle, hypokaliémie ;
- Des effets glucocorticoïdes : syndrome cushingoïde (signes cutanés, amyotrophie, obésité facio-tronculaire), ostéoporose, fonte musculaire ou encore effet diabétogène ;
- Une insuffisance cortico-surrénalienne aiguë en cas d'arrêt brutal d'une corticothérapie au long cours et à forte dose ;
- Des troubles digestifs (gastrites) ;
- Des troubles neuro-psychiatriques (troubles de l'humeur et du comportement, insomnie, etc.) ;
- Des troubles oculaires, infectieux, hématologiques ou encore gynécologiques (dysménorrhées, impuissance). (112)

Même si ces corticoïdes sont nécessaires, la possibilité d'apparition d'effets secondaires métaboliques n'est pas négligeable. Par ailleurs, une décroissance posologique est indispensable pour prévenir le risque éventuel de syndrome de sevrage pouvant apparaître en cas d'arrêt brutal du corticoïde.

Par la suite, nous verrons que les corticoïdes peuvent également être utilisés pour lutter contre les nausées et vomissements chimio-induits.

En cas d'hypertension intracrânienne résistante aux corticoïdes, un diurétique peut être utilisé par voie injectable : le mannitol. Ce glucide éliminé par les glomérules rénaux et non absorbé au niveau des tubules entraîne l'élimination de l'excès de LCR dans le cerveau.

Dans certains cas, pour traiter l'HIC, le recours à la chirurgie peut être nécessaire. La dérivation est une technique chirurgicale qui consiste à implanter un drain à l'intérieur des ventricules pour évacuer le liquide en dehors du cerveau. Le LCR peut soit être évacué à travers le crâne (dérivation externe) soit à travers l'abdomen (dérivation interne). La ventriculocisternostomie peut également être pratiquée. Sous endoscopie, une petite ouverture est créée entre un ventricule et un autre lieu de passage du liquide. Le liquide est évacué et peut alors s'écouler normalement. Contrairement à la dérivation, cette technique ne requiert pas l'utilisation de drain. (113)

Pour lutter contre les céphalées provoquées par l'hypertension intracrânienne, des antalgiques peuvent être utilisés. En fonction de l'intensité des douleurs, différentes molécules appartenant aux trois paliers définis par l'OMS peuvent être utilisées (Figure 19). La prise simultanée d'analgésiques de palier 2 et de palier 3 est contre-indiquée. Dans les formes évoluées, les céphalées sont malheureusement rebelles aux antalgiques, y compris aux morphiniques. (23,25,114)

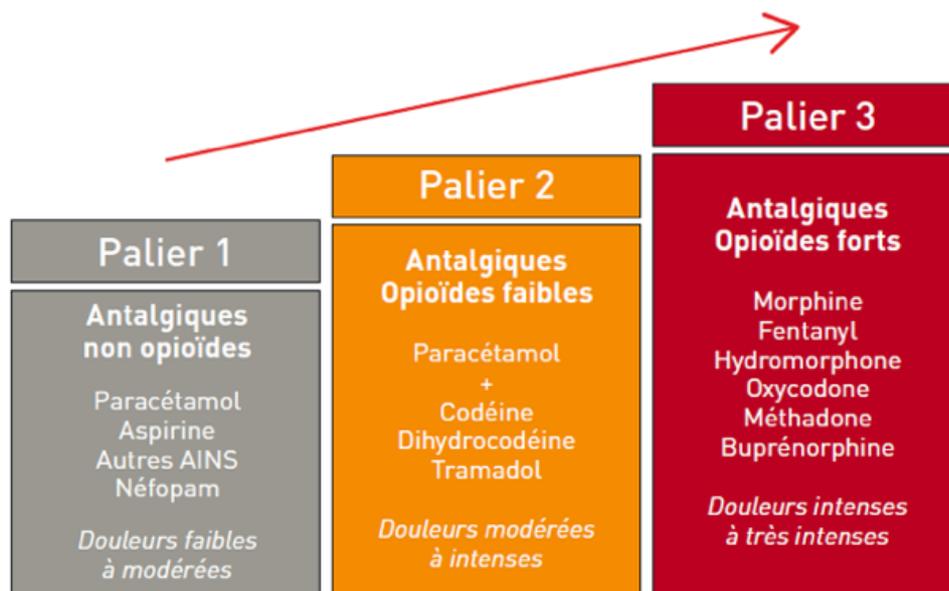


Figure 19 : Classification des antalgiques selon les trois paliers de douleur définis par l'OMS (115)

### III.2.2. Traitements de l'épilepsie

En neuro-oncologie, les anticonvulsivants ne sont pas utilisés en prophylaxie. En effet, ces médicaments ne sont indiqués que chez des patients présentant des crises d'épilepsie avérées. (23)

Dans des études contrôlées, les antiépileptiques de première génération comme la carbamazépine (TEGRETOL<sup>®</sup>), la phénytoïne (DI-HYDAN<sup>®</sup>) et le valproate de sodium (DEPAKINE<sup>®</sup>) ont montré leur efficacité contre un *placebo*.

Dans le cadre de l'épilepsie tumorale, le lévétiracétam (KEPPRA<sup>®</sup>) est l'antiépileptique de nouvelle génération le plus étudié. Il a montré son efficacité puisqu'il réduirait la fréquence des crises de plus de 50 % dans 70 à 90 % des cas. Cet anticonvulsivant est utilisé en première intention en monothérapie.

L'instauration du traitement doit se faire de manière progressive pour atteindre entre 500 mg et 3 g de produit répartis en deux prises quotidiennes.

Si la réponse au traitement par lévétiracétam n'est pas suffisante, il faut envisager un relais par gabapentine, valproate ou encore prégabaline.

En cas d'épilepsie résistante, il faudra même passer à une bithérapie voire une trithérapie. (23,116)

Les anticonvulsivants sont des médicaments à marge thérapeutique étroite ce qui signifie que la dose thérapeutique efficace est proche de la dose toxique. Ainsi, si le traitement doit être interrompu, il est recommandé de l'arrêter de manière progressive. Pour ces patients traités par antiépileptiques, des prises de sang régulières doivent être effectuées afin de vérifier les doses absorbées et de limiter la survenue d'effets indésirables.

Des études ont montré que ces effets sont d'ailleurs plus fréquents chez les patients porteurs de tumeurs cérébrales que dans la population générale. On note que la survenue de troubles neurologiques (sommolence, vertiges, confusion, etc.) est un problème majeur pour ces patients. En effet, l'origine de cette altération cognitive est multifactorielle : la tumeur elle-même, la survenue de crises d'épilepsie, la prise de médicaments antiépileptiques et de traitements anticancéreux.

En plus d'être à marge thérapeutique étroite, beaucoup de ces anticonvulsivants modifient le métabolisme hépatique.

Certains d'entre eux sont des inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital ou encore topiramate. Ils interagissent avec des complexes enzymatiques et accélèrent le métabolisme hépatique pouvant réduire la concentration plasmatique d'autres médicaments. Ainsi, les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques peuvent augmenter le métabolisme des chimiothérapies cancéreuses et donc diminuer leur efficacité.

Le valproate, quant à lui, est un inhibiteur enzymatique. A l'inverse, il peut majorer l'effet de certaines chimiothérapies voire augmenter leur toxicité.

Les anticonvulsivants de nouvelle génération (lévétiracétam, gabapentine, prégabaline) n'interagissent pas avec les complexes enzymatiques donc n'influencent pas l'efficacité et/ou la toxicité de la chimiothérapie ; ils doivent être privilégiés.

L'efficacité thérapeutique et l'absence d'interactions médicamenteuses avec les traitements oncologiques et/ou à visée symptomatique doivent être prises en compte lors du choix de la molécule anticonvulsivante. (23,25,116)

### III.2.3. Prise en charge des troubles psychiques

L'annonce du diagnostic et la mise en place d'un traitement anticancéreux peuvent être source de souffrances psychologiques pour le malade : anxiété, dépression, insomnies ou encore psychoses. Selon la localisation de la tumeur, certains de ces symptômes peuvent être provoqués par la maladie elle-même.

Des troubles anxieux liés à l'appréhension de la maladie et de ses traitements peuvent alors apparaître. En fonction de l'état émotionnel du patient, des benzodiazépines anxiolytiques (alprazolam, bromazépam, oxazépam, etc.) peuvent être indiquées. Certaines benzodiazépines (alprazolam et bromazépam) sont également prescrites dans les NVCI (nausées et vomissements chimio-induits) anticipés. En cas de nausées et/ou vomissements liés à l'appréhension d'une chimiothérapie, ces anxiolytiques peuvent effectivement être administrés chez le patient un à deux jours avant le début de la cure.

En plus de troubles anxieux, le patient peut également souffrir d'insomnies. Afin de favoriser l'endormissement et/ou limiter les réveils nocturnes, des hypnotiques peuvent alors être prescrits : benzodiazépines à visée hypnotique (lormétazépam), apparentés aux benzodiazépines (zopiclone, zolpidem), etc. L'objectif de ces hypnotiques, couramment appelés somnifères, est d'augmenter la durée et d'améliorer la qualité du sommeil du patient.

Le pronostic sombre de la maladie et la perte d'autonomie progressive peuvent abaisser le moral des patients voire entraîner un état dépressif. En fonction de l'intensité de ces troubles, des psychoanaleptiques peuvent alors être prescrits. Parmi ces antidépresseurs, on retrouve :

- Les ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) : fluoxétine (PROZAC<sup>®</sup>), citalopram (SEROPRAM<sup>®</sup>), escitalopram (SEROPLEX<sup>®</sup>), sertraline (ZOLOFT<sup>®</sup>), paroxétine (DEROXAT<sup>®</sup>), etc.
- Les IRSNA (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) : venlafaxine (EFFEXOR<sup>®</sup>), duloxétine (CYMBALTA<sup>®</sup>), milnacipran (IXEL<sup>®</sup>) ;
- Les tricycliques ou imipraminiques : amitriptyline (LAROXYL<sup>®</sup>), clomipramine (ANAFRANIL<sup>®</sup>), etc. (112)

Ces antidépresseurs agissent en modifiant l'équilibre des neurotransmetteurs du cerveau et peuvent favoriser l'apparition d'une confusion. Par leur activité inhibitrice gabaergique, les benzodiazépines et apparentés peuvent déstabiliser l'état mental des patients et entraîner des épisodes confusionnels, eux aussi. Par ailleurs, précédemment, nous avons vu que le glioblastome lui-même mais aussi certains traitements symptomatiques (antalgiques opioïdes, antiépileptiques), peuvent être à l'origine de confusion et/ou de changement d'humeur chez le patient.

L'association de plusieurs de ces molécules potentialise l'effet et accentue alors cette confusion. La simple adaptation posologique et/ou thérapeutique peut suffire à améliorer l'état mental du patient. Par exemple, lorsqu'une personne est sous analgésique opioïde de palier III pour soulager ses douleurs, passer à un palier inférieur ou diminuer la dose d'antalgique peut être une solution efficace pour lever la confusion.

Toutefois, si l'état mental du patient le requiert, un traitement antipsychotique peut être initié. Le neuroleptique de référence utilisé est l'halopéridol (HALDOL<sup>®</sup>) par voie orale ou injectable. Si l'agitation n'est pas suffisamment contrôlée, la prise en charge par un psychiatre et la mise en place d'un traitement neuroleptique plus adapté doivent être envisagées. (23,25)

## IV. Prise en charge officinale

---

### IV.1. Gestion des effets indésirables à l'officine

#### IV.1.1. Les effets secondaires dus à l'irradiation

Bien que les séances de radiothérapie soient totalement indolores, des effets indésirables liés à l'irradiation du cerveau peuvent apparaître. Ces effets secondaires varient selon les patients, en fonction de la localisation de l'irradiation, du nombre de séances et de la dose de rayons délivrée. Les effets peuvent apparaître pendant ou après la radiothérapie (jusqu'à trois mois après).

Les effets secondaires principaux sont :

- ✓ L'asthénie (fatigue) : elle apparaît généralement pendant le traitement ou dans les 6 à 12 semaines qui suivent la fin de la radiothérapie. Une dépression accompagne parfois cette fatigue.
- ✓ L'alopecie (chute des cheveux) dans la région irradiée : elle apparaît au bout de 2 à 3 semaines. En général, les cheveux commencent à repousser dans les 2 à 3 mois suivant la fin du traitement. Cependant, ils peuvent avoir une texture ou une couleur légèrement différente : passer de lisses à frisés ou inversement par exemple. Parfois, la chute de cheveux peut aussi être définitive.
- ✓ Une irritation du cuir chevelu ;
- ✓ Une aggravation temporaire des symptômes préexistants liés au gonflement inflammatoire du cerveau. Cet œdème cérébral apparaît au bout de quelques semaines après le début des rayons. Il peut être à l'origine de céphalées, de nausées et de vomissements. Une perte d'appétit peut aussi être constatée.

Certains de ces effets indésirables peuvent être réduits ou soulagés par des traitements adaptés : antidépresseurs, antalgiques, corticoïdes, etc.

Parfois, la radiothérapie provoque aussi des séquelles à long terme : ralentissement dans l'exécution des mouvements voire apparition de troubles de la concentration et de la mémoire. Chaque semaine, le radiothérapeute reçoit le patient en consultation afin de répondre à ses questions, de surveiller le bon déroulement et la tolérance du traitement. (23,117,118)

#### IV.1.2. Les effets indésirables du témozolomide

Dans la prise en charge du glioblastome, la molécule la plus prescrite en France est le témozolomide. Avec cette chimiothérapie, divers effets indésirables ont été rapportés dont certains (éruption cutanée, diminution du nombre de plaquettes, etc.) nécessitent l'arrêt du traitement.

Pendant la radiochimiothérapie, une surveillance hebdomadaire de la numération de la formule sanguine (NFS) est nécessaire. Lors de la monothérapie (témozolomide seul), le contrôle de la NFS devient mensuel. Avant la mise en route du traitement, une surveillance de la NFS est évidemment requise. Cette surveillance hématologique régulière doit permettre une adaptation de la dose si nécessaire. Le traitement par témozolomide présente non seulement un risque de thrombopénie (plaquettes sanguines <150 G/l) mais aussi un risque faible mais réel d'aplasie grave et prolongée. En bloquant temporairement l'activité de la moelle osseuse, le témozolomide entraîne une diminution de la production des cellules sanguines ; on parle alors d'aplasie médullaire.

Sur la NFS, cette aplasie se traduit par :

- Une diminution du taux d'hémoglobine (anémie) pouvant entraîner, notamment, fatigue et pâleur ;
- Une diminution du nombre de plaquettes (thrombopénie) pouvant entraîner un risque hémorragique ;
- Une diminution du nombre de globules blancs (leucopénie), plus précisément des polynucléaires neutrophiles (neutropénie) ou des lymphocytes (lymphopénie), pouvant entraîner une diminution des défenses immunitaires et par conséquent, un risque infectieux.

Le risque de développer une maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse voire embolie pulmonaire) est également majoré chez les patients atteints de cancers. (23,119–121)

De plus, pendant la phase concomitante sous témozolomide, une antibioprophylaxie orale doit systématiquement être initiée pour prévenir le risque de survenue d'une pneumopathie sévère à *Pneumocystis jirovecii*. Cette infection fongique, favorisée par l'administration de corticoïdes et la présence d'une lymphopénie, peut être prévenue par l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime (BACTRIM<sup>®</sup> faible : 1 cp/jour 7j/7 ou BACTRIM<sup>®</sup> forte : 3 cp/semaine). La prise de cotrimoxazole peut être interrompu pendant la phase adjuvante à moins que le risque reste important (corticothérapie prolongée ou lymphopénie avec GB < 0,5 G/l). Une contre-indication au BACTRIM<sup>®</sup> (toxicité cutanée et/ou hématologique, interactions médicamenteuses, etc.) requiert l'utilisation d'aérosol de pentamidine (PENTACARINAT 300<sup>®</sup> : 1 aérosol/mois) plus coûteux et moins facile à mettre en place. L'utilisation d'atovaquone (WELLVONE<sup>®</sup>) à la place du BACTRIM<sup>®</sup> peut également être envisagée. (122)

Des troubles généraux (céphalées, asthénie), digestifs (anorexie, vomissements, diarrhées, constipations) et cutanéomuqueux (rashes, alopecie) sont très fréquents (plus d'un patient sur dix est concerné) sous TEMODAL<sup>®</sup>. L'alopecie provoquée par le témozolomide peut être totale ou partielle et reste toujours réversible. (23,119,120,123) Son impact psychologique ne doit pas être négligé car il risque d'influencer l'observance du traitement.

L'apparition de lésions cutanées sévères (érythème, prurit, rash) nécessite, dans un premier temps, l'arrêt du BACTRIM<sup>®</sup>. En effet, la réaction d'hypersensibilité au cotrimoxazole est fréquente et nécessite l'interruption du traitement antibioprophylaxique. (122) Si la toxicité cutanée persiste malgré l'interruption du cotrimoxazole, il faut alors interrompre le traitement par témozolomide. La réintroduction du traitement par témozolomide dans un second temps, peut être envisagée sous corticoïdes et antihistaminiques. (23)

Par ailleurs, les enzymes hépatiques doivent être contrôlées avant l'instauration du traitement, pendant et après l'arrêt du traitement. En effet, une toxicité hépatique sous témozolomide peut survenir. Certains anticonvulsivants (lamotrigine, phénobarbital, etc.) utilisés pour traiter les crises d'épilepsie majorent ce risque de toxicité hépatique. (124)

Enfin, des études précliniques menées chez le rat et le lapin ont montré que le témozolomide administré à la dose de 150 mg/m<sup>2</sup>, entraîne des effets tératogènes et/ou toxiques pour le fœtus. Ainsi, le TEMODAL<sup>®</sup> ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Par ailleurs, afin d'éviter toute grossesse, les patientes traitées par témozolomide

doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. En prévision d'une grossesse, il est préférable d'attendre au moins 3 mois entre l'arrêt de l'agent alkylant et la conception.

En l'absence de données sur l'excrétion de cet agent alkylant dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement.

Enfin, compte tenu des effets génotoxiques et de la possibilité d'infertilité irréversible due à la thérapie avec le TMZ, les hommes doivent adopter des mesures contraceptives efficaces et se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant d'initier le traitement, s'ils désirent des enfants. (123,125)

Le résumé des effets indésirables ci-dessus n'est pas exhaustif mais répertorie les manifestations les plus fréquemment observées et documentées sous témozolomide.

#### **IV.1.3. Prescriptions et conseils à l'officine**

Aujourd'hui, le pharmacien d'officine joue un rôle important dans la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de cancer car il connaît le patient en question, son traitement chronique, son mode de vie ainsi que son environnement social et familial. Les malades sont d'ailleurs plus loquaces et ouverts face à des professionnels de santé qu'ils côtoient régulièrement. Par ailleurs, le pharmacien est plus disponible et accessible que l'oncologue avec lequel il est nécessaire de prendre rendez-vous. Grâce à cette proximité, les pharmaciens peuvent favoriser l'observance et surveiller la tolérance du traitement. Ainsi, ces acteurs de santé jouent un rôle central au sein du lien ville-hôpital puisqu'ils échangent et partagent leurs informations avec les professionnels de santé hospitaliers.

Les effets indésirables communs à la plupart des médicaments anticancéreux sont fréquents et prévisibles. Toutefois, des effets indésirables spécifiques peuvent survenir avec une molécule ou une classe de médicaments particulière. Dans les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents sous témozolomide étaient : nausées, vomissements, constipation, anorexie, céphalées, fatigue, convulsions et rash. (79) Le pharmacien d'officine doit être en mesure de rassurer ou d'avertir son patient face à la survenue de ces effets. S'il ne connaît pas tous les médicaments prescrits par les médecins, le pharmacien a néanmoins l'habitude de consulter des ressources médicales fiables afin d'informer son patient.

Chez ces patients atteints de cancer, le rôle du pharmacien est aussi d'insister sur l'importance des modalités de prise des traitements. En effet, certaines molécules doivent être prises à jeun, d'autres au cours des repas ou bien à heures régulières. Ce professionnel de santé doit également sensibiliser son patient sur la nécessité de consulter l'avis de son oncologue avant d'interrompre lui-même un traitement prescrit malgré la survenue d'effets indésirables. Au comptoir, ces désagréments peuvent faire l'objet de conseils et de règles hygiéno-diététiques afin d'améliorer la tolérance du traitement en attendant l'avis du spécialiste. Enfin, le pharmacien d'officine peut avertir son patient sur les risques liés à l'automédication (survenue d'interactions médicamenteuses, diminution de l'efficacité d'un traitement, etc.).

Dans la suite de ce travail, nous présenterons la fréquence d'apparition de certains effets indésirables liés à la prise de témozolomide, de bévacizumab ou encore de thérapies ciblées. Ces fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). (79)

### IV.1.3.1. Toxicité digestive

#### IV.1.3.1.1. Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements sont les effets indésirables les plus fréquents et les plus redoutés des patients qui débutent une chimiothérapie ou une radiothérapie anticancéreuse.

Tous les cytotoxiques n'ont pas le même pouvoir émétisant ; ces effets indésirables peuvent être prévenus et traités par des traitements adaptés. Le témozolomide et le bévacicumab sont deux molécules très émétisantes où les nausées et vomissements sont très fréquents. (79,90) Les anti-EGFR peuvent également entraîner des nausées et/ou vomissements. (126)

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) peuvent être :

- ✓ Anticipés : dans les 24 à 48 heures qui précèdent la chimiothérapie (dus à l'anxiété ou à des expériences antérieures négatives) ;
- ✓ Aigus : dans les 24 premières heures qui suivent la chimiothérapie ;
- ✓ Retardés : au-delà de 24 heures ;
- ✓ Réfractaires : NVCI malgré un traitement *a priori* bien mené.

Les antinéoplasiques stimulent la libération de neuromédiateurs à l'origine du réflexe émétique. Ces neurotransmetteurs excitateurs agissent sur des récepteurs de la dopamine (D2), de la sérotonine (5HT3) et/ou de la substance P (NK1). En oncologie, les molécules utilisées pour lutter contre les nausées et vomissements sont donc des antagonistes plus ou moins sélectifs de ces récepteurs.<sup>1</sup> (127)

Parmi les molécules disponibles à l'officine, on distingue les :

- Antagonistes des récepteurs 5-HT3 (« - SETRON ») : granisétron (KYTRIL®) et ondansétron (ZOPHREN®). Les sétrons agissent sur les NVCI aigus et retardés.
- Antagonistes des récepteurs NK1 (« -PITANT ») : aprépitant (EMEND®). Ce dernier n'agit que sur les NVCI retardés.
- Antagoniste des récepteurs 5-HT3 + antagoniste des récepteurs NK1 : palonosétron + nétupitant (AKYNZEO®).
- Antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2 : métoclopramide (PRIMPERAN®, PROKINYL® LP), métopimazine (VOGALENE®), domperidone (MOTILIUM®), etc.

D'autres classes thérapeutiques peuvent être utilisées pour leurs propriétés antiémétiques. Les benzodiazépines (alprazolam : XANAX®) sont utilisées dans la prise en charge des nausées et vomissements anticipés tandis que les corticoïdes (méthylprednisolone : MEDROL® ou SOLUMEDROL®) préviennent les NVCI retardés.<sup>1</sup> Ces derniers sont également utilisés dans les nausées secondaires à l'hypertension intracrânienne. Par son action anti-dopaminergique D2, l'halopéridol possède aussi un effet antiémétique. En plus de traiter les troubles psychotiques, il peut donc être utilisé pour soulager les nausées et vomissements liés à la radiothérapie. (112,127)

---

<sup>1</sup> POUGET Christelle. Les médicaments du cancer : traitements associés. Faculté de pharmacie Limoges ; 2018

Au comptoir, le professionnel de santé doit être en mesure d'expliquer au patient l'utilité et les modalités de prise de ces antiémétiques. En effet, ces traitements sont, pour certains (ZOPHREN<sup>®</sup>, EMEND<sup>®</sup>, etc.), à débiter en amont de la chimiothérapie, quand le patient est encore à domicile. Ainsi, le pharmacien insiste sur l'importance d'anticiper la survenue de ces nausées et vomissements en respectant la prescription de l'oncologue. Il faut également veiller à ce que le patient comprenne bien la différence entre ces traitements préventifs et ceux destinés à atténuer voire stopper les nausées et/ou vomissements lorsqu'ils ont lieu : métopimazine (VOGALENE<sup>®</sup>), domperidone (MOTILIUM<sup>®</sup>), métoclopramide (PRIMPERAN<sup>®</sup>). Ces derniers doivent être pris de préférence un quart d'heure avant les repas ; une prise après les repas diminue leur absorption ce qui les rend moins efficaces.

A l'officine, les antiémétiques les plus délivrés sont le ZOPHREN<sup>®</sup> et l'EMEND<sup>®</sup> par voie orale. Ces deux spécialités sont des médicaments d'exception qui nécessitent une ordonnance particulière composée de 4 volets. (23,112)

Pour prévenir les NVCI aigus, la dose initiale habituelle de ZOPHREN<sup>®</sup> *per os* est de 8 mg administrés soit en comprimé, en lyophilisat ou en sirop, 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante ou la radiothérapie. Pour prévenir et traiter les NVCI retardés, cette dose de 8 mg peut être administrée toutes les 12 heures sur 2 à 3 jours (pouvant aller jusqu'à 5 jours). Les principaux effets indésirables de l'ondansétron sont : céphalées, vertiges, hypotension, bouffées de chaleurs, réactions d'hypersensibilité, troubles visuels transitoires (cécité transitoire) et constipation. Comme le ZOPHREN<sup>®</sup> est torsadogène (allongement de l'intervalle QT), le pharmacien doit être vigilant lors de la délivrance de cet antiémétique et prendre en compte les interactions éventuelles avec les autres traitements du patient. (128)

Les antagonistes des récepteurs NK1 sont généralement utilisés en association avec les « -sétrons » et les corticoïdes. Pour l'EMEND<sup>®</sup>, les modalités de prise sont différentes de celles du ZOPHREN<sup>®</sup>. En effet, pour l'aprépitant, le traitement s'étend sur 3 jours de la manière suivante :

- J1 : 125 mg, une heure avant le début de la chimiothérapie ;
- J2 et J3 : 80 mg une fois par jour le matin (pendant ou en dehors des repas).

Concernant la tolérance, les principaux effets indésirables rapportés avec l'aprépitant sont : céphalées, constipation, fatigue, anorexie et hoquets. Par ailleurs, l'aprépitant fait l'objet de nombreuses interactions médicamenteuses (IM) car il s'agit d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 lors du traitement. Or, les corticoïdes sont métabolisés par le CYP3A4. De ce fait, lors de la prise d'EMEND<sup>®</sup>, la dose de corticoïdes doit être diminuée. En effet, les inhibiteurs du CYP3A4 bloquent le métabolisme de ces corticoïdes ce qui aboutit à une augmentation de leur concentration plasmatique avec un risque majoré de survenue d'effets indésirables. L'EMEND<sup>®</sup> est également inducteur du CYP2C9 (IM avec warfarine et acénocoumarol) et substrat du CYP3A4 (IM avec inducteurs et inhibiteurs). (112,129,130)

En plus de jouer un rôle essentiel lors de la délivrance de ces médicaments antiémétiques, le pharmacien d'officine peut rappeler quelques règles hygiéno-diététiques afin de soulager le patient souffrant de nausées et vomissements.

Voici quelques conseils simples à aborder au comptoir avec le malade afin de prévenir la survenue de ces troubles :

- ✓ Fragmenter les repas (plusieurs petits repas par jour), bien mastiquer et manger lentement ;

- ✓ Privilégier les aliments froids ou tièdes. Les aliments chauds (diffusion des odeurs), épicés (difficiles à digérer) ou gras (risque d'écoeurement) doivent être évités car ils favorisent les nausées ;
- ✓ Bien s'hydrater en dehors des repas (avant et après), en favorisant les boissons gazeuses ;
- ✓ Ne pas s'allonger directement après les repas ;
- ✓ Limiter voire supprimer sa consommation d'alcool et de tabac.

Le plus important reste de manger ce qui fait envie et plaisir (avec modération bien sûr). (23,131)

#### **IV.1.3.1.2. Perte d'appétit et perte de poids**

Les patients atteints de cancer perdent souvent l'appétit pour diverses raisons : présence de nausées et vomissements qui perturbent l'ingestion normale des aliments, altération du goût (dysgueusie) et de l'odorat (dégoût pour les odeurs fortes), présence de mucites bucco-pharyngées, modification de la sensation de satiété (satiété précoce) ou encore angoisse de la maladie. Ces effets, le plus souvent transitoires, varient selon le traitement et la sensibilité de chacun. Il faut être vigilant car dans certains cas, cette perte d'appétit peut entraîner un amaigrissement important voire une perte de masse musculaire aussi appelée sarcopénie. Chez plus d'un patient sur dix, le témozolomide et le bévacicumab sont d'ailleurs responsables d'anorexie. Fréquemment, ces molécules entraînent aussi une dysgueusie pouvant diminuer l'appétence alimentaire du patient. (79,90,132) Par ailleurs, chez environ 9% des patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR, une anorexie sévère est observée. (126)

Du fait de sa proximité avec le patient, le pharmacien joue là encore un rôle crucial. En effet, lors de la délivrance des médicaments, c'est simple pour le professionnel de santé de s'adresser au patient pour faire un premier bilan de son état nutritionnel de la manière suivante : « Est-ce que vous mangez bien ? », « Avez-vous toujours l'appétit ? » ou encore « Je remarque que vous avez perdu un peu de poids, n'est-ce pas ? ». Ces questions, bien que toutes simples, peuvent permettre de pointer du doigt un problème nutritionnel. En cas de perte de poids ou d'appétit constatée, le pharmacien peut orienter le patient vers son médecin traitant (ou vers l'oncologue) avant que l'alimentation ne se déséquilibre trop. Une réponse adaptée (consultation avec un diététicien, prescription de compléments nutritionnels oraux, etc.) est alors proposée au patient afin de préserver au mieux sa qualité de vie.

En cas de perte d'appétit, le pharmacien peut là aussi prodiguer quelques conseils au patient :

- ✓ Privilégier les aliments à haute densité calorique (bananes, fruits secs, pains) ;
- ✓ Encourager l'enrichissement de l'alimentation (fromage, crème fraîche, beurre, sauce, œuf) ;
- ✓ Fractionner les repas (manger en plus petite quantité, plus souvent) ;
- ✓ Encourager la prise de compléments alimentaires (mais pas n'importe lesquels). En phytothérapie, le fenugrec peut par exemple être proposé pour stimuler l'appétit. (131)

Lorsque la perte de poids est trop importante, les médecins peuvent prescrire des compléments nutritionnels oraux (CNO), en supplément de l'alimentation habituelle. Ces denrées alimentaires, remboursées sur prescription médicale, permettent de répondre aux besoins nutritionnels des patients dénutris en apportant de l'énergie sous forme de protéines, de vitamines et de minéraux. Pour favoriser la reprise de poids, le pharmacien doit laisser au patient le choix des saveurs et des textures : liquides de type lactés ou fruités, soupes, crèmes

desserts, plats mixés ou encore poudres. Le professionnel de santé donne d'abord au patient des échantillons de produits afin qu'il les essaye et qu'il trouve ceux qu'ils préfèrent. Enfin, au moment de la délivrance des CNO, il faut rappeler au patient que ces produits ne remplacent pas les repas mais qu'ils viennent compléter l'alimentation habituelle. Ainsi, ces compléments doivent être pris à volonté, à n'importe quel moment de la journée (et de la nuit), lorsque le patient en a envie. (133)

#### **IV.1.3.1.3. Diarrhée et constipation**

Certaines chimiothérapies, dont le témozolomide et le bévacicumab, entraînent très fréquemment diarrhée et/ou constipation. (79,90) La diarrhée est également un évènement fréquent chez les patients traités par thérapies ciblées et plus spécifiquement par les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR. (126) La constipation, quant à elle, peut aussi être provoquée par les médicaments antiémétiques ou par un manque d'activité physique. Dans les deux cas, une bonne hydratation (au moins 1,5 à 2 litres/jour) est nécessaire. Les diarrhées entraînent une perte d'eau et de sels minéraux : il faut donc boire beaucoup (eau, tisane, thé, eau de riz, bouillon de légumes) pour compenser les pertes. A contrario, en cas de constipation, l'hydratation permet d'améliorer la fréquence des selles et leur ramollissement. Au comptoir, pour des patients cancéreux, il n'est pas rare de retrouver des anti-diarrhéiques (lopéramide, racécadotril, diosmectite) et des laxatifs (macrogol, normacol lavement) sur une même ordonnance. On peut rassurer le patient et lui expliquer que cette co-prescription est logique. En effet, le patient ne doit pas prendre ces médicaments de manière systématique tous les jours ; ils lui sont prescrits en prévention d'éventuels effets indésirables. Ainsi, là encore, il faut bien lui expliquer quels médicaments sont à utiliser et dans quels cas.

Des mesures hygiéno-diététiques peuvent être rappelées pour limiter les diarrhées : éviter de consommer du café, des boissons glacées, des fruits et légumes crus et privilégier une alimentation pauvre en fibres, à base de riz, de pâtes, de bananes, de compotes, de carottes, etc. A l'inverse, les aliments riches en fibres (pruneaux, fruits et légumes frais) sont à privilégier lors de constipations pour accélérer le transit. Pratiquer une activité physique régulière adaptée est également recommandé en cas de constipation. (121,134)

#### **IV.1.3.2. Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne**

##### **IV.1.3.2.1. Maux de bouche**

Certains traitements anticancéreux peuvent provoquer des lésions à l'intérieur de la bouche et le long du tube digestif ; on parle de mucite (inflammation d'une muqueuse) et de stomatite (mucite de la bouche). Chez le patient, ces lésions se manifestent par des rougeurs, douleurs, brûlures ou encore sous la forme d'aphtes. Lorsqu'elles sont trop douloureuses, elles peuvent même amener le patient à ne plus s'alimenter. (135)

Dans les études cliniques, plus d'un patient sur dix souffre de stomatites sous bévacicumab. (90) Le témozolomide, quant à lui, est fréquemment responsable de stomatites. (79)

L'apparition de mucites peut être prévenue par une bonne hygiène bucco-dentaire :

- ✓ Maintenir la bouche humide : effectuer 8 à 10 bains de bouche par jour ;
- ✓ Se graisser la bouche avant de manger (huiles, crème fraîche) ;
- ✓ S'hydrater régulièrement les lèvres (vaseline, beurre de cacao) ;
- ✓ Sucrer des glaçons (l'efficacité a été démontrée en prévention) ;
- ✓ Se brosser les dents après chaque repas avec une brosse à dents extra-souple 7/100 (proscrire les brosses à dents électriques qui sont trop traumatiques) et un dentifrice sans menthol ;

- ✓ Privilégier les aliments moelleux et mixés ;
- ✓ Éviter de consommer certains aliments trop épicés ou acides (citron, vinaigrette) voire ceux favorisant l'apparition des aphtes comme les noix, le gruyère ou encore l'ananas.
- ✓ Arrêter la consommation d'alcool et de tabac.

Actuellement, sur la majorité des ordonnances de patients atteints de cancer, la prescription de flacons de bicarbonate de sodium dosés à 1,4% est retrouvée. Le pharmacien doit sensibiliser le patient sur la nécessité d'effectuer une dizaine de bains de bouche par jour afin de prévenir l'apparition de ces lésions buccales. Effectuer une multitude de bains de bouche par jour est certes contraignant mais c'est important car les mucites peuvent être tellement douloureuses que le patient ne s'alimente plus. A chaque délivrance, il convient de rappeler au patient de faire attention lors de l'ouverture du flacon car l'opercule est très coupant. Par ailleurs, la mention « solution pour perfusion » figurant sur les flacons de bicarbonate de sodium peut être déroutante ; il faut rassurer le patient en lui expliquant que ce n'est pas une erreur de délivrance.

Lorsque les douleurs sont trop importantes, des produits topiques à visée antalgique, anesthésiante et anti-inflammatoire peuvent également être prescrits. (23,136)

#### **IV.1.3.2.2. Xérose**

Les chimiothérapies peuvent assécher la peau ; on parle alors de xérose. La prise de bévacicumab ou de témozolomide entraîne respectivement très fréquemment et fréquemment cette sécheresse cutanée. (79,90) Les anti-EGFR sont également responsables d'une xérose cutanée. (126)

Ce trouble s'observe lorsque la teneur en eau de la couche cornée de l'épiderme devient inférieure à la normale. La déshydratation et la perte de souplesse observées sont provoquées par un manque de corps gras sur la couche supérieure de la peau.

La xérose entraîne une modification de l'aspect de la peau : apparition de rugosités et de squames. La peau est alors comparable à celle d'un crocodile. Par ailleurs, ce phénomène engendre diverses sensations d'inconfort : démangeaisons, tiraillements ou encore rougeurs.

Face à cela, le regard des autres voire tout simplement son propre regard peut devenir difficile à affronter. Grâce à une combinaison de soins dermatoc cosmétiques adaptés, les symptômes de la xérose peuvent être diminués voire soulagés.

Les patients peuvent agir dès le début des traitements, avant même que les premiers symptômes n'apparaissent. Pour respecter le pH de la peau, lors du nettoyage, il est judicieux de préférer des huiles lavantes (sans huiles essentielles), des gels ou des pains dermatologiques sans savon, de type Syndet. Une douche rapide est préférable à un bain prolongé et trop chaud qui fragilise davantage les tissus en les ramollissant. Pour se sécher, il faut tapoter délicatement la peau avec une serviette sans la frictionner pour ne pas l'irriter. Enfin, un émollient, une crème ou un baume doit être appliqué sur le corps sans oublier l'hydratation des lèvres avec un baume réparateur. En période de crise, utiliser des crèmes cicatrisantes et antibactériennes peut être pertinent. (23,137,138)

#### **IV.1.3.2.3. Syndrome main-pied**

L'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) est un effet secondaire de certaines chimiothérapies qui touche la peau de la paume des mains et de la plante des pieds. Cet effet indésirable est fréquent avec le bévacicumab. (23,139)

En effet, certaines molécules fragilisent les petits vaisseaux sanguins situés au niveau des mains et des pieds et provoquent une réaction inflammatoire accompagnée de symptômes : picotements, fourmillements, gonflement de la peau, rougeurs voire douleurs qui

perturbent plus ou moins l'activité quotidienne du patient. En fonction de l'intensité, le syndrome main-pied peut se manifester de différentes manières chez les patients.

On observe 3 stades ou grades :

- ✓ Grade I (*Figure 20*) : érythèmes, engourdissements, œdèmes, dysesthésies sans douleur ni retentissement sur les activités quotidiennes du patient ;



Figure 20 : Grade I du syndrome main-pied (140)

- ✓ Grade II (*Figure 21*) : érythèmes, engourdissements, œdèmes, dysesthésies avec douleurs mais sans retentissement sur les activités de la vie quotidienne (seulement une gêne ressentie) ;



Figure 21 : Grade II du syndrome main-pied (140)

- ✓ Grade III (*Figure 22*) : ulcérations, desquamations, bulles avec douleurs et incapacité pour le patient d'effectuer ses activités quotidiennes. (139,141)



Figure 22 : Grade III du syndrome main-pied (140)

Pour limiter l'apparition de ces symptômes, plusieurs gestes peuvent être adoptés. En prévention, avant de débiter le traitement oncologique, il est préconisé de consulter un podologue et d'hydrater généreusement la peau des mains et des pieds. Par ailleurs, pendant l'administration des molécules de chimiothérapie, porter des moufles et des pantoufles réfrigérantes peut être envisagé. Le froid provoque une vasoconstriction qui réduit le diamètre des vaisseaux sanguins et limite ainsi l'exposition locale au médicament. Enfin, pendant toute la durée du traitement, il faut adopter des mesures préventives : hydrater ses mains et ses pieds plusieurs fois par jour avec des crèmes ou des baumes émollients, se couper les ongles courts, porter des gants lors d'activités manuelles (vaisselle, bricolage, jardinage), éviter les bains et les douches très chaudes ainsi que l'exposition au soleil, la station debout ou la marche prolongée. Pour limiter les traumatismes, il faut privilégier des chaussures confortables, en cuir de préférence et éviter de porter des chaussures synthétiques, trop serrées ou des talons hauts.

Lorsque le symptôme est déclaré, pour soulager les douleurs, des bains de mains et de pieds glacés peuvent être réalisés plusieurs fois par jour. Par ailleurs, il faut continuer d'appliquer généreusement les crèmes émollientes. Au moment du coucher, appliquer le produit hydratant en cataplasme sous des gants, des chaussettes ou simplement du film alimentaire peut renforcer l'effet réparateur. Si le problème s'aggrave, le spécialiste sera contraint de modifier le traitement oncologique : interruption temporaire, diminution des doses, voire changement de molécule. (23,141)

#### **IV.1.3.2.4. Rash acnéiforme et folliculite**

Au cours des traitements, des réactions cutanées ressemblant à de l'acné peuvent se développer au niveau du visage (Figure 23), du cuir chevelu, en haut du dos et/ou sur le torse ; on parle de rash acnéiforme ou de folliculite papulo-pustuleuse. Il s'agit d'un des effets indésirables le moins supporté socialement, à la fois par sa localisation préférentielle sur le visage et par son aspect diffus. (23,142)

Le rash acnéiforme est commun à tous les agents ciblant l'EGFR, que ce soit les anticorps monoclonaux comme le cétuximab ou les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase comme le gefitinib ou l'erlotinib. (126)

Bien que ressemblant à de l'acné, ces éruptions ne doivent pas être confondues avec celle-ci. En effet, dans le rash acnéiforme, les lésions rétentionnelles caractéristiques de l'acné (comédons, microkystes) sont absentes. Des signes fonctionnels tels que brûlures, prurit, irritations voire douleurs sont retrouvés alors que l'acné est le plus souvent indolore. (142)

Il ne faut donc pas utiliser de produits anti-acnéiques, non adaptés à ce type de lésions mais plutôt privilégier un nettoyant doux (sans savon), une crème hydratante, non comédogène et un soin réparateur apaisant. Été comme hiver, appliquer une protection solaire anti-UVB (SPF : Sun Protection Factor 50+) et anti-UVA sur l'ensemble des zones exposées à la lumière du jour, non couvertes par les vêtements, est fortement recommandée. En effet, l'exposition solaire peut exacerber la folliculite papulo-pustuleuse et également conduire à des réactions de photosensibilités sévères.

Quoi qu'il en soit, en cas d'éruptions d'intensité sévère, un avis médical reste indispensable. (23,142,143)



Figure 23 : Rash acnéiforme modéré (à gauche) et sévère (à droite) chez deux patientes sous chimiothérapie anti-EGFR (144)

#### IV.1.3.2.5. Alopécie et perte de poils

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les molécules de chimiothérapie agissent sur les cellules qui prolifèrent rapidement. Toutefois, les cellules cancéreuses ne sont pas les seules dans ce cas. En effet, les cellules du bulbe pileux à l'origine de tous nos poils, se divisent elles aussi beaucoup et rapidement. Ainsi, la chimiothérapie mais aussi la radiothérapie, peuvent entraîner la destruction de ces cellules et provoquer la chute des cheveux et la perte de l'ensemble des poils (dont les cils, sourcils et poils pubiens). Pour les patients traités par témozolomide, cette chute de cheveux est d'ailleurs très fréquente. (79) En fonction de la molécule utilisée, les anti-EGFR entraînent eux aussi une alopécie, de fréquence variable. (126)

Cependant, toutes les molécules de chimiothérapie ne provoquent pas cette chute. La survenue de cet effet dépend également de la dose de médicament délivrée, de la durée du traitement ainsi que d'une certaine « sensibilité individuelle ». Les premiers signes apparaissent généralement entre 2 à 3 semaines après le début du traitement mais parfois aussi dès la première séance. L'importance de la chute dépend des molécules utilisées et des doses administrées.

La perte de cheveux, aussi appelée alopécie, et la perte de poils ont un impact psychologique important pour le patient. Pour certaines femmes, la chute des cheveux mais aussi des cils et sourcils peut être très mal vécue et symboliser la perte de leur féminité. Même si l'alopécie est temporaire et réversible, il ne faut pas négliger la répercussion psychologique de ce phénomène. (23,145)

Pour atténuer l'impact psychologique et gérer convenablement cette situation, il est nécessaire de conseiller le patient et de l'accompagner. Prendre les devants en allant à la rencontre de prothésistes capillaires permet déjà de se préparer à la survenue de cet effet. Ces spécialistes proposent la coupe de cheveux la plus adaptée avant le début du traitement et toute une palette de solutions : prothèses capillaires synthétiques ou naturelles, turbans, franges ... S'ils font l'objet d'une prescription médicale et s'ils sont vendus par un professionnel spécialisé, ces accessoires sont pris en charge par l'Assurance maladie (à des montants variables selon leur nature). (146)

Quoi qu'il en soit, pendant la durée du traitement et jusqu'à la repousse des cheveux, il est préconisé d'utiliser un shampoing très doux la veille des séances et d'attendre au moins 4 à 5 jours avant de relaver ses cheveux. Les cheveux repoussent généralement dans les 3 à

6 mois qui suivent la fin de la chimiothérapie voire plus tôt (2 à 3 mois) après la fin d'une radiothérapie. Ils repoussent à raison d'environ un centimètre par mois. Toutefois, il faut éviter de fragiliser les cheveux et le cuir chevelu même plusieurs mois après les traitements et ainsi proscrire sèche-cheveux, fer à lisser, fer à friser et coloration. (147)

Pour apprivoiser cette nouvelle image de soi, des soins d'esthétique réalisés par une socio-esthéticienne peuvent être proposés aux patient(e)s : maquillage, massage, épilation, soin des ongles et/ou de la peau. Ces soins prodigués à l'hôpital permettent au malade de se détendre et de favoriser l'acceptation des traitements en amoindrissant les effets secondaires. Lors de ces soins esthétiques, des conseils dermo-cosmétiques ainsi que des échantillons de produits sont délivrés au patient.

Face aux nombreuses prescriptions qu'ils ont, les patients cancéreux sont souvent « perdus » avec leurs traitements. Au moment de la dispensation, le rôle du pharmacien peut être valorisé. Un geste simple mais indispensable consiste à écrire sur les boîtes de médicaments la posologie ainsi que l'indication retenue (« nausées », « diarrhée », « constipation », « douleurs », « aphtes », etc.) afin que le patient y voit plus clair dans toutes ses ordonnances. Afin d'améliorer l'observance, le professionnel de santé peut aussi proposer au patient d'acheter un pilulier.

Certains effets indésirables peuvent apparaître en cours de traitement. Généralement, en première intention, le patient s'oriente vers son pharmacien pour obtenir des informations et trouver des solutions. Là encore, le professionnel de santé doit être en mesure de conseiller des produits et des règles d'hygiène adaptées au problème rencontré. Il faut rappeler au patient qu'il ne faut pas utiliser n'importe quel cosmétique et l'importance d'être vigilant face à la composition des produits. Certaines marques, disponibles en pharmacie, proposent justement des produits cosmétiques dédiés aux patients atteints de cancer.

## **IV.2. Mise en place des entretiens pharmaceutiques à l'officine**

### **IV.2.1. Entretiens pharmaceutiques des patients sous anticancéreux oraux**

#### **IV.2.1.1. Contexte et présentation des entretiens pharmaceutiques**

Ces vingt dernières années, la part des traitements anticancéreux par voie orale a considérablement augmenté. En effet, entre 2008 et 2011, la part de la voie orale a augmenté de 13,1% pour les chimiothérapies cytotoxiques. Aujourd'hui, ces médicaments cytotoxiques *per os* représentent d'ailleurs 25% de toutes les chimiothérapies cytotoxiques. La part de la voie orale pour les thérapies ciblées représentent quant à elles 77% de la totalité des traitements présents sur le marché. Les anticancéreux *per os* concernent aussi bien les chimiothérapies cytotoxiques que les thérapies ciblées et l'hormonothérapie. (148)

Pour le patient, la thérapie anticancéreuse par voie orale améliore grandement sa qualité de vie puisqu'au lieu de se déplacer à l'hôpital, il reste à son domicile. Ainsi, il peut organiser son temps comme il le souhaite sans se soucier de la date des prochaines cures de traitements puisqu'elles ne se déroulent plus à l'hôpital. Cette prise par voie orale limite également les trajets hôpital-domicile qui génèrent de la fatigue supplémentaire pour le patient. Par ailleurs, son système veineux est préservé puisque les injections sont remplacées par la prise de comprimés ou de gélules. Le patient gagne alors en qualité de vie et en autonomie. Le développement de la voie orale profite aussi au secteur hospitalier puisque le patient sous thérapie orale libère une place pour un autre patient.

Bien que tout le monde y trouve son compte, de nombreuses problématiques sont apparues : survenue d'effets indésirables au domicile des patients, inobservance, erreurs de dosage, non application des recommandations en cas d'oubli, modulation des horaires de prise, etc. Par ailleurs, la complexité des protocoles, la marge thérapeutique étroite de certaines molécules ou encore les interactions médicamenteuses constituent des freins à une sécurité optimale. (136,148,149)

Ainsi, depuis la convention de 2012, les pharmaciens d'officine peuvent prévenir le risque iatrogène en organisant des entretiens pharmaceutiques dans le cadre de pathologies chroniques. Les entretiens pharmaceutiques rémunérés sont ceux concernant l'asthme, les AVK (antivitamine K), les AOD (anticoagulants oraux directs) et plus récemment, les anticancéreux oraux. Ces entretiens permettent d'assurer une prise en charge personnalisée et optimale du malade. Ils s'organisent sous la forme de rendez-vous confidentiels et gratuits pour le patient (prise en charge par l'assurance maladie). Ces accompagnements personnalisés nécessitent une préparation voire une actualisation des connaissances pour le pharmacien. Le dispositif s'adresse aux patients en initiation de traitement mais aussi à ceux qui sont déjà sous traitement. Dans la suite, nous ne nous intéresserons qu'aux entretiens pharmaceutiques des patients sous anticancéreux oraux. (150)

#### **IV.2.1.2. Modalités d'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux**

Le patient est libre d'accepter ou non l'accompagnement proposé par le professionnel de santé. En cas de participation, le pharmacien doit recueillir le consentement du patient (*annexe 7*). Ce dernier peut choisir le pharmacien (titulaire ou non) qui réalisera l'entretien. A n'importe quel moment, le patient peut changer d'avis et interrompre le dispositif ou bien décider de changer de pharmacien (y compris dans la même officine). Bien qu'ils puissent participer à leur mise en place, les préparateurs en pharmacie ne sont pas autorisés à mener ces entretiens pharmaceutiques.<sup>1</sup>

La première année, le pharmacien réalise :

- ✓ Un entretien initial : recueil des informations générales concernant le patient, évaluation du ressenti du patient face à son traitement, présentation du traitement et de ses modalités de prise ;
- ✓ Deux entretiens thématiques : un entretien « vie quotidienne et effets secondaires » et un entretien « observance ».

La deuxième année, la séquence d'accompagnement s'adapte au type de molécule :

- ✓ Un entretien d'observance pour l'hormonothérapie et les traitements au long cours ;
- ✓ Un entretien sur la « vie quotidienne et les effets indésirables » et un entretien d'observance pour les autres molécules.

Avant le premier rendez-vous, le pharmacien d'officine analyse tous les médicaments pris par le patient afin de déceler d'éventuelles interactions médicamenteuses. A ce moment-là, contacter le(s) prescripteur(s) et l'équipe hospitalière (pharmacien hospitalier, infirmiers, oncologues) peut être pertinent pour les informer de la participation du patient à ce dispositif d'accompagnement. En même temps, cet appel peut aussi permettre au pharmacien de

---

<sup>1</sup> JAMBUT Anne-Catherine. Les entretiens pharmaceutiques. Faculté de pharmacie Limoges ; 2020

recueillir des informations concernant le patient : précisions sur le schéma thérapeutique, échanges sur les risques d'interactions, etc.

En amont, le pharmacien peut aussi lire et imprimer la fiche de suivi qui sert de fil conducteur, de trame d'échanges avec le patient. Lorsqu'elles existent, imprimer les fiches médicaments et préparer un plan de prise au patient peut être intéressant.

Enfin, à l'issue de chaque entretien, le professionnel de santé réalise une brève synthèse de la séance ; il peut imprimer la fiche « Entretien de conclusions » disponible en annexe 8 et sur Ameli.fr. (151)

### **IV.2.1.3. Déroulement des entretiens pharmaceutiques**

#### **IV.2.1.3.1. Entretien initial**

Lors de ce premier entretien, le pharmacien recueille un certain nombre d'informations concernant le patient : le nom du ou des traitements anticancéreux oraux prescrits, les autres traitements médicamenteux au long cours, les habitudes de vie (alimentation, alcool, tabac, voyages, activité physique...), les allergies, etc.

Grâce à certaines questions ouvertes, le professionnel de santé évalue l'appropriation du traitement par anticancéreux oral ainsi que l'observance :

- ✓ « Comment percevez-vous votre traitement ? » : la compréhension/connaissance du patient face à son traitement est ainsi évaluée ;
- ✓ « Quel est votre ressenti par rapport à sa voie d'administration ? » : certains patients préfèrent aller à l'hôpital car ils se sentent plus entourés et mieux encadrés qu'à la maison où ils sont isolés ;
- ✓ « Connaissez-vous l'importance de l'observance ? » : cette question est capitale pour juger de la réussite de la thérapie orale car l'efficacité de celle-ci dépend grandement de sa bonne observance ;
- ✓ « Connaissez-vous l'importance de la surveillance de ces traitements ? ». (136)

Lors de cet échange, le pharmacien rappelle au patient que l'automédication n'est pas recommandée, compte tenu des interactions médicamenteuses potentielles. Ainsi, qu'il soit soumis à prescription ou non, la prise d'un nouveau médicament doit être discutée entre le patient et le professionnel de santé (pharmacien ou médecin). Par ailleurs, le pharmacien doit informer le patient des contre-indications, qu'elles soient alimentaires, vaccinales ou médicamenteuses.

Enfin, ce rendez-vous permet également de discuter de certaines modalités :

- Schéma thérapeutique : après avoir contacté le service d'oncologie pour avoir des précisions sur le/les traitements, le pharmacien remet au patient un plan de posologie avec si nécessaire les différents cycles, les moments de prise et d'arrêt des traitements.
- Règles de prise et de conservation : toujours se laver les mains après avoir touché les médicaments, ne pas ouvrir les gélules, ne pas écraser, mâcher, sucer ou couper les comprimés, conserver ces traitements dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et de l'humidité et hors de portée des enfants.
- Conduite à tenir en cas d'oubli ou de surdosage de médicaments : la conduite à tenir est dépendante de chaque molécule. (136,151,152)

#### **IV.2.1.3.2. Entretien thématique : « vie quotidienne et gestion des effets indésirables »**

Lors de ce second entretien, il convient d'évoquer avec le patient les difficultés qu'il peut rencontrer au quotidien avec son traitement. C'est l'occasion de savoir si le malade a besoin d'aide dans sa vie quotidienne et/ou d'un soutien psychologique.

Le pharmacien profite de cet entretien pour rappeler les règles générales liées à la prise d'anticancéreux :

- ✓ Boire au moins 2 litres d'eau par jour ;
- ✓ Ne pas s'exposer au soleil ;
- ✓ Limiter sa consommation d'alcool et de tabac ;
- ✓ Faire attention aux interactions médicamenteuses ;
- ✓ Ne pas s'automédiquer.

Pendant les traitements, il est important de conserver un poids stable. En effet, le pharmacien doit rappeler au patient que toute variation importante de poids doit être signalée car elle peut nécessiter d'adapter la dose de la thérapie anticancéreuse.

La question de la douleur doit aussi être abordée. En effet, la douleur n'est pas chose rare chez les patients atteints de cancer. Pour la quantifier et la caractériser, des outils d'évaluation existent : échelles d'auto-évaluation (EVA, EN, EVS, etc.) et échelles d'hétéro-évaluation (NFCS, DAN, FLACC, etc.). Ces échelles permettent d'évaluer l'intensité de la douleur, la localiser, et aider à trouver des mots pour la décrire. (153)

La prescription de dérivés morphiniques est donc fréquente chez les patients cancéreux. Déramatiser leur présence et expliquer au patient leur intérêt est important. C'est aussi le moment propice pour rappeler au patient le plan de prise de ces médicaments en insistant sur l'importance d'alterner des produits à libération prolongée, dits LP (dose de « fond ») et d'autres à libération immédiate, LI (dose dite de « crise » pour contrer le pic de douleur).

L'entretien vise également à sensibiliser les patients sur la survenue d'effets indésirables car ils augmentent le risque de non-adhésion au traitement. En attendant d'avoir une réponse adaptée par l'équipe soignante (diminution de dose, arrêt temporaire du traitement, etc.), le pharmacien peut apporter des conseils pour lutter contre les symptômes des effets indésirables (détaillés en partie IV.1.3.).

Pour s'aider, les professionnels de santé peuvent s'appuyer sur les fiches médicaments publiées par l'INCa concernant la prévention, le suivi et la gestion des effets indésirables de certains médicaments anticancéreux.

Quoiqu'il en soit, en cas de survenue d'un nouvel effet indésirable, il faut le déclarer auprès du Centre Régional de Pharmaco-Vigilance (CRPV) de compétence géographique. Le signalement peut être fait par un professionnel de santé ou directement par le patient lui-même. (136,151,152)

#### **IV.2.1.3.3. Entretien thématique : « observance »**

Précédemment, nous avons vu que l'observance des patients traités par thérapie orale est particulièrement importante. Pour apprécier l'observance d'un traitement médicamenteux, le questionnaire de Girerd a justement été mis en place (*Figure 24*). Il est composé de six questions fermées auxquelles le patient répond simplement par « oui » ou par « non ». Chaque réponse négative vaut un point. (154)

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42*

#### Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- **Si votre patient répond non à toutes les questions,**  
il est considéré comme un bon observant.
- **Si votre patient répond oui une ou deux fois,**  
il est considéré comme non observant mineur.
- **Si votre patient répond oui trois fois ou plus,**  
il est considéré comme non observant.

Figure 24 : Questionnaire de Girerd (155)

Les éléments mis en évidence lors des rendez-vous précédents (effets indésirables, compréhension, ressenti du patient, etc.) permettent d'apprécier au mieux l'observance et d'avoir une vision plus globale des difficultés rencontrées par le malade. Ainsi, le pharmacien est en mesure de proposer des solutions afin d'améliorer l'observance du traitement par le patient : mise en place d'alarmes à l'heure de prise des médicaments, acquisition d'un pilulier par le patient, etc. (136)

### IV.2.2. Mise en situation : proposition et réalisation d'un entretien pharmaceutique en pratique

#### IV.2.2.1. Contexte

Dans cette partie, nous allons étudier un cas clinique : un homme âgé de 61 ans, Monsieur C. Ancien travailleur du bois, Monsieur C. a été traité pour un cancer des sinus en 1999. Cet adénocarcinome a malheureusement récidivé en 2011 et 2018.

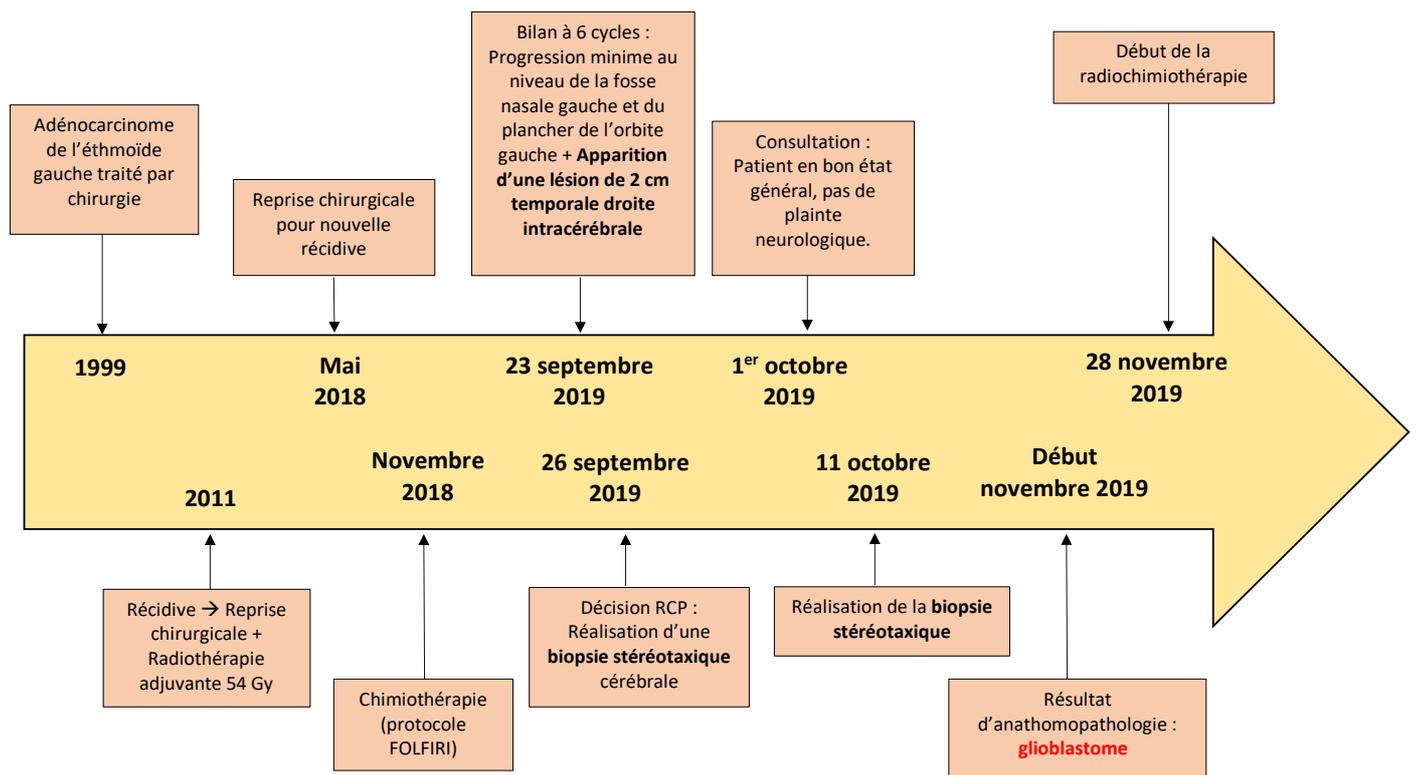
Lors d'un contrôle IRM réalisé en septembre 2019, une lésion temporale droite intracérébrale est observée. Le diagnostic de glioblastome est posé début novembre 2019.

Dans le cadre de la prise en charge du glioblastome, après avoir subi une résection chirurgicale, Monsieur C. suit le protocole Stupp. En vue de son traitement (témozolomide *per os*), ce patient est éligible au dispositif d'accompagnement.

Dans ce contexte, au comptoir, lorsque je lui délivre ses médicaments, j'informe Monsieur C. sur l'existence de ces entretiens pharmaceutiques et de la possibilité pour lui d'y adhérer. Il accepte directement ma proposition avec enthousiasme. Je lui remets donc le bulletin d'adhésion (*annexe 7*) que nous remplissons et signons ensemble. Je donne un exemplaire à Monsieur C. et je conserve l'autre. En parallèle du remplissage du bulletin d'adhésion, je facture l'acte et démarre ainsi la prise en charge économique de mon patient. Nous fixons un premier rendez-vous dans 4 semaines afin de réaliser l'entretien initial. Ce délai me permet d'appeler le CHU de Tours où Monsieur C. est suivi afin de recueillir des informations concernant son traitement et d'informer le personnel hospitalier de son adhésion au dispositif d'accompagnement.

#### IV.2.2.2. Synthèse des informations recueillies au préalable

Grâce aux documents et informations fournis par le CHU de Tours, je parviens à en connaître un peu plus sur Monsieur C. Afin de mieux organiser et synthétiser les informations recueillies, je réalise une frise chronologique pour retracer l'histoire de la maladie de mon patient (*Figure 25*).



Remarque : Le protocole FOLFIRI correspond à l'association concomitante de 3 molécules :

- L'acide folinique (antagoniste biochimique des agents antifoliques) ;
- Le 5-fluorouracil (5-FU) ;
- L'irinotécan.

Figure 25 : Frise chronologique : l'histoire de la maladie de Monsieur C.

Fin novembre 2019, Monsieur C. commence la radiochimiothérapie : il prend le TEMODAL® une heure avant les séances de rayons (15 séances au total). L'agent alkylant est directement fourni au patient à la pharmacie de l'hôpital.

Comme je connais la molécule administrée au patient lors de ses cures de chimiothérapie, je réalise deux fiches pour Monsieur C. :

- ✓ Une 1<sup>ère</sup> fiche patient intitulée « Modalités de prise et conseils » où est indiqué le schéma thérapeutique du TEMODAL®, la conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissements ainsi que des recommandations générales.
- ✓ Une 2<sup>ème</sup> fiche patient intitulée « Principaux effets indésirables possibles sous TEMODAL® » où sont répertoriés les effets secondaires les plus courants du témozolomide ainsi que leurs conseils associés afin de les prévenir ou d'en limiter les conséquences.

#### **IV.2.2.3. Déroulement de l'entretien pharmaceutique en pratique**

Lorsque Monsieur C. arrive à la pharmacie, je l'accueille dans un espace confidentiel où se déroulera l'entretien initial.

Dans cette pièce, fermée par une porte, j'ai préalablement installé :

- ✓ Deux chaises pour que nous puissions nous asseoir ;
- ✓ Une table avec les documents nécessaires au bon déroulement de l'entretien : la frise chronologique, la fiche-patient correspondant à la séance, la fiche de suivi, la fiche « Entretien de conclusions du patient », etc. ;
- ✓ Une pochette cartonnée avec des fiches concernant l'alimentation, l'activité physique adaptée, les aides sociales et les soins de support, que je peux sortir à tout moment en fonction de la tournure que prend la conversation ;
- ✓ Un stylo ;
- ✓ Une horloge accrochée au mur afin de contrôler la durée de l'entretien.

##### **IV.2.2.3.1. Entretien initial**

Lors de ce premier rendez-vous, je commence par rappeler à Monsieur C. qu'il y a trois entretiens pour la première année d'accompagnement.

Chaque entretien dure 20 à 30 minutes en moyenne ; il faudra veiller à ne pas trop dépasser cette durée.

Lors de cette première prise de contact, j'ai plusieurs objectifs :

- ✓ Recueillir un maximum d'informations concernant Monsieur C. ;
- ✓ Évaluer la compréhension et le ressenti de mon patient par rapport à son traitement ;
- ✓ Présenter les modalités de prise du TEMODAL® ainsi que des recommandations générales.

Lors de l'entretien, je veille à toujours poser des questions ouvertes à mon patient afin qu'il développe ses idées et qu'il ne réponde pas simplement par « oui » ou par « non ».

Au terme de ce premier échange qui a duré 35 minutes environ, j'ai pu recueillir un certain nombre d'informations (Tableau 2).

Tableau 2 : Informations générales concernant Monsieur C.

<p><b>Nom et prénom</b> XXXXX Christian</p>	<p><b>Habitudes de vie (alimentation, alcool, tabac, activités physiques, loisirs, etc.)</b>  <b>Alimentation</b> : standard avec préférence pour les féculents ; les fruits et légumes sont consommés en petites quantités et pas à chaque repas  <b>Alcool</b> : oui (de temps en temps)  <b>Tabac actif</b> : non (passif de temps en temps)  Pas d'activité physique à proprement parlé  <b>Loisirs</b> : chasse, pêche, travail du bois</p>
<p><b>Âge</b> 62 ans (15.06.1960)</p>	<p><b>Numéro de sécurité sociale</b> 1 60 06 XX XXX XXX XX</p>
<p><b>Poids</b> 88 kg</p>	<p><b>Nom du ou des traitements anticancéreux prescrits</b> Témozolomide (TEMODAL®) (Protocole FOLFIRI arrêté)</p>
<p><b>Adresse postale</b> XXXXXXXXX France</p>	<p><b>Autres médicaments/produits consommés par le patient</b> Si migraines : paracétamol/ibuprofène Si reflux gastro-œsophagien (RGO) : GAVISCON®</p>
<p><b>Allergie(s) et intolérance(s)</b> Vraisemblablement aucune</p>	<p><b>Identification des situations nécessitant assistance (difficultés motrices, cognitives, sensorielles)</b> Capacité de vie OMS (PS) = 1 ; Patient cohérent, bonne compréhension ; Patient sans enfant, vivant chez ses parents et bien entouré par le reste de sa famille</p>
<p><b>Coordonnées du médecin traitant et du service d'oncologie</b> Médecin traitant : XXX Service d'oncologie : CHU de Tours</p>	

Après avoir écouté Monsieur C., je repère quelques habitudes à changer. Je lui apporte donc des conseils simples à appliquer :

- ✓ Enrichir sa consommation de fruits et légumes riches en fibres et vitamines et réduire sa consommation de féculents ;
- ✓ Limiter la consommation d'alcool (il faut que cela reste occasionnel) ;
- ✓ Bien s'hydrater tout au long de la journée ;
- ✓ Éviter de consommer certains aliments (liste non exhaustive) : pamplemousse (inhibiteur enzymatique), millepertuis (inducteur enzymatique) ;
- ✓ Laisser un intervalle de 2 heures entre la prise du Témozolomide et la prise d'antiacides tels que le GAVISCON® ;
- ✓ Pratiquer une activité physique adaptée (prendre les escaliers au lieu de l'ascenseur ou bien aller chercher son pain à vélo plutôt que prendre la voiture) ;
- ✓ Porter ses EPI lors de la fabrication d'objets en bois : gants de manutention adaptés, masque anti-poussière, lunettes de protection, etc.

Ensuite, j'évalue le ressenti de Monsieur C. face à son traitement. Je lui remets la fiche patient « Entretien initial » (Figure 26) afin qu'il se familiarise davantage avec son traitement anticancéreux. Nous discutons alors des modalités de prise du témozolomide ainsi que de la

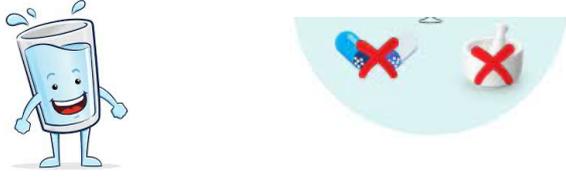
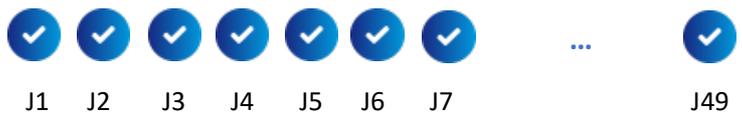
conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissements. Enfin, je réponds aux questions de mon patient concernant les conditions de conservation du témozolomide.

A l'issue du rendez-vous, je demande à Monsieur C. d'apporter l'ensemble de ses ordonnances lors du prochain entretien.

Nous nous quittons en fixant la date du prochain rendez-vous pour réaliser l'entretien « vie quotidienne et gestion des effets indésirables ». Une fois Monsieur C. parti, je prends quelques minutes pour compléter la fiche « Entretien de Conclusions » disponible en annexe 8.

## Fiche-patient : Entretien initial

- ✓ **Comment prendre mon traitement ?**  
→ posologies strictement individuelles

<b>Modalités de prise : TEMODAL® (Témozolomide)</b>	
<p><b>Une prise toujours à la même heure et à jeun</b></p>	
<p><b>Gélules avalées entières, avec un grand verre d'eau sans être mâchées, ouvertes, ni écrasées</b></p>	
<p><b>En association avec la radiothérapie = en continu pendant 42 à 49 jours</b></p>	
<p><b>En monothérapie = en discontinu pendant 5 jours tous les 28 jours</b></p>	

- ✓ **Que dois-je faire en cas d'oubli ou de vomissements ?**

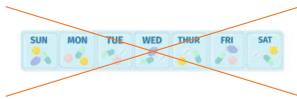


En cas d'oubli : attendre la prise suivante sans la doubler

En cas de vomissements : ne pas prendre de dose supplémentaire et attendre la prise suivante



## Recommandations générales



Ne déconditionnez pas les gélules dans un pilulier



Lavez-vous les mains à l'eau et au savon avant et après manipulation de TEMODAL®



Limitez voire supprimez votre consommation d'alcool et de tabac



Utilisez une méthode de contraception efficace lors de votre traitement et jusqu'à 8 semaines après



Urinez en position assise afin de ne pas contaminer vos toilettes



Ne laissez pas vos médicaments à la portée des enfants

Conservez vos médicaments à une température < 30 °C



Pratiquez une activité physique adaptée



Rapportez les médicaments non utilisés à votre pharmacien ; ne les jetez pas à la poubelle



Conservez votre traitement à l'abri de la lumière et de l'humidité

Figure 26 : Fiche patient "Entretien initial"

#### IV.2.2.3.2. Entretien « vie quotidienne et gestion des effets indésirables »

Après s'être installés dans la pièce de confidentialité, Monsieur C. et moi-même commençons l'entretien consacré à la vie quotidienne et à la gestion des effets indésirables. Je commence par demander à Monsieur C. si le premier entretien lui a permis de modifier certaines de ses habitudes. Il me confie avoir accroché la première feuille de la fiche-patient « Entretien initial » sur son réfrigérateur afin de mieux prendre son traitement. De plus, il fait davantage attention à son alimentation et porte ses EPI lorsqu'il travaille le bois. Cependant, Monsieur C. me confie souffrir d'atroces douleurs lombaires. Par ailleurs, il a des troubles du sommeil (liés à de l'anxiété) et a donc du mal à récupérer.

Nous débutons ce deuxième entretien en abordant la question de la douleur. En effet, cela fait plusieurs jours que Monsieur C. a mal au dos et dans les épaules. Il a d'ailleurs été hospitalisé il y a quelques jours. Depuis sa sortie d'hospitalisation, il me confie prendre de la morphine pour soulager ses douleurs articulaires. N'ayant plus d'antalgiques, il est retourné chez son médecin traitant pour avoir une nouvelle prescription car la douleur persiste. Je lui demande donc de sortir son ordonnance de stupéfiants (Figure 27).

Ensemble, nous analysons la prescription :

CABINET MÉDICAL  
Espace Santé

Dr [redacted] MÉDECINE GÉNÉRALE - GÉRIATRIE N° RPPS : [redacted]  
Dr [redacted] MÉDECINE GÉNÉRALE N° RPPS : [redacted]

le 26.07.21  
Consultations sur Rendez-vous

1. OXYCODONE LP six capsules  
Délivré le 27/07/21 quarante et une capsules  
1631

2. OXYNORHOS RO cinq  
Délivré le 27/07/21 quarante et une gélules  
1632

1K1PL002456001

En cas d'urgence : appeler le Centre "15".  
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèques libellés à son nom est accepté.

Figure 27 : Ordonnance de stupéfiants pour Monsieur C.

J'explique à Monsieur C. que les traitements prescrits sont des antalgiques opioïdes de palier III, rédigés sur ordonnance sécurisée. Une ordonnance sécurisée est une prescription qui répond à des spécifications techniques particulières. Ici, la molécule prescrite n'est pas de la morphine à proprement parlé ; c'est de l'oxycodone, un stupéfiant tout de même. L'oxycodone est indiqué dans le traitement des douleurs sévères ; notamment dans les douleurs d'origine cancéreuse. A titre indicatif, 10 mg d'oxycodone par voie orale sont équivalents à 20 mg de morphine *per os*. (156)

Sur l'ordonnance, les deux traitements prescrits correspondent à la même molécule stupéfiante mais l'objectif est différent :

- L'oxycodone LP dix correspond à une forme à libération prolongée (LP). Ici, l'oxycodone va être libérée de manière continue tout au long de la journée. Cette forme permet d'espacer la prise du médicament ; la dose ne doit être renouvelée que toutes les 12 heures.
- L'OXYNORMORO® cinq est un comprimé orodispersible d'oxycodone à libération immédiate (LI) indiqué en cas de pic douloureux. Ici, la prise d'oxycodone peut être renouvelée toutes les 4 à 6 heures en fonction de l'intensité de la douleur.

Après mes explications, Monsieur C. comprend bien que l'oxycodone à libération prolongée ne peut pas être prise à n'importe quel moment de la journée contrairement à la forme à libération immédiate dont la prise peut être renouvelée.

Par la suite, nous discutons de la fatigue que ressent mon patient. Monsieur C. me confie s'endormir tard la nuit car il ne trouve pas facilement le sommeil ; il réfléchit et ressasse pas mal. Cependant, une fois endormi, il ne présente pas de réveils nocturnes et il peut se lever qu'en fin de matinée (longues nuits de 10 heures). Après le déjeuner, il fait souvent une sieste de 2 ou 3 heures. Je lui explique que dormir autant n'est pas une solution. Je demande alors à Monsieur C. si depuis le dernier entretien, il pratique une activité physique ; il répond négativement. Il me confie même avoir complètement arrêté la chasse et la pêche. Quand je l'interroge sur la raison pour laquelle il a stoppé ces activités qui le passionnaient tant, il me répond que le regard de ses amis sur lui a changé et que ses douleurs le freinent. Je constate que mon patient se sent seul bien que ce soit lui qui s'isole du reste du monde.

Je l'informe donc de l'existence de programmes d'activité physique adaptée.

Monsieur C. n'a pas fait de sport depuis sa jeunesse et avec son cancer, il est trop fatigué et douloureux ; il a peur de s'y remettre. Pourtant, il peut pratiquer une activité physique pendant et après les traitements. Je lui explique qu'il ne s'agit pas de sport ni de recherche de performance mais plutôt d'activité physique adaptée (ou APA), à savoir marcher, monter les escaliers, faire du ménage ou encore aller se balader à vélo.

Les avantages de l'activité physique pendant la maladie sont nombreux :

- ✓ Réduction de la fatigue et de l'anxiété ;
- ✓ Meilleure condition physique ;
- ✓ Meilleure qualité de vie.

Monsieur C. peut s'inscrire dans un programme d'APA à l'hôpital avec d'autres patients ou bien choisir de pratiquer une activité à l'extérieur. Mon patient décide alors de se renseigner auprès du service d'oncologie des activités proposées.

Je lui rappelle que quoiqu'il en soit, les recommandations concernant l'activité physique sont les mêmes pour la population générale et pour les patients atteints de cancer : au moins 30 minutes d'activité physique cardio-respiratoire par jour, cinq fois par semaine et du renforcement musculaire deux fois par semaine.

Pour motiver davantage mon patient à pratiquer une activité physique, à ce moment-là, je sors de ma pochette cartonnée ma « dernière carte » : la fiche résumant les bénéfices de la pratique d'une activité physique pendant et après un cancer (Figure 28). (157)

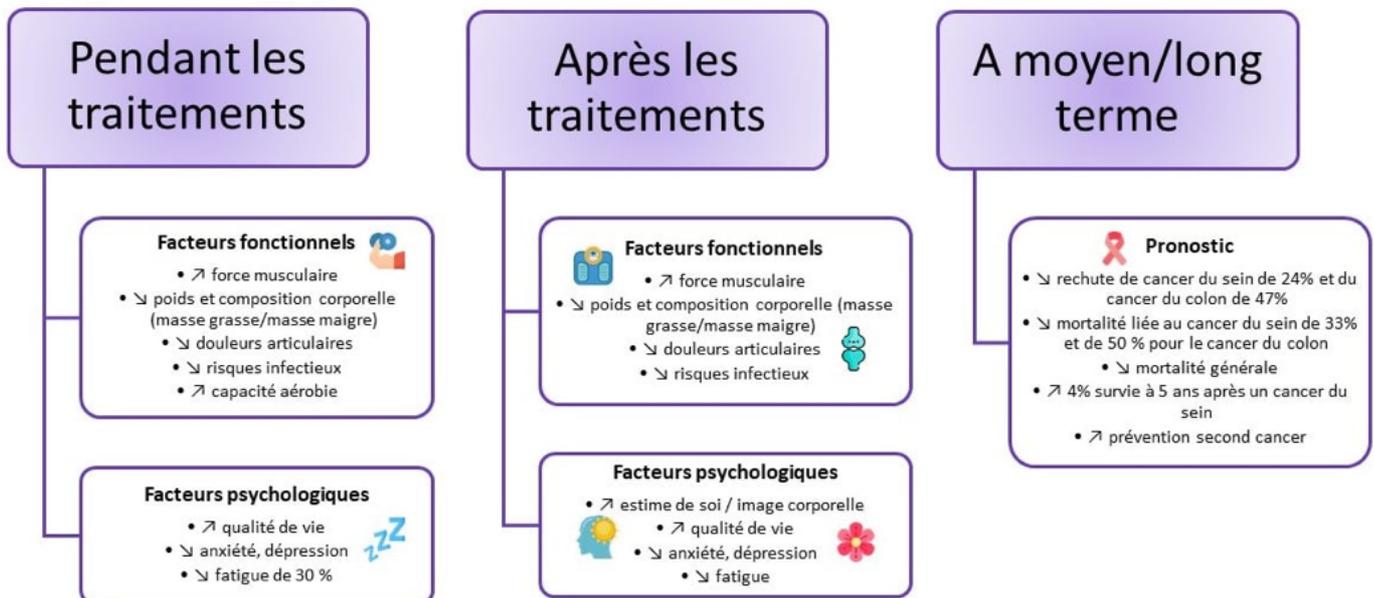


Figure 28 : Résumé des bénéfices de la pratique d'une activité physique pendant et après un cancer (158)

Dans le cas de mon patient, pratiquer une activité physique lui permettrait non seulement de bouger et de penser à autre chose qu'à ses douleurs mais cela lui permettrait aussi de rencontrer de nouvelles personnes.

Monsieur C. me parle de fatigue et moi je lui parle d'activité physique ; il ne voit pas vraiment où je veux en venir. Bien qu'il soit conscient que pratiquer une activité pourrait réduire son anxiété, pour lui, lorsqu'on est fatigué, il faut se reposer et ménager ses efforts. Je lui explique alors que la fatigue perçue chez les patients atteints de cancer est différente de la fatigue ressentie chez quelqu'un en bonne santé. En effet, contrairement à la fatigue « naturelle » qui peut être soulagée par le repos ou le sommeil, cette fatigue-là est liée à un sentiment de lassitude en relation au cancer et à ses traitements. Le seul remède ayant prouvé son efficacité dans la prise en charge de la fatigue chez les patients atteints de cancer est justement l'activité physique.

Ainsi, pour lutter contre ce manque de motivation et cette lassitude, dans un premier temps, la seule solution, c'est d'aller à l'encontre de ses envies donc bouger.

Il faut pouvoir lutter contre ce cercle vicieux : « moins je bouge, moins je suis capable de bouger et moins j'ai envie de bouger finalement ». (159)

Monsieur C. me confie ne pas prendre de médicaments pour réduire son anxiété. Je regarde alors les ordonnances qu'il a apportées et constate qu'il a de l'alprazolam de prescrit. Il ne prend pas ce médicament pensant que celui-ci est pour soulager les migraines. Je lui explique donc que l'alprazolam est le générique du XANAX®, un anxiolytique indiqué pour traiter les manifestations anxieuses.

A ce moment-là, j'en profite pour lui indiquer deux activités physiques adaptées à ses besoins : le yoga et le Pilates. Ces deux disciplines lui correspondent parfaitement puisqu'elles permettent de relâcher les tensions musculaires accumulées. Ainsi, Monsieur C. apprendrait à mieux gérer son stress ce qui lui permettrait d'améliorer son sommeil en diminuant son temps d'endormissement. Mon patient commence à retrouver le sourire et semble enthousiaste à l'idée de trouver une nouvelle activité à pratiquer. Il me promet de se renseigner à l'hôpital pour savoir s'ils proposent ce genre de loisirs.

Pour clôturer l'entretien, je donne la fiche-patient « Principaux effets indésirables possibles sous TEMODAL® » (Figure 29) et j'interroge Monsieur C. pour savoir s'il a d'autres effets secondaires dont il a oublié de me faire part. En regardant la fiche, il m'avoue, un peu gêné, ne pas être allé à la selle depuis plusieurs jours ; en y réfléchissant, cela fait même 5 jours. Les dernières fois où il y est allé, c'était douloureux et ses selles étaient dures. Je l'informe que les opioïdes peuvent en effet provoquer une constipation. Là encore, l'activité physique se révèle efficace car elle permet de soulager les tensions qui peuvent entraîner une mauvaise digestion. Par ailleurs, je conseille à Monsieur C. de bien s'hydrater (eau d'Hépar) et de privilégier des fruits et légumes riches en fibres (pruneaux, figues, épinards, haricots verts, etc.). Si après application de ces règles hygiéno-diététiques, les symptômes persistent, Monsieur C. devra consulter son médecin traitant pour se faire prescrire un laxatif.

Nous nous quittons en fixant la date du prochain rendez-vous pour réaliser le dernier entretien de l'année : l'entretien d'observance. Une fois Monsieur C. parti, je prends quelques minutes pour compléter la fiche de conclusions de l'entretien.

## Fiche-patient : Principaux effets indésirables possibles sous TEMODAL®



### **Nausées & vomissements**

#### Comment prévenir ?

- ✓ Manger lentement
- ✓ Manger en petites quantités, plus fréquemment → fractionner les repas (faire des collations, un goûter, etc.)
- ✓ Éviter les aliments trop chauds, gras, épicés
- ✓ Privilégier les aliments froids ou tièdes
- ✓ Bien s'hydrater
- ✓ Suivre le traitement antiémétique prescrit

#### Que faire ?

- En cas de vomissements : se rincer la bouche et attendre quelques heures avant de manger + ne pas reprendre la prise de TEMODAL®
- Prendre le traitement antiémétique prescrit
- En cas de persistance : contacter son médecin traitant



### **Perte d'appétit**

#### Comment prévenir ?

- ✓ Manger lentement
- ✓ Manger en petites quantités, plus fréquemment
- ✓ Faire de l'exercice
- ✓ Bien s'hydrater entre les repas mais boire peu pendant les repas

#### Que faire ?

- Contacter son médecin traitant → compléments nutritionnels oraux (CNO) ?

### **Diarrhée**

#### Comment prévenir ?

- ✓ Bien s'hydrater
- ✓ Éviter les boissons froides, les fruits & légumes crus, l'alcool, le café

#### Que faire ?

- Bien s'hydrater : au moins 2 litres/jour (eau, thé, tisanes, bouillons de légumes)
- Privilégier les féculents (riz, pâtes...), carottes cuites, bananes, compotes, gelée de coings etc.
- Prendre le médicament anti-diarrhéique prescrit
- En cas de persistance : contacter son médecin traitant

### **Constipation**

#### **3 jours sans selles**

#### Comment prévenir ?

- ✓ Bien s'hydrater
- ✓ Pratiquer une activité physique régulière

#### Que faire ?

- Bien s'hydrater ; au moins 2 litres/jour (eau d'Hépar, jus d'orange pressés etc.)
- Privilégier une alimentation riche en fibres (fruits & légumes crus, pruneaux, rhubarbe, laitages, céréales etc.)
- Prendre le médicament laxatif prescrit
- En cas de persistance : contacter son médecin traitant



### **Fatigue**

#### Comment prévenir ?

- ✓ Pratiquer une activité physique régulière
- ✓ Se reposer souvent (siestes)
- ✓ Se coucher à heures régulières

#### Que faire ?

- Demander de l'aide pour la réalisation des tâches quotidiennes : entourage, assistance sociale etc.
- En cas de troubles du sommeil : contacter son médecin traitant → somnifères ?



### **Diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombopénie)**

*Saignements de nez, des gencives, apparition de bleus et/ou taches rouges sur la peau*

Comment prévenir ?

- ✓ Utiliser une brosse à dents souple
- ✓ Privilégier un rasoir électrique (attention aux coupures)
- ✓ Éviter les anti-inflammatoires : aspirine, ibuprofène etc.

Que faire ?

- *Bilan sanguin régulier*
- En cas de saignements : utiliser de la ouate hémostatique (type COALGAN®) et exercer une pression pendant 10 min + contacter son médecin traitant en urgence pour avoir une prescription pour faire une prise de sang.

### **Diminution du nombre de globules blancs (leucopénie) → Risque d'infection**

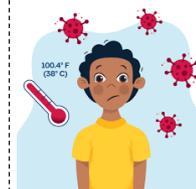
*Fièvre, frissons, maux de gorge, toux, brûlures urinaires*

Comment prévenir ?

- ✓ Se laver les mains souvent
- ✓ Limiter le contact avec les personnes malades
- ✓ Désinfecter toute plaie

Que faire ?

- *Bilan sanguin régulier*
- Contrôle de la température
- Si température > 38 °C : contacter son médecin traitant en urgence



### **Diminution du nombre de globules rouges dans le sang (anémie)**

*Fatigue, pâleur, essoufflement, sensation de vertiges*

Que faire ?

- *Bilan sanguin régulier*
- En cas de signes évocateurs : contacter son médecin traitant en urgence

### **Sécheresse cutanée (xérose) et rash acnéiforme**

*Xérose : Démangeaisons, tiraillements, rougeurs, crevasses, peau qui pèle etc.*

*Rash acnéiforme : éruption ressemblant à de l'acné au niveau du visage et/ou de la partie supérieure du corps*

Comment prévenir ?

- ✓ Utiliser des nettoyants sans savon pour la toilette : huiles lavantes, syndets etc.
- ✓ Privilégier les douches plutôt que les bains prolongés (et trop chauds)
- ✓ Se sécher en tapotant plutôt qu'en frictionnant
- ✓ Hydrater votre peau avec des baumes et des crèmes émollientes ; penser à hydrater vos lèvres
- ✓ Préférer un maquillage sans parfum, hypoallergénique spécialement conçus pour peaux sensibles
- ✓ Éviter le rasage et l'épilation

Que faire ?

- Utiliser des crèmes cicatrisantes et antibactériennes si crevasses
- En cas de persistance des symptômes : contacter son médecin traitant



**Je contacte rapidement mon médecin traitant si :**

- ✓ **Mes effets indésirables persistent**
  - ✓ J'ai de la fièvre > 38 °C
- ✓ **J'ai des signes hémorragiques (sang dans les selles, hématomes, saignements de nez)**
- ✓ **J'ai perdu du poids rapidement (≥ 5% du poids initial)**

Figure 29 : Fiche patient "Principaux effets indésirables sous TEMODAL®"

#### IV.2.2.3.3. Entretien d'observance

Après s'être installés dans la pièce de confidentialité, Monsieur C. et moi-même débutons le dernier entretien de l'année dédié à l'observance.

J'informe Monsieur C. que nous allons commencer par un questionnaire, celui de Girerd, qui comporte 6 questions.

Ensuite, j'interroge mon patient sur cette notion d'observance : « Selon vous qu'est-ce que l'observance ? ». Mon patient réfléchit quelques instants avant de dégager deux mots clés : « observer » et « traitement ». Je lui explique que selon l'OMS, l'observance est « la mesure dans laquelle le comportement d'une personne (prise de médicaments, régime alimentaire et/ou modification du mode de vie) respecte les recommandations convenues avec un professionnel de santé ». (160) Avec cette définition, on a plutôt l'impression que le patient est un sujet « passif » dans la prise de décision alors qu'en réalité, la bonne observance d'un traitement repose majoritairement sur le comportement du patient. Plutôt que de parler d'observance, les notions d'adhérence et d'adhésion du patient à un traitement devraient être adoptées, pour mieux refléter la démarche proactive du malade.

Je l'informe que les causes de non-observance d'un traitement sont nombreuses : croyance en l'utilité du médicament, absence ou non de symptômes, durée et/ou complexité du traitement, modalité de prises contraignantes, etc.

Nous évaluons ensuite les réponses de Monsieur C. au questionnaire de GIRERD (Figure 30). Les voici :

LE PATIENT SAIT-IL QU'IL EST IMPORTANT D'ÊTRE OBSERVANT ?  A  PA  NA

QUESTIONNAIRE DE GIRERD (1 pt par réponse négative)\* :

- CE MATIN AVEZ-VOUS OUBLIÉ DE PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT ?  OUI  NON
- DEPUIS LA DERNIÈRE CONSULTATION AVEZ-VOUS ÉTÉ EN PANNE DE MÉDICAMENT ?  OUI  NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE PRENDRE VOTRE TRAITEMENT AVEC RETARD PAR RAPPORT À L'HEURE HABITUELLE ?  OUI  NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOTRE MÉMOIRE VOUS FAIT DÉFAUT ?  OUI  NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOUS AVEZ L'IMPRESSION QUE VOTRE TRAITEMENT VOUS FAIT PLUS DE MAL QUE DE BIEN ?  OUI  NON
- PENSEZ-VOUS QUE VOUS AVEZ TROP DE COMPRIMÉS À PRENDRE ?  OUI  NON

TOTAL RÉPONSE(S) NÉGATIVE(S)  =6  4 ou 5  ≤ 3

Figure 30 : Réponses de Monsieur C. au questionnaire de Girerd (154)

Pour interpréter les résultats, il faut savoir que :

- ✓ Si le patient répond non à toutes les questions, il est considéré comme étant bon observant ;
- ✓ Si le patient répond « oui » une ou deux fois, il y a un léger problème d'observance ;
- ✓ Si le patient répond « oui » à plus de 3 reprises, l'observance est mauvaise.

Compte tenu de ces réponses (2 réponses positives), Monsieur C. présente un léger problème d'observance. Au tout début de sa chimiothérapie, mon patient avoue avoir oublié deux fois son traitement. Depuis, il a mis une alarme sur son téléphone afin de prendre le TEMODAL® à heure fixe tous les jours. Je félicite mon patient d'avoir pensé à cette solution car c'est justement ce que je comptais lui proposer.

Par ailleurs, Monsieur C. pense qu'il a trop de comprimés à prendre ; c'est un ressenti mais cela ne l'empêche pas de prendre ses médicaments comme il faut. Toutefois, il avoue perdre trop de temps à s'y retrouver dans tous ces traitements (anxiolytiques, antiémétiques, antalgiques, etc.). Je lui propose alors la solution d'acheter un semainier. Cela lui permettrait de préparer ses médicaments à l'avance ; une fois par semaine au lieu de s'y atteler tous les jours. Toutefois, j'insiste sur le fait que le témozolomide ne doit pas se retrouver mélangé aux autres médicaments ; le pilulier ne concerne donc que les traitements associés. Nous choisissons ensemble un semainier composé de différents compartiments pour chaque moment de la journée : matin, midi, soir et nuit. Monsieur C. est content car dorénavant, il perdra moins de temps à préparer ses médicaments. Pour ses déplacements, Monsieur C. décide même de prendre un pilulier journalier. Je lui rappelle de tenir son pilulier à l'abri de la lumière et surtout pas à portée de main des enfants.

Concernant l'oubli, comme il a collé la première feuille de la fiche-patient de l'entretien initial sur son réfrigérateur, Monsieur C. connaît par cœur la conduite à adopter.

Comme il nous reste un petit peu de temps, je demande à Monsieur C. ce qui a changé dans sa vie depuis le deuxième entretien. Il me confie se sentir beaucoup mieux dans sa peau et surtout dans sa tête depuis qu'il fait du Pilates. De plus, il dort mieux et ses douleurs se sont amoindries. Il est d'ailleurs passé des antalgiques opioïdes aux antalgiques non opioïdes (paracétamol et/ou néfopam lorsque les douleurs sont aiguës) et ses selles sont redevenues normales. Dorénavant, occasionnellement, il prend de l'alprazolam lorsqu'il sent l'anxiété réapparaître.

Nous clôturons le dernier entretien annuel et je remplis la fiche de conclusions.

L'année suivante, je réaliserai deux autres entretiens ; ils ne font pas partie de ce travail.

A l'année prochaine, Monsieur C. !

## Conclusion

---

Le glioblastome est la plus fréquente et la plus agressive des tumeurs cérébrales. Son évolution étant rapidement défavorable, les symptômes s'installent précocement et altèrent la qualité de vie du patient et de son entourage. De ce fait, en plus de traiter la tumeur elle-même, il faut aussi soulager les troubles qui apparaissent : céphalées, nausées, épilepsie ou encore troubles cognitifs et désordres psychiques.

Actuellement, le diagnostic repose principalement sur les techniques d'imagerie médicale, l'IRM étant l'examen de référence. Toutefois, la biopsie reste l'étape clé qui permet de confirmer le diagnostic.

Les GBM sont des tumeurs hétérogènes qui nécessitent des prises en charge hétérogènes ; chaque glioblastome est différent. Définir les caractéristiques de chaque tumeur afin de proposer une réponse thérapeutique adaptée est donc primordial. Actuellement, quel que soit le profil génétique des patients, le traitement de référence du glioblastome repose sur le protocole Stupp. Il est avéré que les patients dont le promoteur de la MGMT est méthylé, présentent une meilleure réponse au témozolomide. Malgré son efficacité, cette première ligne de traitement n'empêche toutefois pas la survenue d'une récurrence quasi-systématique dans l'année suivante. Pour les patients dont le promoteur de la MGMT n'est pas méthylé, le résultat de ce protocole est connu d'avance : l'échec. Ainsi, l'avenir de la prise en charge du glioblastome repose sur des thérapies personnalisées.

Le pharmacien d'officine trouve sa place au sein de l'équipe pluridisciplinaire. En effet, lors de la délivrance des traitements associés (antiémétiques, antalgiques, laxatifs, etc.), en tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien explique au patient le rôle de chaque médicament prescrit. Souvent, sur la même ordonnance, il faut bien distinguer les traitements préventifs des traitements curatifs.

Le pharmacien d'officine peut également prévenir l'apparition de certains effets indésirables en prodiguant des conseils adaptés : faire des bains de bouche réguliers pour prévenir l'apparition de mucites, adapter son alimentation en fonction de son transit ou bien encore porter des gants lors de travaux manuels. En s'impliquant et en s'intéressant davantage au ressenti du patient face à la maladie et à ses traitements, le pharmacien fait naître une relation de confiance entre les deux protagonistes. Enfin, la mise en place des entretiens pharmaceutiques renforce encore le rôle du pharmacien d'officine.

Dans ce travail, la récurrence des glioblastomes n'a pas été abordée.

En échappant aux thérapies conventionnelles étudiées précédemment, ce sont les cellules souches cancéreuses qui sont à l'origine des récurrences des glioblastomes. Ces cellules ont des caractéristiques particulières puisqu'elles sont capables d'auto-renouvellement et de différenciation en une descendance non cancérogène mais qui contribue tout de même à la croissance tumorale.

Pour espérer guérir définitivement le glioblastome, cibler spécifiquement ces cellules tumorales est alors un enjeu de recherche majeur.

Les travaux de l'équipe de Julie Gavard, chercheuse au Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie de Nantes Angers (CRCI2NA), révèlent qu'une protéine nommée MLKL joue un rôle majeur dans le trafic vésiculaire. Ce mode de communication est effectivement utilisé par les cellules souches cancéreuses pour piloter les autres cellules constituant la tumeur. L'inhibition de MLKL par différentes techniques permettrait « de réduire la croissance des tumeurs de glioblastome *in vitro* mais également chez des modèles animaux de glioblastomes humains. » (161)

Cette technique et les autres traitements prometteurs permettront-ils de révolutionner la prise en charge de ces tumeurs jusqu'alors incurable ?

## Références bibliographiques

---

1. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, éditeur. Glioblastoma [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470003/>
2. Lee S. Anatomie et physiologie du système nerveux [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/>
3. Kenneth Maiese. Présentation du système nerveux - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 6 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/>
4. Le Monde Science et Médecine. CHIFFRES [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.lemonde.fr/>
5. Cluzel-Martinot I. La douleur : perspectives de prise en charge et débuts du cannabis à usage médical en Limousin = Pain : therapeutic perspectives and beginnings of medical cannabis in Limousin [Internet] [Thèse d'exercice: Pharmacie]. Limoges; 2021 [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr>
6. Simon Matthieu. Système nerveux [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/physiologie/systeme-nerveux.html>
7. Institut National du Cancer. Le cerveau - Tumeurs du cerveau [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
8. VETOPSY. Neurophysiologie : cellules gliales : astrocytes [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.vetopsy.fr>
9. NatGeoFrance. Le carburant de la réflexion : de quels aliments raffole notre cerveau ? National Geographic [Internet]. 17 juill 2019 [cité 8 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.nationalgeographic.fr/>
10. Introduction aux Neurosciences Cognitives. Les lobes du cerveau [Introduction aux Neurosciences Cognitives] [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://moodle.luniversitenumérique.fr>
11. Institut National du Cancer. Les différentes parties - Le cerveau [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
12. Kenneth Maiese. Cerveau - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/>
13. Fondation pour la recherche sur le cancer. Qu'est-ce qu'un cancer ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org>
14. Badovinac K. Comprendre le cancer : caractéristiques distinctives du cancer.
15. Institut National du Cancer. Définition métastase [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
16. Fondation pour la recherche sur le cancer. Qu'est-ce qu'un cancer du cerveau ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org>
17. Institut National du Cancer. Définition tumeur bénigne [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
18. Institut National du Cancer. Définition tumeur maligne [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
19. Institut National du Cancer. Les tumeurs du cerveau - Tumeurs du cerveau [Internet].

[cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>

20. Institut National du Cancer. Types de tumeurs - Les tumeurs du cerveau [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
21. InfoCancer - Tumeurs cérébrales [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/>
22. Lyon C. Classification et « grading » des tumeurs du SNC.
23. Sistac G. Glioblastome: état des lieux 2018 [Thèse d'exercice: Pharmacie]. Toulouse III Paul Sabatier; 2018.
24. Orliac H. Gliomes de haut grade traités par radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle versus arcthérapie dynamique: Etude prospective bicentrique de la tolérance aiguë, des fonctions neurocognitives et de la qualité de vie. [Thèse d'exercice: Médecine]. Limoges; 2018.
25. Chezeau L. Cellules souches cancéreuses et glioblastome: Etude du mode d'action d'un composé actif [Thèse d'exercice: Pharmacie]. Lorraine; 2015.
26. Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu HK, Wen PY, Olson JJ. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(3):166-93.
27. de Tayrac M, Mosser J. Catégorisation des glioblastomes : typologie et profilage du génome. *Neurochirurgie.* déc 2010;56(6):464-6.
28. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *The New England Journal of Medicine.* 19 févr 2009;360(8):765-73.
29. Brouland Jean-Philippe, F. Hottinger Andreas. Nouvelle classification OMS 2016 des gliomes : quels changements ? *Revue Medicale Suisse* [Internet]. [cité 6 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/>
30. Orliac H. Gliomes de haut grade traités par radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle versus arcthérapie dynamique : étude prospective bicentrique de la tolérance aiguë, des fonctions neurocognitives et de la qualité de vie = High-grade gliomas treated by three-dimensional conformal radiotherapy versus dynamic arctherapy : a bicentric prospective study of acute tolerance, neurocognitive functions and quality of life [Internet] [Thèse d'exercice: Médecine]. Limoges; 2018 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <http://aurora.unilim.fr>
31. GlioCure. Le glioblastome [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.gliocure.com>
32. Santé Publique France. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Système nerveux central - Glioblastomes [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr>
33. Association des Neuro-oncologues d'Expression Française [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.onco-grandest.fr/wp-content/uploads/2020/07/anocef\\_referentiel\\_glioblastome2018.pdf](https://www.onco-grandest.fr/wp-content/uploads/2020/07/anocef_referentiel_glioblastome2018.pdf)
34. Institut National du Cancer. Symptômes - Tumeurs du cerveau [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
35. VIDAL. Les symptômes et l'évolution des tumeurs du cerveau - VIDAL [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr>
36. Fondation pour la recherche sur le cancer. Cancers du cerveau : les symptômes et le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-cerveau/symptomes-diagnostic-cancer>
37. Institut National du Cancer. Maux de tête - Symptômes [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>

38. Institut National du Cancer. Crises d'épilepsie - Symptômes [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
39. GFME. Les crises d'épilepsie [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://glioblastome.fr>
40. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. Confusion mentale et cancer - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.afsos.org>
41. Institut National du Cancer. Examen clinique et neurologique - Diagnostic [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
42. Institut National du Cancer. Définition indice de Karnofsky [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
43. Maeker É. Évaluation de l'indice de performance de l'OMS ou ECOG-PS. [Internet]. 2006 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.maeker.fr>
44. Haute Autorité de Santé. MMSE. [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/mmse.pdf>
45. Institut National du Cancer. Examens d'imagerie - Diagnostic [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
46. Bougaci N. Apport de l'imagerie dans le diagnostic des tumeurs du corps calleux. :78.
47. Info radiologie. Imagerie par résonance magnétique (IRM) [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.info-radiologie.ch>
48. Info radiologie. Imagerie par résonance magnétique (IRM) [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.info-radiologie.ch>
49. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – En savoir plus – Imagerie médicale – L'imagerie en résonance magnétique [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org>
50. Bondiau Pierre-Yves. Intérêt des séquences T1, T1 avec injection de gadolinium, et... [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.researchgate.net>
51. Bondiau PY. Mise en œuvre et évaluation d'outils de fusion d'image en radiothérapie [Thèse d'exercice: Sciences]. Nice-Sophia Antipolis; 2008.
52. IMAIOS. IRM fonctionnelle : Bases physiologiques de l'activation cérébrale et contraste BOLD [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.imaios.com/fr>
53. IMAIOS. IRM fonctionnelle cérébrale - Introduction [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI/irm-fonctionnelle-cerebrale/introduction>
54. Perez Céline. Figure 6 : Signal BOLD qui repose sur le rapport désoxyhémoglobine /... [Internet]. ResearchGate. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.researchgate.net>
55. CEA. Fonctionnement de l'IRM de diffusion [Internet]. CEA/Médiathèque. CEA; 2017 [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www cea.fr>
56. IMAIOS. Principes de l'exploration de la diffusion de l'eau en IRM [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.imaios.com/fr>
57. IMAIOS. Spectroscopie par résonance magnétique - Introduction [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.imaios.com/fr>
58. IMAIOS. Spectroscopie monovoxel (SVS : Single Voxel Spectroscopy) [Internet]. IMAIOS. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.imaios.com/fr>
59. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1 févr 2013;115(2):146-53.
60. 10 ans d'Arronax. Imagerie Médicale – Pourquoi le fluoro désoxyglucose ? – 10 ans d'Arronax [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <http://10ans-arronax.fr>

61. Institut National du Cancer. La tomographie par émission de positons – tomodensitométrie (TEP-TDM) - Examens [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
62. Institut National du Cancer. Biopsie - Chirurgie [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
63. Institut National du Cancer. Repérage : stéréotaxie et neuronavigation - Chirurgie [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
64. African Journal of Neurological Sciences. AJNS – CONTRIBUTION DE LA BIOPSIE STEREOTAXIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS CEREBRALES: A PROPOS DE 283 CAS [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://ajns.paans.org>
65. Institut National du Cancer. Définition anatomopathologie [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
66. Institut National du Cancer. Examen anatomopathologique - Diagnostic [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
67. Institut National du Cancer. Des soins personnalisés - Choix des traitements [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
68. CHUV Centres interdisciplinaires d'oncologie. Traitements du glioblastome – Centres interdisciplinaires d'oncologie [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://centrescancer.chuv.ch>
69. Hamel Olivier. Neuronavigation et chirurgie... [Internet]. Neurochirurgie - SCP Neurochirurgiens. Neurochirurgie - SCP Neurochirurgiens; 2022 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://neurochirurgie-cedres.com/techniques-equipements/neuronavigation-et-chirurgie-assistee-par-limagerie>
70. Haute Autorité de Santé. GLIOLAN. [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-06/gliolan\\_ct-7583.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-06/gliolan_ct-7583.pdf)
71. Thorineau P. Gliomes : la révolution de la chirurgie éveillée. 2022 [cité 10 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.rose-up.fr>
72. Institut National du Cancer. Après l'intervention - Chirurgie [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
73. The New England Journal of Medicine. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma | NEJM. [cité 10 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.nejm.org>
74. Roche. La radiothérapie - Traitement contre le cancer [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.roche.fr>
75. Institut National du Cancer. Radiothérapie externe - Radiothérapie [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
76. Institut National du Cancer. Qu'est-ce que la chimiothérapie ? - Chimiothérapie [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
77. Darmon I. La chimiothérapie dans le traitement du cancer - Avis d'expert [Internet]. Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY. 2021 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://radiotherapie-hartmann.fr>
78. eVIDAL. Substances Témzolomide - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
79. eVIDAL. TEMOZOLOMIDE ACCORD 100 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
80. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. The New England Journal of Medicine. 2005;352;10:997-1003.

81. eVIDAL. Substances Carmustine - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
82. eVIDAL. GLIADEL 7,7 mg implant - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
83. Institut National du Cancer. Médecine de précision : thérapies ciblées et immunothérapie spécifique - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
84. Institut National du Cancer. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
85. eVIDAL. Les thérapies ciblées pour s'attaquer aux mécanismes de l'oncogenèse - Actualités - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
86. Fondation pour la recherche sur le cancer. Fiche thérapies ciblées [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2021-01/fiche\\_therapiesciblees2020\\_0.pdf](https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2021-01/fiche_therapiesciblees2020_0.pdf)
87. Haute Autorité de Santé. Thérapies ciblées et tests compagnons : méthodes d'évaluation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
88. Raemy Anton. Protocole de traitement du glioblastome [Mémoire de maîtrise en médecine]. Lausanne; 2018.
89. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370:709-722:709-22.
90. eVIDAL. AVASTIN 25 mg/ml sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
91. Institut National de la santé et de la recherche médicale. Immunothérapie des cancers · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr>
92. Institut National du Cancer. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
93. eVIDAL. Substances Nivolumab - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
94. Institut National du Cancer. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
95. Immunothérapie + virus oncolytique duo gagnant sur le glioblastome [Internet]. 2017 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com>
96. Association des Neuro-oncologues d'Expression Française S. Mécanismes d'action des TTF [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: [https://focus.anocef2021.anocef.org/index.php?id\\_video=d5d85368f4c219dbfc25cbfdd14a6d55&midn=15104](https://focus.anocef2021.anocef.org/index.php?id_video=d5d85368f4c219dbfc25cbfdd14a6d55&midn=15104)
97. McNamara Mairéad, Brandner Sebastian, Thust Stefanie. Fast Facts: Glioblastoma | Karger Book [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.karger.com/Book/Home/279233>
98. Rominiyi O, Vanderlinden A, Clenton SJ, Bridgewater C, Al-Tamimi Y, Collis SJ. Tumour treating fields therapy for glioblastoma: current advances and future directions. *Br J Cancer*. 2021;124(4):697-709.
99. Haute Autorité de Santé. OPTUNE, 2021 [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur:

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/optune\\_20\\_juillet\\_2021\\_6489\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/optune_20_juillet_2021_6489_avis.pdf)

100. ASCO 2021. Glioblastome : Perméabiliser les vaisseaux pour améliorer l'efficacité des traitements [Internet]. 2021 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.youtube.com/watch?v=5VLxtZhP\\_To](https://www.youtube.com/watch?v=5VLxtZhP_To)
101. Cancer du cerveau et ultrasons - Alexandre CARPENTIER [Internet]. 2019 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com>
102. CHU de Besançon. CHU de Besançon - UCPVax- Vaccination thérapeutique en cancérologie [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-besancon.fr>
103. Institut National de la santé et de la recherche médicale. Premiers résultats cliniques du vaccin thérapeutique anticancer UCPVax · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr>
104. Good Clinical Practice Network. Essais cliniques sur Glioblastome: UCPVax, Témazolomide - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr>
105. Tazdaït M. Évaluation radiologique dans le cancer bronchique non à petites cellules métastatique sous anti-PD1 et anti-PD-L1: comparaison des critères RECIST 1.1, irRECIST et iRECIST [Thèse d'exercice: Médecine]. Paris Descartes; 2017.
106. Traitements Glioblastome - Histoires de patients [Internet]. 2021 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.youtube.com/watch?v=uv\\_2eXGB99Q](https://www.youtube.com/watch?v=uv_2eXGB99Q)
107. Colosio-Guyot C. Efficacité de la réponse tumorale en immunothérapie. :33.
108. Barthelemy N, Gennigens C, Scholtes F, Tshibanda L, Otto B, Piret P, et al. LE TRAITEMENT MULTIDISCIPLINAIRE DU GLIOBLASTOME. *Revue Medicale de Liège*. 2014;69:68.
109. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963-72.
110. Dr BARECHE. Les anti-inflammatoires: Cours de pathologie et chirurgie buccale 3ème année. 2019.
111. eVIDAL. MEDROL 100 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr>
112. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 2e éd. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2018. (Prépa pharma).
113. Institut National du Cancer. Dérivation et ventriculo-cisterno-stomie - Chirurgie [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
114. Institut National du Cancer. Traiter les symptômes - Tumeurs du cerveau [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
115. Serrie Alain, Treillet Erwan, Maire Aurore, Mourman Vianney, Geraud Marie-Emmanuelle. Douleurs du cancer : quelle prise en charge ? [Internet]. Onko+. 2018 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://onko.fr>
116. Pallud Johan. Epilepsie associée aux gliomes infiltrants de l'adulte - *Encyclopædia Neurochirurgica* [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.neurochirurgica.org>
117. Darmon I. Les effets secondaires possibles de la radiothérapie- Avis d'expert [Internet]. Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY. 2021 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://radiotherapie-hartmann.fr>
118. Institut National du Cancer. Effets secondaires - Radiothérapie [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
119. Base de données publique des médicaments. Notice patient - TEMOZOLOMIDE

- MYLAN 250 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
120. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - TEMOZOLOMIDE MYLAN 250 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
121. Institut National du Cancer. Effets secondaires - Chimiothérapie [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
122. eVIDAL. BACTRIM cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
123. eVIDAL. TEMODAL 100 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
124. Paitraud David. TEMODAL et génériques (témozolomide): identification de cas de toxicité hépatique sévère [Internet]. VIDAL. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr>
125. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Témzolomide-exposition paternelle [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://lecrat.fr>
126. Pérol M, Arpin D. Gestion des effets indésirables des thérapeutiques ciblées dans le cancer bronchique non à petites cellules – Management of side effects of targeted therapies in non-small cell lung cancer. La lettre du Pneumologue. 2009;12:14-9.
127. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. Nausées-Vomissements Chimio-Induits (NVCI) et cancer - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.afsos.org>
128. eVIDAL. ZOPHREN 4 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
129. eVIDAL. EMEND 125 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr>
130. PHARMACOMédicale. Inhibitions enzymatiques [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org>
131. Institut National du Cancer. Effets indésirables: en pratique - Traitements médicamenteux [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
132. Fondation pour la recherche sur le cancer. Pourquoi l'alimentation est plus difficile pendant la maladie... | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org>
133. NestléHealthScience. Clinutren® | Nestlé Health Science [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.nestlehealthscience.fr>
134. Institut National du Cancer. Diarrhées et constipation - Quels sont les effets indésirables possibles [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
135. Institut National du Cancer. Définition mucite [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
136. Dufays Fruteau de Laclos Marine. Les entretiens pharmaceutiques des patients sous anticancéreux par voie orale à l'officine [Thèse d'exercice: Pharmacie]. Bordeaux; 2022.
137. Dexeryl Gamme. Xérose | Dexeryl Gamme [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.dexeryl-gamme.fr>
138. Aderma. Xérose cutanée, soulager la peau très sèche | A-DERMA [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.aderma.fr>
139. BIODERMA Laboratoire dermatologique. La peau sèche liée aux chimiothérapies | BIODERMA [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr>

140. OMEDIT Centre. Bonnes Pratiques de Dispensation des anticancéreux oraux - Conseils pour le syndrome main-pied [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.omedit-centre.fr>
141. Fondation contre le cancer. Syndrome main-pied | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.be>
142. Mahieu J. Effets indésirables cutanés majeurs des principales thérapies anticancéreuses. Prise en charge et étude de cas au centre Henri Becquerel [Thèse d'exercice: Pharmacie]. Rouen Normandie; 2019.
143. Association Onco-Partage. Rash cutané en cancérologie [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.onco-partage.fr>
144. OncologyPRO. Modifications de la Peau - Rash Acnéiforme [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://oncologypro.esmo.org/fr>
145. Institut National du Cancer. Chute des cheveux - Prendre soin de ses cheveux [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
146. Institut National du Cancer. Perruque - Prendre soin de ses cheveux [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
147. Institut National du Cancer. La repousse des cheveux - Prendre soin de ses cheveux [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
148. Chevrier R, Basuyau F, Benard-Thierry I, Bertrand C, Devys C, Divanon F, et al. Apports des consultations pharmaceutiques dans la prise en charge des anticancéreux oraux. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie*. 2018;4(1):45-51.
149. Ameli. Cancers et chimiothérapies - Données Générales [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/%5BANTICANCER%5D\\_donnees\\_generales%28p51%29\\_compressed.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/%5BANTICANCER%5D_donnees_generales%28p51%29_compressed.pdf)
150. Ameli. Principes et démarche [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr>
151. Ameli. Les patients sous anticancéreux par voie orale [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr>
152. Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO). Accompagnement des patients sous anticancéreux oraux. Guide d'accompagnement et fiche de suivi patient. [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://uspo.fr/wp-content/uploads/2020/10/2020-10-accompagnement-anticancereux-guide.pdf>
153. Haute Autorité de Santé. Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste\\_echelles\\_acceptees\\_2022.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste_echelles_acceptees_2022.pdf)
154. Ameli. Observance du patient. [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/600%282%29\\_ANTICANCEREUX\\_entretien\\_observance.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/600%282%29_ANTICANCEREUX_entretien_observance.pdf)
155. Ameli. Evaluation de l'observance. [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement_assurance-maladie.pdf)
156. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - OXYNORMORO 5 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
157. Département Prévention Cancer Environnement, Centre Léon Bérard. Activité physique et cancer • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 13 nov

2022]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr>

158. Centre de lutte contre le cancer. Activité physique et cancer • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr>

159. CAMI sport & cancer. L'activité physique et sportive : un remède contre la fatigue en cancérologie [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.sportetcancer.com>

160. GaucherFrance. Qu'est-ce que l'Observance ? [Internet]. Gaucher France. 2019 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.gaucherfrance.fr>

161. La ligue contre le cancer. Glioblastomes, couper les communications pour traiter [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net>

## Annexes

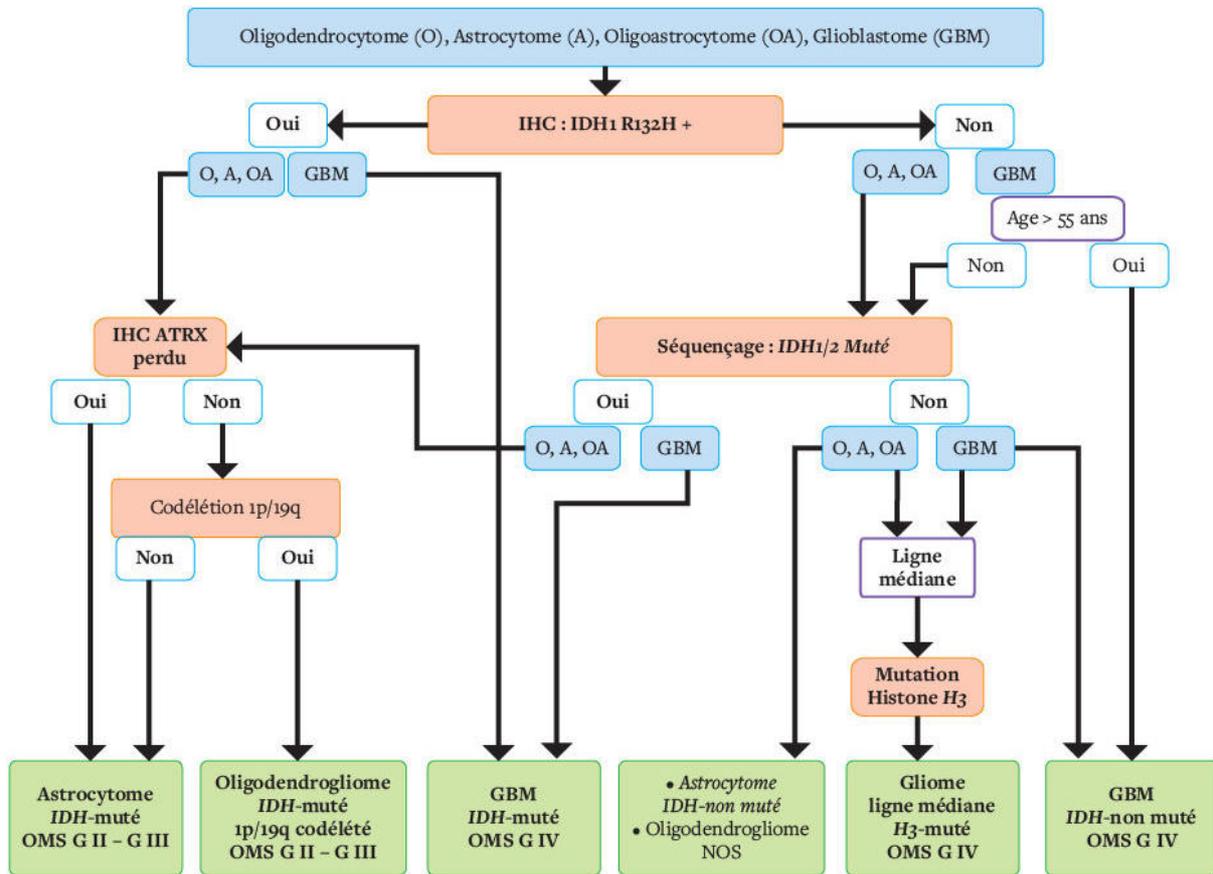
---

Annexe 1. Classification OMS 2016 des tumeurs gliales .....	108
Annexe 2. Exemple d'algorithme utilisé pour le diagnostic des tumeurs gliales (classification OMS de 2016).....	109
Annexe 3. Échelle de performance de Karnofsky .....	110
Annexe 4. Échelle de Zubrod ECOG/OMS .....	111
Annexe 5. Mini-Mental State Examination.....	112
Annexe 6. Critères RANO .....	113
Annexe 7. Bulletin d'adhésion .....	114
Annexe 8. Entretien de conclusions .....	115

## Annexe 1. Classification OMS 2016 des tumeurs gliales

Grades	Tumeurs diffuses astrocytaires et oligodendrogiales
II	Astrocytome diffus, <i>IDH</i> -muté Astrocytome gémistocytique, <i>IDH</i> -muté
II	<i>Astrocytome diffus, IDH-non muté</i>
II	Astrocytome diffus, NOS
III	Astrocytome anaplasique, <i>IDH</i> -muté
III	<i>Astrocytome anaplasique, IDH-non muté</i>
III	Astrocytome anaplasique, NOS
IV	Glioblastome, <i>IDH</i> -non muté Glioblastome à cellules géantes Gliosarcome <i>Glioblastome épithélioïde</i>
IV	Glioblastome, <i>IDH</i> -muté
IV	Glioblastome, NOS
IV	Gliome diffus de la ligne médiane, H3 K27M-muté
II	Oligodendrogliome, <i>IDH</i> -muté et codélétion 1p-19q
II	Oligodendrogliome, NOS
III	Oligodendrogliome anaplasique, <i>IDH</i> -muté et codélétion 1p-19q
III	<i>Oligodendrogliome anaplasique, NOS</i>
II	<i>Oligoastrocytome, NOS</i>
III	<i>Oligoastrocytome anaplasique, NOS</i>
	<b>Autres tumeurs astrocytaires</b>
I	Astrocytome pilocytique Astrocytome pilomyxoïde
I	Astrocytome subépendymaire à cellules géantes
II	Xanthoastrocytome pléomorphe
III	Xanthoastrocytome pléomorphe anaplasique
	<b>Tumeurs épendymaires</b>
I	Subépendymome
I	Ependymome myxopapillaire
I	Ependymome Ependymome papillaire Ependymome à cellules claires Ependymome tanacytique
II ou III	Ependymome, <i>RELA</i> fusion-positif
III	Ependymome anaplasique
	<b>Autres gliomes</b>
II	Gliome chordoïde du 3 <sup>e</sup> ventricule
I	Gliome angiocentrique
-	Astroblastome

**Annexe 2. Exemple d'algorithme utilisé pour le diagnostic des tumeurs gliales (classification OMS de 2016)**



### Annexe 3. Échelle de performance de Karnofsky

Description	Score (%)	Critères
<b>Patient capable de mener une activité normale et de travailler ; ne nécessite pas de prise en charge particulière</b>  <b>Autonomie complète</b>	100	Normal ; pas de signes de la maladie
	90	Activités normales mais présence de symptômes mineurs de la maladie
	80	Activités normales mais nécessitant des efforts ; présence de symptômes mineurs de la maladie
<b>Patient incapable de travailler mais encore capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins ; peut nécessiter une assistance</b>  <b>Autonomie complète/partielle</b>	70	Patient capable de se prendre en charge mais incapable de mener une activité normale ou de travailler
	60	Patient capable de subvenir à la plupart de ses besoins mais requiert une aide occasionnelle
	50	Patient avec des soins médicaux fréquents qui nécessitent une aide importante
	40	Patient invalide qui a besoin de soins et d'assistance constante
<b>Patient incapable de subvenir à ses besoins ; nécessite des soins hospitaliers</b>  <b>Perte d'autonomie</b>	30	Patient sévèrement handicapé, totalement dépendant avec une hospitalisation indiquée
	20	Patient très malade avec un traitement actif de soutien et une hospitalisation nécessaire
<b>État terminal</b>	10	Patient mourant, processus fatal progressant rapidement
	0	Patient décédé

#### Annexe 4. Échelle de Zubrod ECOG/OMS

<b>Indice</b>	<b>Description</b>
0	Patient asymptomatique capable de travailler et de mener une activité normale
1	Patient symptomatique mais capable de mener des petites activités
2	Patient symptomatique alité moins de 50% de la journée
3	Patient symptomatique alité plus de 50% de la journée
4	Patient confiné au lit
5	Patient décédé

## Annexe 5. Mini-Mental State Examination

### Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

#### Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

1. En quelle année sommes-nous ? .....
2. En quelle saison ? .....
3. En quel mois ? .....
4. Quel jour du mois ? .....
5. Quel jour de la semaine ? .....

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? .....   
(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? .....
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? .....
9. Dans quelle région est situé ce département ? .....
10. À quel étage sommes-nous ici ? .....

#### Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare .....
12. Fleur .....
13. Porte .....

Répétez les 3 mots.

#### Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93 .....
15. 86 .....
16. 79 .....
17. 72 .....
18. 65 .....

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

#### Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare .....
20. Fleur .....
21. Porte .....

#### Langage

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ? .....
23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ? .....
24. Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et" .....
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : *Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :*  
Prenez cette feuille de papier avec la main droite .....
26. Pliez-la en deux .....
27. Et jetez-la par terre .....
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :

"Fermez les yeux" et dire au sujet : *Faites ce qui est écrit* .....

29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :  
*Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.*  
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens.

#### Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :  
*"Voulez-vous recopier ce dessin ?"*

## Annexe 6. Critères RANO

REPONSE	CRITERES CLINIQUES	CRITERES IRM	REMARQUES
Réponse Complète (RC)	<p>Demande tous les critères suivants :</p> <p>amélioration ou stabilité clinique</p> <p>sevrage complet des corticoïdes (sauf posologie de substitution)</p>	<p>Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables prenant le contraste (T 1 gadolinium) pendant au moins 4 semaines</p> <p>Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR * Pas de nouvelles lésions</p>	Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
Réponse Partielle (RP)	<p>Demande tous les critères suivants :</p> <p>amélioration ou stabilité clinique</p> <p>dose stable ou diminuée des corticoïdes</p>	<p>Diminution de 50 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen de référence</p> <p>Pas de nouvelles lésions mesurables ou non mesurables</p> <p>Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes</p>	Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
Stabilité	<p>Demande tous les critères suivants :</p> <p>absence de réponse complète, partielle ou de progression</p> <p>dose stable ou diminuée des corticoïdes</p>	<p>Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes</p>	
Progression	<p>Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur (épilepsie, effets adverses de médicaments, complication des traitements, accident vasculaire, infection)</p> <p>augmentation de la dose des corticoïdes rendue nécessaire par la détérioration clinique</p>	<p>Augmentation de 25 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen ayant mesuré les dimensions tumorales les plus faibles (soit avant le traitement, soit au moment de la meilleure réponse)</p> <p>Augmentation du signal T2/FLAIR non lié à une comorbidité : irradiation, démyélinisation, accident ischémique, infection, épilepsie, modifications postopératoires, autres effets des traitements.</p> <p>Toutes nouvelles lésions mesurables ou non mesurables</p>	-

## Annexe 7. Bulletin d'adhésion



### Traitement par anticancéreux par voie orale DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

#### **Bulletin d'adhésion et de désignation du pharmacien**

Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale.  
Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ce traitement, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer.

Votre pharmacien et vous-même en tant qu'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à la disposition du service du contrôle médical.

**OUI**, je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale proposé par le pharmacien ci-dessous désigné

**NON**, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale

#### Identification de l'adhérent :

- Nom et Prénom : .....
- Date de naissance : .....
- N° d'immatriculation : .....
- Régime d'affiliation (reporter le code figurant dans la carte Vitale ou sur l'attestation papier) : .....
- Adresse : .....  
.....

#### Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :

- Nom de la pharmacie : .....
- Adresse : .....  
.....
- N° d'identification Assurance Maladie : .....
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement<sup>1</sup> : .....

<sup>1</sup> En cas d'absence du pharmacien initialement désigné, l'accompagnement sera assuré par un pharmacien de l'officine.

## Annexe 8. Entretien de conclusions



# ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE CONCLUSIONS



## SYNTHÈSE DES CONCLUSIONS DU PATIENT

L'accompagnement mis en œuvre doit être **adapté à chaque patient** en fonction de sa réceptivité et de son appropriation des messages transmis.

Le pharmacien doit, lors des entretiens suivants, procéder au **recueil des éléments nouveaux intervenus depuis le dernier entretien** (modifications de traitement, d'environnement, d'alimentation, d'état de santé, survenue d'effets indésirables...)

	ENTRETIEN INITIAL	ENTRETIEN « VIE QUOTIDIENNE ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES »	ENTRETIEN « OBSERVANCE »
PETITE SYNTHÈSE DE L'ENTRETIEN ET DURÉE APPROXIMATIVE			
APPRÉCIATION DU PHARMACIEN SUR LE NIVEAU D'INFORMATION DU PATIENT			
PRÉVOIR LA PRÉSENCE D'UN ACCOMPAGNANT POUR L'ENTRETIEN SUIVANT ?	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
PRÉVOIR L'ORIENTATION DU PATIENT VERS LE PRESCRIPTEUR ?	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
PRÉVOIR UNE PRISE DE CONTACT AVEC LE PRESCRIPTEUR ?	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>



**ENREGISTRER**  
Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## La prise en charge du glioblastome chez un adulte nouvellement diagnostiqué : approche officinale

---

Le glioblastome est une tumeur cérébrale qui touche les astrocytes, cellules du système nerveux central. Elle est la plus fréquente et la plus agressive des tumeurs du cerveau. Encore aujourd'hui, le glioblastome reste un cancer incurable. En entraînant une inflammation du tissu cérébral, cette pathologie provoque une augmentation de la pression intracrânienne à l'origine de nausées, de céphalées voire de troubles visuels. Les crises d'épilepsie et les troubles cognitifs sont d'autres symptômes courants de la maladie. Actuellement, le diagnostic de glioblastome repose sur l'IRM et sur l'examen anatomo-pathologique complété des données de biologie moléculaire. La résection la plus large possible en association avec de la radiothérapie et du témozolomide définit le traitement de référence dans la prise en charge du glioblastome. En fonction de l'état du patient et des caractéristiques de la tumeur, d'autres traitements peuvent être utilisés dans le cadre d'essais cliniques.

L'objectif de ce travail est de fournir un support aux pharmaciens d'officine et aux étudiants afin qu'ils s'informent sur cette pathologie. Par leur proximité, leur accessibilité, leur disponibilité et leurs connaissances, ces acteurs de santé peuvent en effet être sollicités pour accompagner le patient et son entourage. Ainsi, en prodiguant des conseils adaptés, les pharmaciens doivent être en mesure d'accompagner le malade dans la gestion des effets indésirables. Pour évaluer le ressenti du patient face à la maladie et améliorer l'observance du traitement anticancéreux, ces professionnels de santé peuvent également organiser des entretiens pharmaceutiques. La prise en charge des effets indésirables et la mise en place des entretiens pharmaceutiques sont développées dans ce travail.

---

Mots-clés : tumeur du cerveau, pression intracrânienne, IRM, témozolomide, pharmaciens, conseils, effets indésirables, entretiens pharmaceutiques

## The management of glioblastoma in a newly diagnosed adult: a pharmacy approach

---

Glioblastoma is a brain tumor that affects the astrocytes, cells of the central nervous system. It's the most common and most aggressive brain tumor. Still today, glioblastoma remains an incurable cancer. By causing an inflammation of the brain tissue, this pathology leads to an increase in intracranial pressure which causes nausea, headaches and even visual disorders. Seizures and cognitive problems are other common symptoms of the disease. Currently, the diagnosis of glioblastoma is based on MRI and pathological examination supplemented by molecular biological data. The largest possible resection in combination with radiotherapy and temozolomide is the standard treatment for glioblastoma. Depending on the patient's condition and tumor characteristics, other treatments may be used in clinical trials. The objective of this work is to provide support to retail pharmacists and students in order for them to learn more about this disease. Because of their proximity, accessibility, availability and knowledge, these health actors can indeed be called upon to support the patient and his family. Thus, by providing appropriate advice, pharmacists must be able to support the patient in the management of adverse effects. To assess the patient's feelings about the disease and improve compliance with cancer treatment, these healthcare professionals can also organize pharmaceutical discussions. The management of side effects and the implementation of pharmaceutical interviews are developed in this work.

---

Keywords : brain tumor, intracranial pressure, MRI, temozolomide, pharmacists, advice, side effects, pharmaceutical interviews

