



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2014

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 Avril 2014, sur un sujet dédié à :

**LA PLACE DU PCV DANS LA PRISE EN CHARGE DES GLIOMES DIFFUS DE BAS
GRADE :
EXPERIENCE AU SEIN DE L'UNITE DE NEURO-ONCOLOGIE
DU CHU DE NANCY**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Céline LACROIX**

née le 08 avril 1983

Membres du Jury

Président :	Professeur Stéphane GIBAUD,	Faculté de Pharmacie
Juges :	Docteur Kahina HASSANI,	Pharmacie à usage intérieur, CHU de Nancy
	Docteur Marie BLONSKI,	Unité de neuro-oncologie, CHU de Nancy
	Professeur Luc TAILLANDIER,	Unité de neuro-oncologie, CHU de Nancy
	Jean-Paul SIMON, Pharmacien,	Pharmacie Simon, Custines

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	Section CNU*	Discipline d'enseignement
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI ☩	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND ☩	87	<i>Environnement et Santé</i>
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

⊠ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des 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 FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon président de jury de thèse,

Monsieur Stéphane GIBAUD,

Praticien Hospitalier,

Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse gratitude.

A mes directeurs de thèse,

Madame Kahina HASSANI,

Pharmacien hospitalier, CHU de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.

Pour votre gentillesse, vos conseils, votre implication et votre rigueur, je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements.

Monsieur Luc Taillandier,

Professeur de Neuro-oncologie, CHU de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer et de juger ce travail.

Je vous remercie pour vos conseils, vos encouragements, votre gentillesse, votre humanité, votre simplicité et surtout votre disponibilité.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mes juges,

Madame Marie BLONSKI,

Docteur en médecine, unité de Neuro-oncologie, CHU de Nancy

*Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer et juger ce travail.
Je vous remercie pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail, pour
votre implication essentielle, vos encouragements, votre gentillesse.*

Monsieur Jean-Paul SIMON,

Pharmacien, Maître de stage

*Qui m'a fait le grand plaisir d'accepter de juger cette thèse.
Recevez cette invitation en témoignage de tout ce que vous m'avez appris
depuis le début de mon cursus universitaire.
Pour votre savoir, votre gentillesse, votre soutien, votre confiance, soyez
assuré de ma plus profonde reconnaissance.*

A Cyril,

Notre doudou, tu nous as quitté trop tôt, de là-haut, j'espère que tu es fière de ta petite sœur. Tu m'as donné la force de persévérer. Même si j'étais très petite, je n'oublierais jamais les quelques moments passés à tes côtés, ils me sont très chers. Tu me manques terriblement. Je t'aime très fort. Je te dédie cette thèse.

A mes parents,

Papa, maman merci pour votre soutien, votre présence et votre patience durant toutes ces années. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir encouragé sans cesse dans cette voie. Je ne vous remercierais jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté, pour l'amour que vous me portez, un immense MERCI. Je vous aime tellement fort.

A ma moitié,

Mon cœur, merci pour m'avoir supporté dans les moments compliqués, pour ta patience, ton amour. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir soutenu, aidé et encouragé à aller jusqu'au bout. Que de beaux moments à tes côtés, très heureuse de partager ma vie avec toi. A notre bonheur...

A Cédric, Sabrina, Amaury et Eloïse

Merci à toi grand frère de m'avoir soutenu dans les périodes de doutes et tout simplement merci d'avoir été là pour jouer ton rôle de grand frère. Merci à tous les deux, frère et Sabrina, d'avoir cru en moi. Amaury et Eloïse, mes loulous, tata vous remercie pour tout l'amour que vous lui apportez, tata sera toujours présente pour vous.

A ma famille,

Pépère, le « petit bout de ficelle » a bien grandi. Mémère, merci pour ta compréhension et tes précieux conseils de nos petites discussions du mercredi après-midi autour d'un petit goûter. Vous me manquez.

Colette, Nicole et Jean-Pierre, Alain et Thioa, les cousines et cousins, merci pour vos encouragements et votre soutien.

A Carine, Laurine, Julie et Jérémy

Merci Rinette pour ton soutien. Laurine et Julie, mes petites princesses, tata Céline sera toujours là pour vous guider, répondre à vos questions de filles et faire du shopping ! Jérémy, tu as toujours cru en moi, merci à toi.

A ma belle-famille,

Maria et François, Mamie et Papie du Portugal, Luisine, Paline et Walter, Gérard et Jocelyne, Jacqueline merci à tous pour votre accueil chaleureux.

A Jejen, Laure et Damien,

Merci pour tous ces moments passés ensemble, nos fous rires sur les bancs de la fac et nos soirées privées chez Miss Jejen Cacolac sans oublier la présence de Mister Tena ! Vous avez rendu ces années inoubliables.

Dam, profite à fond mais reviens nous vite, tu me manques.

Jejen et Laure je vous souhaite tout le bonheur du monde avec vos chéris.

A mes ami(e)s,

Aurélie et Gaël, Armel, Clément et les princesses, Laura et Julien, Tiffany et JIP, Doum et tous ceux que je n'ai pas cité, merci pour votre amitié.

A l'équipe de la Pharmacie Simon,

Madame Simon, je vous remercie pour votre savoir, votre gentillesse, votre générosité et votre confiance.

Marie-Christine, merci pour ces bons moments partagés ensemble, pour ta gentillesse.

Martine, les petites pauses café du matin ont été de très bons moments.

Emilie, on se retrouvera peut être dans le futur...

Anne et Armel merci pour vos conseils.

A l'équipe de la Pharmacie de 2 rives,

Monsieur des Cilleuls, merci pour votre confiance depuis le début, merci de m'avoir permis d'acquérir cette belle expérience d'adjointe (ce n'est pas fini).

Aux filles : Elodie nos discussions avant la fermeture me manquent beaucoup... ; Céline de belles aventures nous attendent... ; Océane et tes petites histoires ; Laëtitia et Mélissa bienvenues parmi l'équipe de choc ! Claire bon courage pour la suite...

Table des matières

Table des matières.....	11
Liste des abréviations.....	14
Liste des tableaux.....	16
Liste des figures	17
Liste des annexes	19
Introduction.....	20
I. Généralités	22
1 Les tumeurs primitives du système nerveux central.....	23
1.1 Epidémiologie.....	23
1.2 La classification des gliomes	23
1.2.1 La classification de l’OMS	24
1.2.2 La Classification de Sainte-Anne.....	25
2 Les gliomes diffus de bas grade	26
2.1 Introduction.....	26
2.2 Epidémiologie	27
2.3 Les astrocytomes.....	28
2.4 Les oligodendrogliomes.....	28
2.5 Les oligoastrocytomes	28
2.6 Evolution des gliomes diffus de bas grade	28
2.7 Diagnostic clinique et radiologique	29
2.7.1 Diagnostic clinique	29
2.7.2 Diagnostic radiologique	30
2.7.3 Diagnostic anatomopathologique : la biopsie stéréotaxique.....	31
2.8 Les facteurs pronostiques.....	32
2.8.1 L’âge au diagnostic	32
2.8.2 L’état clinique du patient	32

2.8.3	La tumeur : localisation et volume.....	34
2.8.4	Histologie et biologie moléculaire	34
3	Stratégie thérapeutique de prise en charge des gliomes de bas grade	37
3.1	Le traitement symptomatique	37
3.2	Le traitement étiologique	38
3.2.1	La chirurgie	39
3.2.2	La radiothérapie	40
3.2.3	La chimiothérapie	41
4	PCV : généralités	42
4.1	Le protocole	42
4.2	Toxicité du PCV	43
4.2.1	Toxicité aiguë.....	43
4.2.2	Toxicité retardée	46
4.2.3	Toxicités secondaires	47
II.	Gliomes diffus de bas grade et PCV, revue de la littérature	49
1	Introduction.....	50
2	Revue de la littérature	50
3	Analyse	59
4	Comparaison TMZ versus PCV	60
III.	Gliomes diffus de bas grade et PCV, étude rétrospective au CHU de Nancy.	62
1	Objectif	63
2	Matériel et méthode	64
2.1	Matériel	64
2.2	Méthode et patients	64
2.2.1	Date et lieu de l'étude	64
2.2.2	Protocole de traitement	65
2.2.3	Critères d'inclusion	66

2.2.4	Critères d'exclusion	66
2.2.5	Exploitation des données recueillies	66
3	Résultats.....	67
3.1	Description de la population	67
3.2	Histologie et topographie de la tumeur des patients ayant reçu PCV entre 1993 et 2005 ...	67
3.3	Stratégie thérapeutique de prise en charge des patients	69
3.4	Les complications liées au PCV	71
3.4.1	Les complications hématologiques	72
3.4.2	Les complications digestives	74
3.4.3	Les autres toxicités.....	74
3.5	Impact de la radiothérapie et ses complications	74
3.6	Evaluation de l'impact du traitement sur le volume tumoral.....	76
3.7	Comparaison PCV + RT versus PCV seul.....	78
3.7.1	Comparaison sur la transformation anaplasique	78
3.7.2	Le nombre de patients survivants	79
3.7.3	Evaluation de l'impact du traitement sur l'IK	79
3.7.4	Evaluation de l'impact du traitement sur l'épilepsie	80
3.7.5	Comparaison de la réponse radiocinétique PCV + RT versus PCV	80
3.8	Impact du traitement sur le délai de transformation anaplasique	81
3.9	Evaluation de la biologie moléculaire.....	81
3.10	Survie globale des patients.....	81
4	Conclusion	82
IV.	Conclusion et perspectives	84
	Annexes.....	86
	Bibliographie.....	99

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CT : Chimiothérapie
CTA: Common Toxicity Criteria
DCI : Dénomination Commune Internationale
DTM : Diamètre Tumoral Moyen
GDBG : Gliome Diffus de Bas Grade
Gy : Gray
HTIC : Hypertension Intracrânienne
IDH : Isocitrate DésHydrogénase
IK : Indice de Karnofsky
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
MGMT : 06-MéthylGuanine-DNA MéthylTransférase
MMSE : Mini Mental State Examination
MS : Médiane de Survie
MTD : Median Tumor Diameter
MTP : Median time to Progression
NCI-CTC : National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
OD : OligoDendrogliome
OA : OligoAstrocytome
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PC : Procarbazine Cecenu
PCV : Procarbazine, CCNU, Vincristine
PET : Positron Emission Tomography
PNN : PolyNucléaire Neutrophile
QDV : Qualité De Vie
RnTPSNC : Registre national des Tumeurs Primitive du Système Nerveux Central
RPA : Recursive Partitioning Analysis
RT : Radiothérapie

SNC : Système Nerveux Central

TMZ : Témzolomide

TPSNC : Tumeur Primitive du Système Nerveux Central

Liste des tableaux

Tableau I : La classification des gliomes selon l'OMS	24
Tableau II : La classification des gliomes selon Saint-Anne.....	25
Tableau III : Les molécules antiépileptiques utilisées dans la prise en charge de l'épilepsie des patients atteints de GDBG	37
Tableau IV : Revue de la littérature PCV et GDBG	50

Liste des figures

Figure 1: Pronostic des patients atteints de GDBG selon la classification RPA	33
Figure 2: La survie globale des patients atteints de GDBG en fonction de la présence ou non de la codélétion 1p19q.....	35
Figure 3: Stratégie de prise en charge des patients atteints de gliomes de grade II.....	38
Figure 4 : Schéma d'administration du PCV	42
Figure 5: Les différentes séquences thérapeutiques chez les patients atteints de GDBG.....	65
Figure 6: Répartition homme/femme chez les patients atteints de GDBG et ayant reçu PCV entre 1993 et 2005 au CHU de Nancy	67
Figure 7: Répartition du type histologique tumoral des patients atteints de GDBG et traités par PCV entre 1993 et 2005.....	68
Figure 8: Répartition des patients atteints de GDBG et traités par PCV selon la localisation la tumorale.	68
Figure 9: Répartition des patients atteints de GDBG selon le type de prise en charge initiale (biopsie, exérèse totale ou partielle)	69
Figure 10: Les différentes séquences thérapeutiques intégrant PCV et utilisées chez les patients atteints de GDBG.....	69
Figure 11: Répartition des patients atteints de GDBG selon le motif d'introduction du PCV	70
Figure 12: Répartition des patients selon qu'ils ont développé ou pas une complication imputable au PCV.....	71
Figure 13: Répartition selon le nombre de toxicité développée des patients atteints de GDBG	71
Figure 14: Les différentes complications observées des patients atteints de GDBG et ayant reçu PCV entre 1993 et 2005.....	72
Figure 15: Répartition des différents types et grades de toxicité hématologique observés chez les patients traités par PCV	73
Figure 16: Répartition des différents grades de toxicité selon la classification NCI-CTC version 4..	73
Figure 17: Répartition de la toxicité digestive observée chez les patients atteints de GDBG et traités par PCV selon les grades de la classification NCI-CTC version 4.....	74
Figure 18: Indication de l'utilisation de la RT chez les patients atteints de GDBG et traités par PCV	75

Figure 19: Répartition des différentes complications imputables à la RT chez les patients atteints de GDBG	75
Figure 20: Evolution du diamètre tumoral moyen (DTM) avant, pendant, après PCV et RT.....	77
Figure 21: La transformation anaplasique dans le groupe des patients traités par PCV versus le groupe des patients traités par PCV + RT.....	78
Figure 22: Survie des patients atteints de GDBG traités par PCV et selon qu'ils sont vivants ou décédés.....	79
Figure 23: Evaluation de l'IK des patients atteints de GDBG selon la séquence thérapeutique.....	79
Figure 24: Impact du PCV et du PCV + RT sur l'épilepsie des patients atteints de GDBG	80
Figure 25: Réduction du volume tumoral des patients atteints de GDBG dans le groupe PCV + RT versus le groupe PCV.....	80

Liste des annexes

Annexe 1: Le performans status OMS.....	87
Annexe 2: Indice de Karnofsky	88
Annexe 3 : Protocole PCV	89
Annexe 4 : Survie sans progression pour PCV (n=61) versus PC (n=84).....	90
Annexe 5: Evaluation du diamètre moyen de la tumeur.....	91
Annexe 6: Evaluation de la poursuite de la baisse du volume chez deux patients après l'arrêt du PCV	92
Annexe 7: Les taux de réponse selon les critères de McDonald.....	93
Annexe 8: Résultats cliniques et radiologiques Catenox et al, (45)	94
Annexe 9: Grille de recueil utilisée lors de l'étude des patients atteints de GDBG et traités par PCV entre 1993 et 2005.....	95
Annexe 10 : Classification NCI-CTC version 4	97
Annexe 11: Critères de réponses selon McDonald	98

Introduction

Les gliomes diffus de bas grade (GDBG) sont des tumeurs cérébrales rares, d'origine gliale et de nature infiltrante. Ces tumeurs évoluent en deux phases : une première phase silencieuse correspondant à une croissance lente, et une seconde phase de croissance rapide en rapport avec une transformation anaplasique. Elles sont le plus souvent développées chez des patients jeunes (âge médian 40 ans) ayant une vie socioprofessionnelle et familiale dite « normale ».

L'objectif de la prise en charge est double : retarder le plus longtemps possible la transformation anaplasique tout en préservant la qualité de vie des patients. Plusieurs options thérapeutiques sont possibles : la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie.

La chirurgie est le traitement de première intention. En effet, elle a montré un impact positif sur la qualité de vie et la survie : la médiane de survie (MS) est de l'ordre de 13 ans versus 5,8 ans avec une simple biopsie. (1)

La chimiothérapie (CT) quant à elle, peut être utilisée avant ou après un geste chirurgical. En effet, la CT peut être utilisée en première intention ce qui permet de réduire la masse tumorale lorsque celle-ci est importante et rend la tumeur accessible à une chirurgie. Elle permet d'améliorer la clinique et de soulager le patient. L'association Procarbazine, CCNU/Iomustine et Vincristine (PCV) était la plus utilisée jusqu'à l'apparition de nouvelles molécules moins toxiques comme Témodal®.

L'utilisation de la radiothérapie (RT) fait débat, en raison de sa neurotoxicité et de son impact négatif sur la plasticité cérébrale. Elle est utilisée en dernier recours en cas de progression après la chirurgie et la CT.

L'objectif de notre travail est de répondre à un certain nombre de questions parmi lesquelles : évaluer l'intérêt du PCV dans la prise en charge des GDBG? Avons-nous trop vite abandonné le PCV en faveur du TMZ? En effet, ne vaut-il pas mieux utiliser le PCV au prix d'une toxicité temporaire versus une diminution du volume tumoral pendant 2 ans après l'arrêt du PCV (Mason, 1996).

Cependant, peut-on mettre le PCV en 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} intention ? Faut-il supprimer le PCV ? Existe-t-il une synergie entre la radiothérapie et le protocole PCV ?

Nous tenterons d'apporter des éléments de réponse aux questions « PCV ou pas ? » et « PCV versus TMZ ».

Pour cela, nous avons réalisé une revue de la littérature ainsi qu'un travail rétrospectif sur un échantillon de patients traités par PCV et suivi au sein de l'unité de neuro-oncologie de l'hôpital Central du CHU de Nancy.

Ce travail se divise en trois parties. Dans une première partie, nous nous intéresserons à des généralités à propos des GDBG ainsi qu'à leur prise en charge par le PCV. Dans une deuxième partie, nous ferons une synthèse bibliographique, revue de la littérature de la prise en charge des GDBG par PCV. La troisième et dernière partie correspond à une étude rétrospective d'une cohorte de patients atteints de GDBG et traités par PCV au sein de l'unité de neuro-oncologie de l'hôpital Central du CHU de Nancy.

I. Généralités

1 Les tumeurs primitives du système nerveux central

1.1 Epidémiologie

Les tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) sont estimées à 2 % de l'ensemble des cancers. Elles sont moins fréquentes que les tumeurs secondaires qui concernent, elles, 25 à 30 % de la population suivie pour un cancer. Leur incidence globale est de 15 cas pour 100 000 habitants dans les pays industrialisés. Il a été constaté une augmentation de 1 à 3 % de l'incidence globale des tumeurs du SNC au cours des dernières décennies. Les tumeurs primitives du SNC sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes (de 1,1 à 1,7 fois pour l'ensemble des types tumoraux majeurs, jusqu'à 2,2 pour les lymphomes et 3,3 pour les tumeurs à cellules germinales). A l'inverse, les méningiomes sont deux fois plus fréquents chez la femme. (2)

Les gliomes représentent 50% des tumeurs primitives du SNC de l'adulte. (3)

Il existe plusieurs sous-types de gliomes qui sont de pronostic différents, fonction du caractère infiltrant ou non, de la localisation de la tumeur. Ils sont ordonnés en classes croissantes de malignités ou « grades » de malignités selon différentes classifications.

1.2 La classification des gliomes

La classification d'un gliome donne des informations sur le pronostic des patients et participe de façon décisive aux choix thérapeutiques. C'est pourquoi il est important d'avoir une nomenclature histologique universelle pour permettre une prise en charge adaptée.

Il existe deux classifications des gliomes :

- La classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (Tableau I)
- La classification de l'hôpital Saint-Anne

1.2.1 La classification de l’OMS

Selon la classification de l’OMS, on peut décrire 4 grades tumoraux qui sont regroupés en gliomes de haut grade et gliomes de bas grade.

Tableau I : La classification des gliomes selon l'OMS

Grade		Astrocytome	Oligodendrogliome	Gliome mixte	Survie globale médiane
Gliomes de bas grade	I	Astrocytome pilocytique			10 ans
	II	Astrocytome	Oligodendrogliome	Oligoastrocytome	6 à 8 ans
Gliomes de haut grade	III	Astrocytome anaplasique	Oligodendrogliome anaplasique	Oligoastrocytome anaplasique	1,5 à 2,5 ans
	IV	Glioblastome			0,5 à 1 an

La classification de l’OMS, révisée en 1993, 2000, puis 2007 est fondée sur deux types de critères :

- L’histologie, en particulier sur le type cytologique prédominant.
- Le grade de malignité établit selon cinq critères qui sont la densité cellulaire, les atypies nucléaires, l’activité mitotique, la prolifération microvasculaire et la nécrose. (4)

Cependant, cette classification manque de reproductibilité. En effet, elle ne prend notamment pas en compte l’hétérogénéité tumorale et ne fait pas de distinction entre les cellules tumorales et le parenchyme résiduel infiltré. (5) Or les tumeurs gliales sont des lésions extrêmement inhomogènes. Il est possible de trouver plusieurs grades évolutifs au sein d’une même lésion, et parfois une simple biopsie ne suffit pas pour retrouver le grade le plus élevé.

1.2.2 La Classification de Sainte-Anne

La classification française de l'hôpital Sainte-Anne a une meilleure reproductibilité, elle est d'utilisation plus simple. En effet, cette classification correspond à une démarche diagnostique, anatomo-clinique intégrant les données cliniques, radiologiques et histologiques. Elle dépend des différentes biopsies stéréotaxiques réalisées au niveau du tissu lésionnel et observées en imagerie, ce qui permet d'établir une corrélation anatomo-radiologique et de mieux comprendre le mode de croissance des gliomes ainsi que leur organisation spatiale.

Dans cette classification, on distingue trois types de gliomes : les oligodendrogliomes, les oligoastrocytomes de grade A ou B et les glioblastomes. (4), (5)

Le système grading de l'hôpital Sainte-Anne repose sur deux critères qualitatifs et hautement reproductibles:

- La présence d'une hyperplasie des cellules endothéliales ;
- La présence d'une exacerbation de la prise de contraste.

Tableau II: La classification des gliomes selon Saint-Anne

<u>GRADE A :</u>	Absence d'hyperplasies endothéliales et de prise de contraste
Oligodendrogliomes	
Oligoastrocytomes	
<u>GRADE B :</u>	Hyperplasies et/ou prise de contraste
Oligodendrogliomes	
Oligoastrocytomes	
Glioblastomes	

Même si la classification de Saint-Anne semble simple, elle présente d'autres difficultés en neuro-oncologie car elle regroupe dans des catégories des tumeurs différentes. Elle est moins utilisée au profit de la classification OMS qui constitue actuellement la classification de référence.

2 Les gliomes diffus de bas grade

2.1 Introduction

Les gliomes sont des tumeurs primitives du système nerveux central développés aux dépens des cellules gliales. Ils constituent un ensemble hétérogène où chaque variété tumorale correspond à une cellule souche spécifique. Ce sont des tumeurs agressives, résistantes à certains traitements mais qui en règle générale ne se métastasent pas.

Selon, l'OMS les gliomes peuvent être classés en bas grade et haut grade.

- Les gliomes de bas grade :

Les gliomes de bas grade englobent selon la classification de l'OMS les gliomes de grade I et II. Il s'agit de tumeurs d'évolution lente.

Les gliomes de grade I sont représentés par les astrocytomes pilocytiques, les gangliomes, les astrocytomes sous-épendymaires. Il s'agit principalement de tumeurs bénignes, souvent pédiatriques, bien délimitées (non invasives) et dont l'exérèse chirurgicale seule peut permettre une rémission complète à long terme voire définitive.

Les gliomes de grade II sont représentés par les astrocytomes diffus, les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes diffus. Ils sont le plus souvent diagnostiqués chez des patients jeunes (médiane d'âge autour de 40 ans) ayant une vie familiale et socioprofessionnelle normale.

Ils s'agit de tumeurs diffuses infiltrantes, de ce fait elles sont difficilement accessibles à la chirurgie. Néanmoins, la chirurgie a été rendue possible grâce aux travaux d'Hugues Duffau. Les gliomes de grades II ont longtemps étaient considérés comme des tumeurs bénignes et peu voire non évolutives. Cependant, différents travaux ont souligné leur évolutivité constante en démontrant que ces tumeurs présentaient une croissance spontanée continue (moyenne de 8mm/an), infiltraient le parenchyme cérébral, et se transformaient en gliome de haut grade. (4)

Aujourd'hui, la prise en charge doit être la plus précoce possible pour éviter la transformation anaplasique.

Nous ne pouvons pas déterminer la date exacte d'apparition du GDBG, car il existe une longue période initiale de développement tumoral (environ 15 ans), qui est cliniquement asymptomatique et radiologiquement silencieuse. Cependant, compte tenu de l'âge médian du diagnostic (40 ans) et de

la croissance continue linéaire, il semblerait que la tumeur se développe au cours de l'adolescence ou chez l'adulte jeune. (6)

- Les gliomes de haut grade :

Les gliomes de haut grade englobent selon la classification de l'OMS les gliomes de grade III et IV. Les tumeurs de bas grade évoluent presque invariablement vers des tumeurs de plus haut grade III et IV qui conduisent au décès du patient. Le temps de transformation varie de quelques mois à plusieurs années. L'expérience clinique montre que les tumeurs de grade III évoluent moins vite que les tumeurs de grade IV. (7)

La majorité de ces tumeurs (75%) sont entièrement ou partiellement composées de cellules tumorales avec des caractéristiques de dédifférenciation oligodendrogiales tandis qu'une minorité sont des gliomes astrocytaires. (8)

2.2 Epidémiologie

Les données épidémiologiques relatives aux tumeurs cérébrales sont difficiles à évaluer. En effet, le manque de reproductibilité de la classification de l'OMS est à l'origine de résultats différents selon l'anatomopathologiste qui réalise l'examen. De plus, les registres détaillant ces types de tumeurs sont peu nombreux et peuvent utiliser des méthodes de recensement différentes.

Le registre national des Tumeurs Primitives du Système Nerveux Central (RnTPSNC) a estimé l'incidence des astrocytomes diffus à 0,14/100000 habitants/an, des oligodendrogliomes à 0,75/100000 habitants/an et des oligoastrocytomes à 0,34/100000 habitants/an. Ce recensement est réalisé par des services de neurochirurgie en collaboration avec des laboratoires d'anatomopathologie français prenant en charge les TPSNC.

Les gliomes diffus de bas grade ont une incidence d'environ 1 à 1,2/100000 habitants/an soit moins de 1000 nouveaux cas/an. (4)

2.3 Les astrocytomes

Les astrocytomes diffus infiltrants de grade II se caractérisent par un niveau élevé de différenciation cellulaire, une croissance lente et une infiltration diffuse des structures cérébrales adjacentes. Ils représentent 90% des gliomes (3). Ils affectent essentiellement les adultes jeunes (la quarantaine) et évoluent vers l'astrocytome anaplasique de grade III ou vers le glioblastome de grade IV. (4)

2.4 Les oligodendrogliomes

Les oligodendrogliomes de grades II sont des tumeurs bien différenciées infiltrantes d'évolution lente, typiquement localisées dans les hémisphères cérébraux et composées de cellules appelées oligodendrocytes. Ils ont un aspect caractéristique dit « en nid d'abeille ». Ils comportent des zones microkystiques, des calcifications. Ces oligodendrogliomes affectent essentiellement les adultes et représentent 5% des TPSNC. (3), (4)

2.5 Les oligoastrocytomes

Les oligoastrocytomes, encore appelés gliomes mixtes posent des difficultés diagnostiques avec les oligodendrogliomes « purs » d'une part et les astrocytomes d'autre part. Les oligoastrocytomes se caractérisent par la présence de deux types cellulaires : astrocytaires et oligodendrogliales. (4)

2.6 Evolution des gliomes diffus de bas grade

Les gliomes de grade II évoluent en deux phases :

- La première phase correspond au grade II histologique présentant une période dissimulée puis une période de visibilité clinique et radiologique.

Elle se caractérise histologiquement par des plages tumorales de faible densité cellulaire, sans néovascularisation, qui infiltrent le parenchyme cérébral (responsable de crises d'épilepsie).

L'augmentation du volume tumoral moyen est de 4 mm/an. Un taux de croissance supérieur à 8 mm/an est associé à un pronostic défavorable prédisant une transformation anaplasique précoce.

- La deuxième phase correspond aux grades III et IV histologiques, il s'agit de la transformation maligne, en effet, les gliomes de grade II évoluent de façon systématique vers l'anaplasie. Les mécanismes exacts impliqués dans la transformation anaplasique ne sont pas connus empêchant de prédire sa survenue pour chaque patient.

Histologiquement, on observe une prolifération cellulaire tumorale associée à une néoangiogénèse avec néoformation de microvaisseaux engendrant des plages de tissu tumoral destructeur au sein du tissu cérébral.

Cliniquement, on observe l'installation de déficits neurologiques, d'hypertension intracrânienne et une modification et/ou aggravation de l'épilepsie.

Radiologiquement, on observe une accélération de la croissance tumorale avec l'apparition d'une prise de contraste, d'œdème, d'effet de masse et de nécrose.

Cette transformation anaplasique qui apparaît avec un délai médian de 7 à 8 ans aboutit inéluctablement au décès du patient avec une médiane de survie globale autour de 10 ans. (4), (66)

La difficulté est de connaître, pour un patient donné à un instant donné, à quel niveau il se trouve dans la transition de grade II à grade III/IV.

2.7 Diagnostic clinique et radiologique

Le diagnostic précoce des gliomes de grade II permet d'optimiser leur prise en charge thérapeutique.

2.7.1 Diagnostic clinique

Les symptômes observés dépendent de leur localisation. Ils résultent de la destruction, de l'envahissement ou de la compression du tissu cérébral.

L'épilepsie : c'est le symptôme révélateur, il est présent dans plus de 80% des cas. Il arrive comme un « coup de tonnerre dans un ciel tranquille ». La crise d'épilepsie est le plus souvent partielle avec une généralisation secondaire possible.

L'hypertension intracrânienne (HTIC) : du fait de l'œdème cérébral, l'HTIC se manifeste par des céphalées, des nausées et des vomissements. Malgré un volume tumoral parfois très important, l'HTIC ne se manifeste qu'exceptionnellement. (4)

Les signes généraux : troubles de la mémoire, troubles mentaux, troubles de l'humeur, perte de connaissance, troubles de l'équilibre, troubles de la vue...

2.7.2 Diagnostic radiologique

1. Bilan initial

L'imagerie permet de confirmer le diagnostic clinique et d'établir un bilan tumoral initial : taille, localisation et aspect du gliome. Ce bilan radiologique initial permet d'estimer le pronostic et d'envisager la stratégie thérapeutique. L'imagerie doit accompagner l'évolution de la tumeur. Il existe de nouvelles technologies qui permettent d'observer les tumeurs sous différents aspects, de préciser leur morphologie, leur histologie ou encore de faire un repérage grâce à la neuronavigation. (9)

2. L'IRM / scanner

Malgré son intérêt, le scanner est détrôné par l'imagerie par résonance magnétique (IRM), elle permet de mesurer la taille de la tumeur, de visualiser les lésions infiltrantes (très peu visibles au scanner), de mettre en évidence les éventuelles extensions tumorales à distance. Cet examen est systématique en bilan pré thérapeutique, et en post-opératoire pour différencier un résidu tumoral d'une prise de contraste cicatricielle et lors de période de surveillance.

L'IRM analyse différentes séquences T1, T2 et FLAIR sans et après injection de gadolinium permettant de décrire la localisation et dimension de la tumeur, la prise de contraste, la présence d'œdème et d'hémorragie intratumorale, les lésions infiltrantes (peu décrites au scanner) ou les extensions tumorales. (10)

3. L'IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle (IRMf) permet de définir et repérer les régions motrices et langagières. Dans une optique pré-chirurgicale, une IRMf d'activation vise à préciser la position de la lésion par rapport aux structures anatomiques avoisinantes. C'est une technique qui a l'avantage d'être non invasive et qui permet d'établir une cartographie de l'ensemble de l'encéphale. Cependant, elle n'est pas fiable car ne distingue pas la différence entre les zones fonctionnelles et les zones à opérer. Il s'agit d'une reconstruction mathématique mais ne représente pas la réalité. (9), (1) En cas de doute avec une autre pathologie, plus récemment le spectro IRM peut aider à l'établissement du diagnostic différentiel.

4. Les examens métaboliques

Des examens métaboliques comme la tomographie cérébrale à émission de positons PET18FDG est un examen d'imagerie moléculaire permettant la caractérisation des tumeurs cérébrales par leur métabolisme glucidique. Les tumeurs de haut grade ont une consommation glucidique augmentée alors que les GDBG ont un métabolisme équivalent à celui du cortex cérébral normal (11). La PET Méthionine peut également être discuté pour la recherche de « hot spot » signalant le plus souvent la présence d'une malignité ou d'anaplasie. Ceci apporte à l'imagerie une représentation des différents métabolites et de leur concentration respective au sein des tissus étudiés. Les OD sont caractéristiques d'une hyperfixation alors que les astrocytomes ne présentent aucune fixation. (12)

Différentes techniques d'imagerie semblent apporter des informations indirectes quant à l'agressivité tumorale. Seule l'imagerie de perfusion permettrait de détecter précocement la transformation d'un gliome de bas grade en un gliome de haut grade par la présence d'une hyperperfusion.

2.7.3 Diagnostic anatomopathologique : la biopsie stéréotaxique

La biopsie est pratiquée lorsque la chirurgie est impossible. La biopsie stéréotaxique permet de prélever précisément un échantillon de la lésion pour en faire l'analyse histopathologique. Le neurochirurgien prend soin de prélever un ou plusieurs échantillons pour qu'il soit le plus représentatif possible de l'ensemble tumoral (pour ne pas sous-estimer l'agressivité tumorale et

passer à côté d'un foyer anaplasique). Le prélèvement doit permettre le diagnostic histopathologique (type et grade) et si possible la réalisation d'études génétiques et de biologie moléculaire.

2.8 Les facteurs pronostiques

Il existe cinq facteurs qui sont reconnus comme ayant une valeur pronostique (13) :

1. L'âge au diagnostic,
2. L'évolution clinique du patient,
3. La tumeur : localisation et volume,
4. L'histologie,
5. La biologie moléculaire.

Des scores pronostiques peuvent être établis à partir de la combinaison de ces facteurs. Ils sont développés ci-dessous.

2.8.1 L'âge au diagnostic

L'âge est un facteur important, en effet, le fait que l'âge élevé (>40ans) soit un critère pronostique est cohérent avec la notion selon laquelle la fréquence des grades élevés augmente avec l'âge. On peut considérer deux âges charnières, vers 20 ans et vers 40-55ans, avec un pic d'incidence qui se situe vers 40 ans (7). Avant 20 ans, l'évolutivité apparaît lente, alors qu'au-delà de 40-55 ans la transformation anaplasique apparaît plus rapidement. (4)

2.8.2 L'état clinique du patient

Les patients sont en général jeunes (40 ans en moyenne) et en bon état général. Plusieurs éléments permettent d'évaluer l'état clinique du patient et par conséquent :

- Le *performans status* dépend de la taille tumorale, de la localisation et du mode de découverte d'après l'annexe 1.

- **L'indice de Karnofsky (IK)** permet l'évaluation de l'état clinique du malade. C'est la cotation de l'état général, de l'activité et du pronostic utilisé dans les cancers. D'après l'annexe 2, un indice de Karnofsky inférieur à 70% est un facteur indépendant de mauvais pronostic.
- **La présence de signes neurologiques** est révélatrice de la pathologie : l'épilepsie apparaît comme « un orage dans un ciel clair ». Ces signes à l'origine du diagnostic (60 à 80% des patients), sont associés à un moins bon pronostic. (7)

Parmi les facteurs pronostiques, la classification RPA (Recursive Partitioning Analysis) (figure 1) renseigne sur la survie en regroupant l'âge, l'IK, la présence ou non d'une prise de contraste initiale. (14)

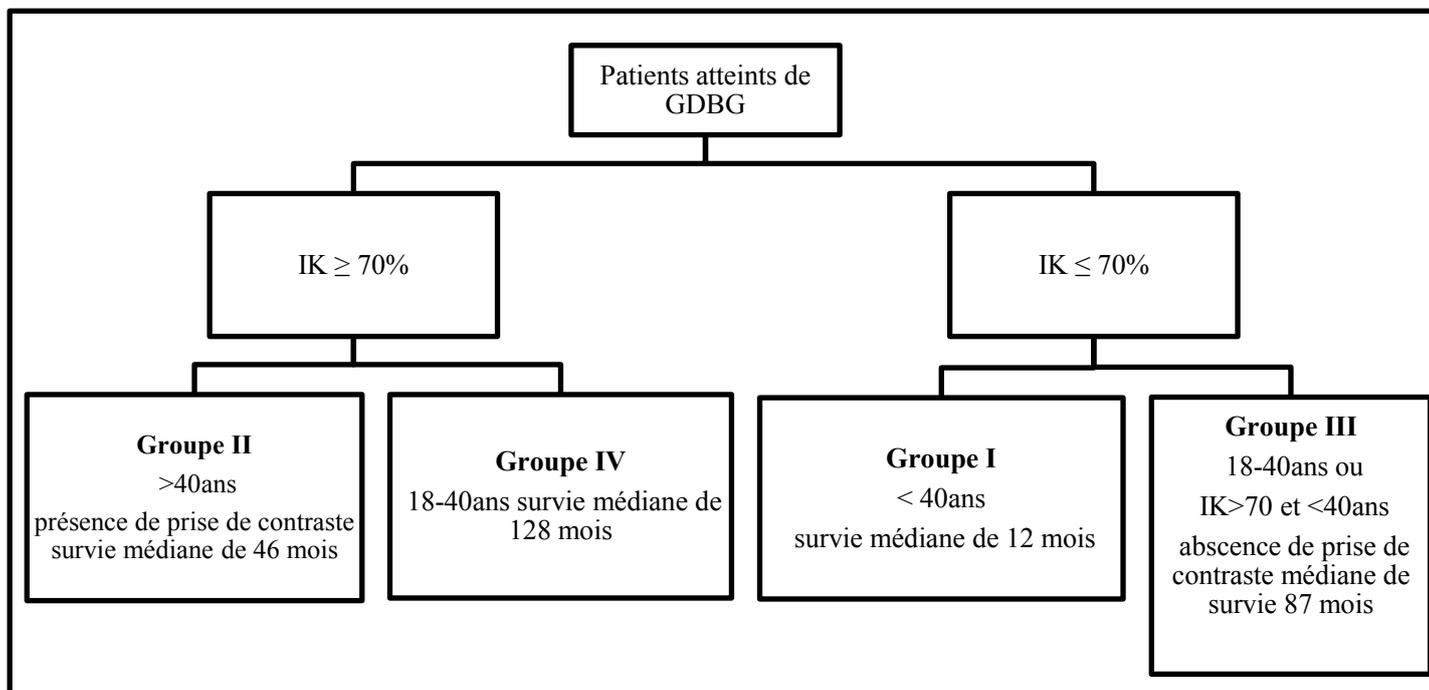


Figure 1: Pronostic des patients atteints de GDBG selon la classification RPA

2.8.3 La tumeur : localisation et volume

Les tumeurs sont fréquemment localisées dans les régions cérébrales fonctionnelles notamment frontale, temporale et insulaire. La localisation et le dépassement de la ligne médiane cérébrale sont un critère pronostique et jouent un rôle important dans l'évolution clinique de la maladie. Plus l'envahissement est important, plus rapidement la tumeur va devenir symptomatique. (7) Un grand volume tumoral, la présence d'un déficit neurologique et un âge élevé augmentent le risque de transformation anaplasique. Morphologiquement, il apparaît que le taux de croissance tumorale apprécié par la mesure du diamètre tumoral moyen (DTM) sur des IRM successives avant tout traitement, constitue un facteur pronostique individuel chez les patients porteurs de gliome de grade II : la médiane de survie est supérieure à 15 ans pour un taux de croissance inférieur à 8 mm / an et elle est autour de 5 ans pour un taux de croissance de 8 mm/an ou plus. (4)

2.8.4 Histologie et biologie moléculaire

Il semble que le développement de la tumeur et la progression d'une lésion de bas grade vers un gliome de haut grade font intervenir des combinaisons particulières d'altérations moléculaires, parmi lesquelles :

- **La codélétion 1p19q**

Les altérations moléculaires les plus fréquemment rencontrées dans les GDBG sont les codélétions des chromosomes 1p et 19q qu'on retrouve dans 30% à 60% des tumeurs. Cette codélétion semble être un marqueur de tumeur oligodendrogliale. Ce remaniement serait la conséquence d'une translocation chromosomique entre les chromosomes 1 et 19. Les gènes cibles impliqués dans ces remaniements ne sont pas encore identifiés mais pourraient jouer un rôle important dans la tumorigénèse de ces tumeurs. (15), (16)

La codélétion 1p/19q a une valeur pronostique positive pour les oligodendrogliomes de bas grade. En 2000, **Smith et al**, ont été parmi les premiers à analyser une série d'oligodendrogliomes de bas grade et à montrer l'impact sur la survie de la codélétion 1p/19q. Dans leur série de 52 oligodendrogliomes, 34 étaient de bas grade. La fréquence de délétion combinée était de 44% et l'analyse globale a mis en évidence un impact pronostique positif indépendant de l'âge et du grade tumoral (17). En 2004,

Okamoto et al, ont mis en évidence cette délétion dans 70% des oligodendrogliomes de bas grade et, de manière très rare, dans les astrocytomes. (18)

Ces différentes études ont démontré que cette codélétion est un facteur de bon pronostic dans les oligodendrogliomes. Certains évoquent que la codélétion 1p19q serait un facteur pronostique associé à une meilleure survie (figure 2 (19)), 60% de survie globale en cas de codélétion versus 11% en l'absence de délétion 19q (20). Ce taux de survie globale plus long ne semble pas être significatif pour les oligoastrocytomes de bas grade. Cette codélétion serait également corrélée à une chimiosensibilité accrue et donc considéré comme un facteur prédictif de bon pronostic.

Mais les études sur la codélétion suscitent certaines controverses car elles présenteraient de nombreux biais ne prenant pas en compte des facteurs pronostiques reconnus tels que le volume tumoral, l'étendue de résection ni le traitement reçu.

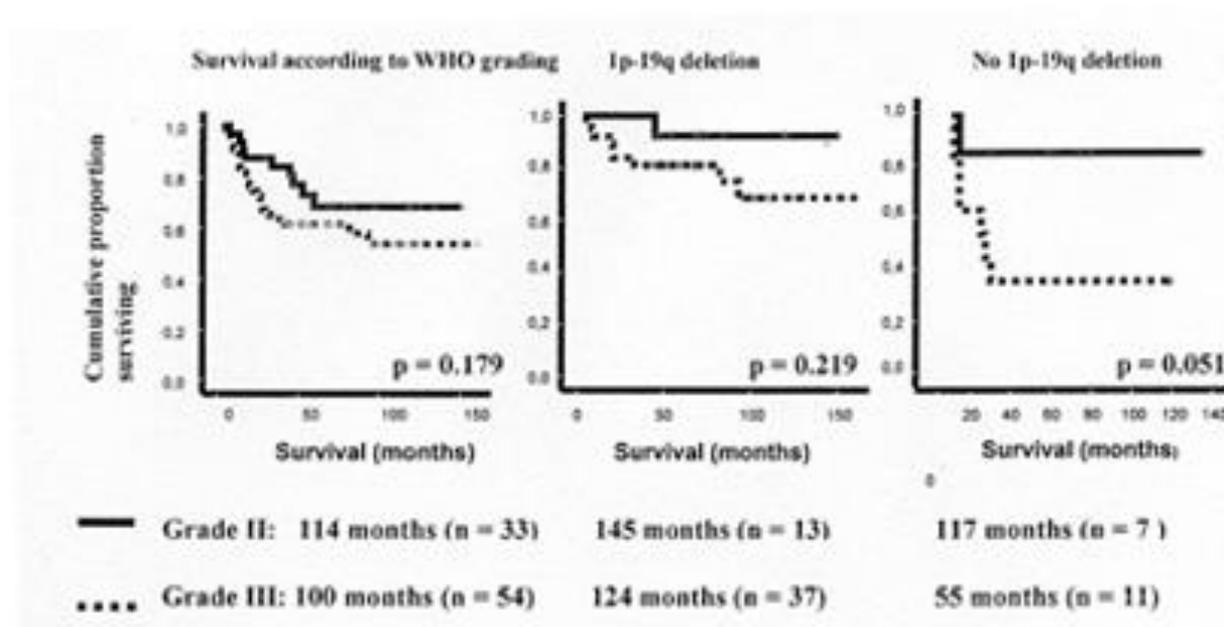


Figure 2: La survie globale des patients atteints de GBDG en fonction de la présence ou non de la codélétion 1p19q

- **Ki 67**

Cet indice est < 5% dans les GDBG alors qu'il est élevé dans les gliomes de haut grade. Il s'agit d'un marqueur de prolifération. C'est une protéine nucléaire présente à toutes les phases du cycle cellulaire. Le marqueur est utilisé pour évaluer la fraction de croissance tumorale mais ne tient pas compte de la durée du cycle cellulaire. (21)

- **Mutation p53**

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur codant la protéine p53 et qui joue un rôle dans le contrôle du cycle cellulaire. La mutation de ce gène semble être un marqueur de tumeur astrocytaire. En effet, nous retrouvons 43% de mutation dans les astrocytomes contre 13% dans les oligodendrogliomes. (22), (23) Les GDBG présentant cette altération sont associés à un risque plus rapide de transformation anaplasique. La mutation p53 est un facteur de mauvais pronostic. (7)

- **Isocitrate déshydrogénase IDH1, IDH2**

C'est une enzyme qui joue un rôle dans la protection cellulaire contre le stress oxydatif. La mutation IDH constitue un marqueur de bon pronostic : il augmente la survie globale et améliore la réponse au PCV.

Tous les gliomes GDBG présentant la codélétion 1p19q seraient mutés au niveau IDH1 et IDH2. (24), (25)

- **Méthylation MGMT**

MGMT (O6-MéthylGuanine-DNA MéthylTransférase) est une enzyme de réparation de l'ADN. La méthylation du gène promoteur peut jouer un rôle important dans la carcinogénèse (26). La place de la méthylation du promoteur de MGMT dans les GDBG est peu connue en termes de facteur pronostique. Il n'est pas recommandé d'en tenir compte à l'échelon individuel (13). Il est comme un facteur prédictif dans les glioblastomes (7).

3 Stratégie thérapeutique de prise en charge des gliomes de bas grade

La prise en charge est multidisciplinaire (neurochirurgien, neuroradiologue, radiothérapeute, neuro-oncologue, anapathologiste...). D'autre part, il est indispensable de prendre en compte le facteur qualité de vie des patients.

3.1 Le traitement symptomatique

- L'HTIC est traitée avec des corticoïdes. Ce sont les glucocorticoïdes qui sont utilisés avec notamment la prednisolone, prednisone, et méthylprednisolone. Des anti-nauséux sont utilisés pour prévenir les troubles digestifs associés. (27)
- L'épilepsie est prise en charge avec des antiépileptiques (tableau III) (28) : à titre prophylactique ou curatif.

Tableau III : Les molécules antiépileptiques utilisées dans la prise en charge de l'épilepsie des patients atteints de GDBG

acide valproïque	
<i>DCI</i>	<i>Produits disponibles</i>
Acide valproïque	<i>Dépakine Valproate de Dépakine chrono sodium</i>
barbituriques	
<i>DCI</i>	<i>Produits disponibles</i>
Phénobarbital	<i>Gardéнал Alepsal Aparoxal</i>
benzodiazépines	
<i>DCI</i>	<i>Produits disponibles</i>
Diazépam	<i>Valium</i>
Clonazépam	<i>Rivotril</i>
Clobazam	<i>Urbanyl</i>
carbamazépine	
<i>DCI</i>	<i>Produits disponibles</i>
Carbamazépine	<i>Tégrétol</i>
gabapentine	
<i>DCI</i>	<i>Produits disponibles</i>
Gabapentine	<i>Neurontin</i>

3.2 Le traitement étiologique

Plusieurs stratégies sont à considérer : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ; à adapter en fonction de chaque patient et des différentes phases de l'évolution de la tumeur. Le but est de préserver et/ou d'améliorer de la qualité de vie, tout en retardant la transformation anaplasique le plus longtemps possible.

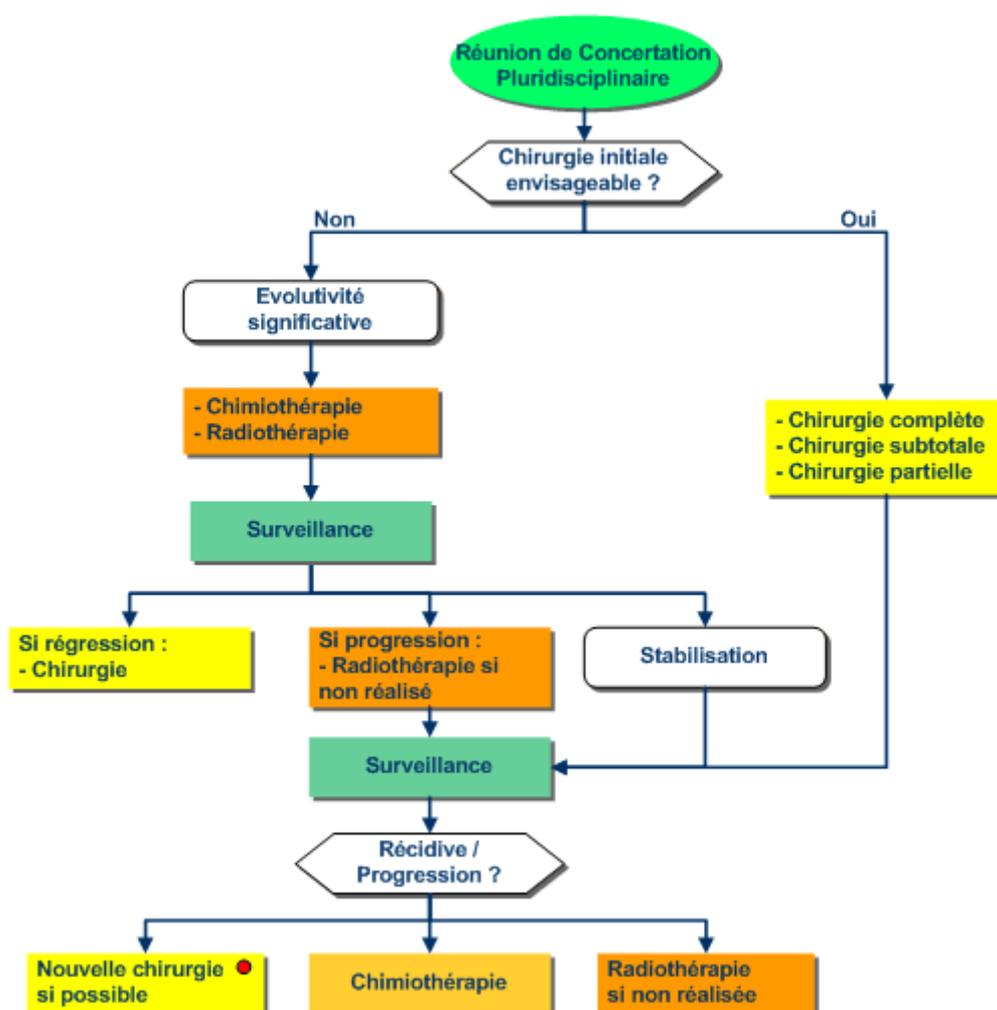


Figure 3: Stratégie de prise en charge des patients atteints de gliomes de grade II

(29)

3.2.1 La chirurgie

La chirurgie est le traitement de première intention, elle doit être considérée comme essentielle. Elle est le traitement le plus influent sur le cours évolutif des GDBG.

L'exérèse chirurgicale est indiquée selon l'évaluation du ratio bénéfice/risque. Pour optimiser ce rapport, une exérèse lésionnelle la plus extensive possible doit être réalisée mais sans toucher les zones fonctionnelles (12). En effet, il a été démontré que seules les résections qualifiées de totales ou subtotaux permettaient de retarder significativement la transformation anaplasique et présentaient un impact positif sur la survie.

Cette chirurgie devra toujours être précédée d'un bilan neuropsychologique, d'un bilan orthophonique (régions langagières), d'une IRMf (régions motrices et langagières) (30). Le bilan cognitif permet de mettre en évidence un déficit chez plus de 80% des patients alors qu'ils mènent une « vie normale » (exemples : troubles de la mémoire, de l'attention, des émotions, des fonctions exécutives... (1) Les critères d'opérabilité dépendent de l'âge du patient, de son état général, de son « performans status », ainsi que des données fonctionnelles et anatomiques et du type tumoral.

D'un point de vue thérapeutique, la chirurgie fonctionnelle est clairement et sans doute le traitement de référence. H.Duffau a montré en 2005 que la chirurgie fonctionnelle permet d'améliorer la qualité de la résection et de réduire le risque de déficit permanent. Une quantification par imagerie avant et après permet d'avoir un impact significatif sur la médiane de survie en fonction de l'étendue de l'exérèse. De même, des interventions réalisées à la suite ont montré un impact positif et ne nuit pas à la qualité de vie. Dans la littérature, des études rétrospectives montrent que la médiane de survie (MS) est l'ordre de 5 à 6 ans sans intervention chirurgicale. Jakola et al en 2012, réalisent une banque de données exhaustives et affirment qu'avec une simple biopsie la MS est de 5,8 ans alors que si on opère on double la MS (13 ans). (1), (31)

Il est impératif de minimiser les risques de déficits neurologiques postopératoires, surtout lorsque la lésion se situe dans des régions cérébrales fonctionnelles. En effet, il existe fréquemment une dégradation fonctionnelle transitoire en postopératoire mais la majorité des patients recouvre leur capacité fonctionnelle en trois mois. (1)

Il faut de plus tenir compte de l'existence d'une importante variabilité interindividuelle anatomofonctionnelle physiologique, majorée lors de la croissance d'une tumeur : plus on opère tôt plus le cerveau est capable de compenser, de se réparer. Il s'agit du processus de plasticité cérébrale, il correspond à une réorganisation du cerveau après intervention, les fonctions se réorganisent ; expliquant le peu de déficit lors du diagnostic malgré l'envahissement fréquent des régions fonctionnelles. (1)

3.2.2 La radiothérapie

La radiothérapie (RT) fut longtemps considérée comme le traitement de référence immédiatement après la chirurgie. Sa place dans le traitement des gliomes de grade II reste une question largement débattue. Elle est considérée en cas d'inopérabilité, de résection partielle, ou de réévolution tumorale non accessible à un second geste d'exérèse. (4) En effet, la détermination du volume cible à irradier est une étape extrêmement importante, or les GDBG infiltrant le parenchyme cérébral ce qui rend cette étape difficile. D'autre part, la RT diminue la plasticité cérébrale, et sa toxicité (asthénie, réactions œdémateuses, encéphalopathie...) conduisent à rediscuter son intérêt même si elle permet d'améliorer l'épilepsie (une réduction de la fréquence des crises jusqu'à 80%) et les signes neurologiques focaux. Le champ d'irradiation et les traitements concomitants potentialisent ces effets délétères. (12), (32). C'est pourquoi, la radiothérapie est réservée aux patients inopérables et résistants à la chimiothérapie (progression clinique et morphologique après la chimiothérapie).

Le protocole classique consiste en une irradiation de 60 Grays répartis en 30 séances sur six semaines.

3.2.3 La chimiothérapie

Tout comme la radiothérapie, la place de la chimiothérapie (CT) est débattue. Elle est actuellement volontiers proposée en première intention en cas de progression clinique et/ou radiologique jugée significative et en l'absence d'indication chirurgicale.

La CT permet d'améliorer les symptômes (diminution des crises d'épilepsie et des troubles neurologiques), la qualité de vie, la survie des patients tout en retardant au maximum la transformation anaplasique. Si elle se révèle efficace, elle permet de différer l'utilisation de la radiothérapie en raison de sa neurotoxicité et son impact négatif sur la plasticité cérébrale.

La chimiothérapie aurait un rôle intéressant que ce soit en adjuvant ou néoadjuvant. Le schéma PCV était le plus utilisé, mais des études de phase II ont montré une efficacité et une toxicité acceptable du temozolomide (TMZ) dans les GDBG. (4), (7)

- **Le PCV**

Auparavant le traitement de choix était le PCV (association de Procarbazine, CCNU/lomustine et Vincristine), thérapeutique toxique dont le nombre de cycles est limité à six. Suite à l'apparition d'une nouvelle molécule, le TMZ, dans les années 2000, le PCV a très vite été écarté en faveur du TMZ.

- **Le TMZ**

Le TMZ découvert dans les années 90, est un agent alkylant. Il est bien toléré, ne possède pas de toxicité cumulative. Le schéma classique repose sur une administration orale à distance des repas (pris en même temps peut diminuer l'efficacité), quotidiennement à la dose de 200 mg/m²/j 5 jours tous les 28 jours (ou 150 mg/m²/j en cas de chimiothérapie antérieure) durant 12 à 18 mois voire plus.

La tolérance de ce médicament, administré sous ce schéma, est satisfaisante : prise à domicile, absence de toxicité capillaire, faible toxicité digestive, toxicité hématologique faible (<10%), faible toxicité hépatique, rares céphalées et éruptions cutanées. Il n'existe pas de données claires quant à la toxicité gonadique et hématologique.

4 PCV : généralités

4.1 Le protocole

Le protocole PCV (Annexe 3) repose sur l'administration de Procarbazine, CCNU/lomustine et Vincristine. Cette association combine des agents qui diffèrent par leur mode d'action et/ou par leurs effets secondaires.

Le schéma d'administration est le suivant :

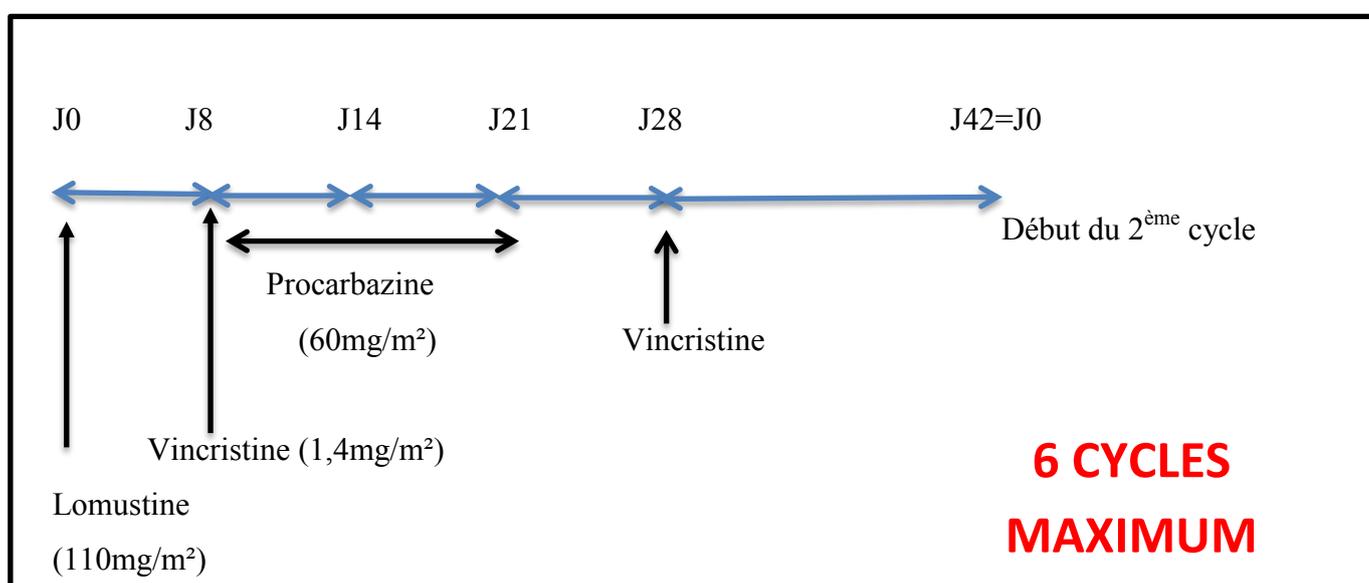


Figure 4 : Schéma d'administration du PCV

- **Lomustine** : agent alkylant cytostatique. Les modalités de prise : une prise orale unique, à la posologie de 110 mg/m², tous les 42 jours (6 semaines) sous forme de gélules de 40 mg.
- **Vincristine** : c'est un alcaloïde extrait de la Pervenche Vinca Rosea Linn. La dose de vincristine est de 1,4 mg/m² en injection IV à J8 et J29 sans dépasser 2 mg/injection (1,5 mg chez les sujets âgés).
- **Procarbazine**: agent alkylant cytostatique. Les modalités de prise : 60 mg/m² per os, de J8 à J21 sous forme de gélules de 50 mg. (33), (34), (35)

Sous PCV, il est nécessaire de proposer une IRM toutes les deux cures soit tous les 3 à 4 mois afin d'évaluer la réponse au traitement et s'il faut réévaluer la prise en charge de la tumeur. (9)

4.2 Toxicité du PCV

Le traitement par PCV est limité à six cycles en raison de sa toxicité cumulative (hématologique, pulmonaire, neurologique...). Il existe une toxicité aiguë et retardée (effet retardé jusqu'à deux ans après l'arrêt de la CT). (12), (36)

4.2.1 Toxicité aiguë

La toxicité aiguë apparaît quelques heures à quelques jours après l'administration du cytotoxique, la durée est variable, souvent réversible.

4.2.1.1 Toxicité digestive

Les effets indésirables digestifs dus au PCV sont essentiellement les nausées, vomissements, constipation, mucite/stomatite.

- **Nausées/vomissements**

Ces effets indésirables sont d'intensité en général modérée avec la Vincristine de l'ordre < 10%, avec la Procarbazine de l'ordre de 3 patients sur 10 et pour la Lomustine la toxicité est de l'ordre > 90%. (33), (37)

- **Constipation**

Les médicaments antiémétiques (surtout les sétrons) et le ralentissement de l'activité physique contribuent parfois à la constipation.

Cependant, la constipation d'origine iatrogène implique des cytotoxiques plus particulièrement la vincristine. Cette constipation d'origine neurologique est dose dépendante, elle apparaît à des posologies élevées et peut survenir entre deux cycles de cure de PCV. Si la constipation persiste, la prescription d'un laxatif est nécessaire, voire une diminution de la posologie de Vincristine. Cette constipation due à la Vincristine peut aller jusqu'à l'iléus paralytique qui est une occlusion intestinale due à une paralysie passagère de l'intestin grêle. (4), (33), (38)

4.2.1.2 *Toxicité hématologique*

Cette toxicité hématologique est réversible, non cumulative et dose dépendante sauf pour les nitrosouées, lomustine. L'association avec la radiothérapie augmente le risque de myélotoxicité. (4)

Un bilan sanguin est nécessaire avant toute instauration de chimiothérapie et avant chaque cycle avec des PNN>1500/MM3 et des plaquettes>100000/mm3. Dans le cas contraire, le traitement doit être reculé d'une semaine et la posologie diminuée de 25%, s'il y a un décalage supérieur de 15 jours il y a +/- l'arrêt de lomustine. Le bilan se fera aussi hebdomadairement entre J21 et J42. (33)

La neutropénie est la plus observée dans le traitement par PCV. Le nadir est le plus souvent atteint au cours de la 2^{ème} semaine de traitement (entre J10 et J15) avec un retour à la normale à la 3^{ème} semaine (39). Mais la survenue du nadir peut être plus long pour la lomustine, environ 28 jours (entre J21 et J28 voir J56). Cela implique une surveillance de la numération formule avant chaque cycle.

La lomustine est responsable de thrombopénie. (12)

4.2.1.3 *Toxicité capillaire*

La toxicité de la procarbazine, lomustine et vincristine vis-à-vis des follicules pileux peut être à l'origine d'une alopecie. (33)

4.2.1.4 *Toxicité allergique*

Des cas de toxicité cutanée ont été observés, la Procarbazine est souvent à l'origine de manifestations allergiques et se caractérisent par un rash cutané maculo-papuleux qui apparaît souvent au 2^{ème} cycle de Procarbazine. (33)

La Procarbazine est responsable de réaction allergique de type III avec des pneumopathies interstitielles et vascularites. (38)

4.2.1.5 *Neurotoxicité*

Les troubles neurologiques liés à la Vincristine sont l'effet toxique majeur de la Vincristine et le facteur dose limitant. Elle est liée à la dose totale cumulée administrée et au rythme d'administration. Cette toxicité se manifeste sous forme essentiellement de myalgies et des neuropathies périphériques qui débutent par une atteinte sensitive, la paresthésie, puis des douleurs névritiques puis se complique par des troubles moteurs. Cette toxicité régresse progressivement à partir de 6 semaines après l'arrêt du traitement. On peut observer parfois une ataxie, paralysie périphérique longtemps après des administrations prolongées. Des troubles centraux ont été rapportés tels que des troubles visuels avec des cécités temporaires, névrite optique, atrophie optique. (4), (12)

La Procarbazine, à dose cumulative, peut entraîner des troubles cognitifs tels que des vertiges, des confusions, une somnolence, une agitation, des hallucinations, souvent identifiés chez le sujet âgé, qui sont réversibles à l'arrêt de la Procarbazine. Elle est responsable aussi d'encéphalopathie. (38), (40)

4.2.1.6 *Toxicité rénale*

Cette toxicité est rare mais cumulative au-delà de 1400mg/m² de Lomustine. Il est donc nécessaire de contrôler la créatininémie avant toute administration, avant chaque cycle. (33)

En cas d'altération rénale, l'administration de la chimiothérapie sera discutée, notamment avec une adaptation de la posologie de la Procarbazine sera nécessaire ou en cas d'insuffisance rénale.

La Vincristine est responsable de polyurie, dysurie, rétention urinaire... (38)

4.2.2 Toxicité retardée

Ce type de toxicité est inconstante et pas toujours réversible. Il s'agit le plus souvent d'une toxicité dose dépendante donc cumulative.

4.2.2.1 Toxicité hépatique

La toxicité hépatique est rare mais il est possible d'observer une augmentation des enzymes hépatiques, les transaminases avec lomustine et vincristine. Ce qui justifie de faire une biologie hépatique dosant les transaminases, les phosphatases alcalines et la bilirubine avant chaque cycle et notamment un ajustement de la posologie de la vincristine en cas de cholestase. (12), (33)

4.2.2.2 Toxicité gonadique

Les traitements cytotoxiques bloquent aussi la formation des cellules de la reproduction pouvant entraîner une stérilité, ici la molécule responsable est la procarbazine. (4), (33)

4.2.2.3 Toxicité pulmonaire

La toxicité pulmonaire est rare mais des cas de pneumopathies interstitielles et de fibrose pulmonaire ont été observés. Cette toxicité est cumulative au-dessus de 1000mg/m² de Lomustine. Le risque est augmenté en cas de radiothérapie associée surtout chez les patients > 70 ans et quand il existe une insuffisance respiratoire. La fibrose pulmonaire motive l'arrêt immédiat et définitif du traitement. (4), (41), (33)

4.2.3 Toxicités secondaires

Les cancers iatrogènes représentent 0,5% à 3% des causes de mortalités par cancer. Avec l'augmentation du taux de curabilité et les survies prolongées sont apparues les complications retardées de la chimiothérapie. Aussi essaie-t-on de réduire au maximum la toxicité des traitements chez les patients de bon pronostic de façon à limiter les risques d'apparition de complications tardives tout en conservant l'effet thérapeutique. (38)

La Procarbazine est responsable de leucémies secondaires aiguës. Il faudra veiller à diminuer les doses et/ou à diminuer le nombre de cycles à effectuer. (33)

Les syndromes myélodysplasiques surviennent en général 3 à 7 ans après la fin d'un traitement (le risque est réduit après 10 ans), sont dose dépendants et le diagnostic est mauvais. La myélodysplasie est une anomalie de la moelle osseuse et qui se nomme actuellement état pré leucémique. Elle est susceptible d'évoluer vers une leucémie aiguë. Les leucémies secondaires type non lymphoïdes représentent une complication majeure des chimiothérapies par Procarbazine, Lomustine. Le risque augmente avec la dose cumulative totale reçue par le patient. Le pic d'apparition est vers 5 ans et ces formes sont de pronostic redoutable. (42) La radiothérapie associée accroît le risque de survenue de cette complication proportionnellement à l'extension de la zone irradiée.

Effets secondaires du PCV							
Auteurs	Nb (patients)	Age (médian)	Type de tumeurs	TTT	Effets secondaires	Nb (cycles)	Décès
Postma et al 1998 (43)	4		GDBG	PCVi	Neurotoxique : -Déficit neurologique focal -TC -Ralentissement de l'activité EEG -Atrophie cérébrale Toxicité hématologique Toxicité hépatique	6	NR
Vesper et al 2009 (44)	10		GDBG	PCV	Troubles neurologiques sensitifs		NR
	3	Troubles neurologiques moteurs					
	15	Nausées					
	9	Vomissements					
	25	Leucopénie					
	8	Thrombopénie					
	6	Anémie					
	4	Allergie					
Catenoix et al 2006 (45)	7	47	OD	PCV	Toxicité hématologique	6	NR
Mason et al 1996 (46)	9		GDBG	PCV	Toxicité hématologique		NR
Thoron et al 1997 (8)	2	37	GDBG	PCV	Toxicité hématologique Réaction d'hypersensibilité	2	oui
Stegé et al 2005 (47)	9		GDBG	PCV	Myélosuppression asymptomatique	<6	oui
	3	Hépatotoxicité					
	1	Tumeur maligne secondaire non apparentée					
Buckner et al 2003 (48)	21		GDBG	PCV	Leucopénie grade III ou IV	<6	NR
	18	Thrombocytopénie Autres : nausées, vomissements, alopecie					
Peyre et al 2010 (36)	3		GDBG	PCV	Toxicité hématologique grade III	2	NR
	2	Toxicité hématologique grade IV			3		
	1	Toxicité hématologique grade IV			4		

NR: Non Renseigné; PCVi: PCV cure intensive (P=75mg/m² ; CCNU=130mg/m² ; V=1,4mg/m²) ; EEG : électroencéphalogramme

Pour grader la toxicité des effets indésirables, il existe la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). (49)

II. Gliomes diffus de bas grade **et PCV, revue de la littérature**

1 Introduction

L'objectif de cette partie est de faire une revue de la littérature synthétique à propos du PCV et des GDBG. Il s'agit de faire le point sur l'impact du traitement sur le volume tumoral, la survie globale et la qualité de vie des patients (physique, psychologique, impact sur l'épilepsie...).

2 Revue de la littérature

Le tableau ci-dessous représente une synthèse bibliographique de la prise en charge des GDBG par PCV.

Tableau IV : Revue de la littérature PCV et GDBG

Article	Résultats
Successful chemotherapy for newly diagnosed aggressive oligodendroglioma. (1990) (50)	Trois patients. L'objectif de cette étude est de connaître l'efficacité du PCV. Elle évoque le succès de la chimiothérapie PCV sur des oligodendrogliomes agressifs nouvellement diagnostiqués chez trois patients (deux hommes et une femme). L'âge médian au diagnostic des patients est de 43,3 ans. Tous les patients ont reçu entre deux et cinq cycles de PCV suivi de 30 séances de RT. Les trois patients ont répondu cliniquement et radiologiquement à la CT, en effet deux patients présentent une réponse complète et un patient une réponse partielle. Les effets secondaires observés sont des troubles digestifs (nausées, vomissements), perte de poids. Le patient n°3 a développé une allergie à la procarbazine (rash, fièvre). Mais il n'est pas possible de savoir si cette approche est supérieure à la radiothérapie seule ou à d'autres stratégies thérapeutiques.

<p>Chemotherapy for low-grade oligodendroglioma. (1994) (51)</p>	<p>Cinq patients. L'objectif est de déterminer l'efficacité du PCV sur les GDBG. Cette étude s'intéresse aux oligodendrogliomes en raison de leur chimiosensibilité. Sur les cinq patients, un est atteint d'un OD de grade I et quatre patients sont atteints d'un OD de grade II. 3/5 des patients ont eu une réponse clinique partielle. L'un des patients a montré une diminution significative de la fréquence des crises, elle est imputée au PCV. La maladie des deux autres patients s'est stabilisée cliniquement.</p>
<p>PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. (1998) (52)</p>	<p>26 patients. L'objectif est de déterminer les avantages et la toxicité du PCV après chirurgie seule ou chirurgie associée à la radiothérapie chez des patients atteints d'OD et OA. Le schéma de traitement : 6 cycles de PCV. En effet, 16 patients soit 62% répondent cliniquement et radiologiquement au traitement : trois (12%) ont une réponse complète et 13 (50%) ont une réponse partielle. Pour les autres patients : 8 (31%) la maladie est restée stable et 2 (8%) la maladie a progressé. Le temps médian de progression (MTP) tumorale des 26 patients étaient de 24 mois, cette étude a montré que les patients atteints d'OD sont meilleurs répondeurs que ceux atteints d'OA (32 mois versus 12mois).</p> <p>La CT est bien tolérée avec une faible toxicité hématologique et quelques éruptions cutanées.</p>

<p>Response rate and prognostics factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU and vincristine chemotherapy. (1998) (53)</p>	<p>52 patients. L'objectif est d'évaluer la réponse au traitement des tumeurs oligodendrogiales à PCV chez 52 patients (31 hommes et 21 femmes) entre 1994 et 1997. L'âge médian des patients est de 44 ans. Les patients sont traités avec six cycles, sauf si toxicité importante (arrêt chez sept patients), de PCV standard (43 patients) ou PCV intensif (9 patients) pour une tumeur récidivante après une chirurgie et radiothérapie. La réponse a été évaluée radiologiquement. Neuf patients obtiennent une réponse complète (MTP 25 mois), 24 une réponse partielle (MTP 12 mois) et 10 une maladie stable. Cependant, neuf patients présentent une progression de la maladie. Le MTP pour l'ensemble du groupe était de 10 mois. La médiane de survie globale était de 20 mois. Le traitement a été moyennement toléré pour le PCV standard. En effet, 16 patients ont déclaré une toxicité hématologique de grade 3-4 (13 patients avec une leucopénie, sept patients avec une thrombopénie et trois patients avec une anémie) un patient a présenté un syndrome myélodysplasique et un patient est décédé d'un sepsis neutropénique. La procarbazine a été arrêtée chez trois patients pour rash cutané et un pour nausées. PCV intensif semble être plus toxique. En effet, PCV intensif a provoqué trois sévères myelosuppressions et une hépatotoxicité.</p> <p>Cette étude montrent bien la chimiosensibilité au PCV des tumeurs oligodendrogiales mais il a été observé une rechute entre 12 et 16 mois après l'arrêt du PCV.</p>
---	---

13 patients. Cette étude rapporte les résultats de PCV chez 13 patients (huit hommes et cinq femmes) atteints de GDBG. Les patients sont divisés en trois groupes A, B et C. L'efficacité de la CT a été évaluée selon les critères de Mac Donald (annexe 11).

Dans le groupe A, nous retrouvons sept OD et un OA de grade II. Tous ont reçu une RT bien avant la CT. PCV a été utilisé lors de la progression de la maladie. Cinq des huit patients ont une transformation anaplasique. Les trois patients de grade II ont reçu entre trois et cinq cycles de PCV. Un patient obtient une réponse partielle et deux patients restent stables. Un seul de ces patients présentent une progression 14 mois après PCV, les deux autres n'ont aucune progression.

Dans le groupe B, une seule patiente présente un OA de grade II. Elle a reçu RT puis PCV (cinq cycles) immédiatement après la biopsie. Cette patiente présente une réponse stable et aucune progression n'est observée.

Dans le groupe C, nous retrouvons quatre OD de grade II. Tous les patients ont reçu entre trois et cinq cycles de PCV. Un seul patient qui avait une réponse complète a progressé 13 mois après la cure de PCV. Pour les autres patients, un obtient une réponse partielle et les deux autres une réponse stable.

Au niveau de la toxicité, une myélosuppression de grade II est observée chez tous les patients, et est plus fréquente avec le nombre croissant de cycles de PCV. Il existe également des nausées et vomissements de grade II. Tous les patients ayant reçu au moins quatre cycles de PCV présentent une neuropathie. Cependant aucun décès n'est observé.

Au vu des résultats, la combinaison des deux traitements, PCV et RT, semble être efficace.

Phase II trial of procarbazine, lomustine and vincristine as initial therapy for patients with low grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. (2003) (48)

28 patients. Le but est d'évaluer la réponse et la toxicité du PCV administré avant la RT chez 28 patients (15 hommes et 13 femmes) dont 17 atteints d'OD et 11 d'OA. 19 patients reçoivent six cycles de PCV (neuf des 19 patients ne reçoivent pas tous les agents, la procarbazine est le plus souvent omis pour des raisons de toxicité). Trois patients reçoivent quatre cycles, deux reçoivent trois cycles, deux reçoivent deux cycles et deux reçoivent un cycle. La CT est immédiatement ou plusieurs semaines après suivi d'une RT. Huit des 28 patients (29%) ont une régression tumorale avant l'irradiation. La toxicité principale observée est la myélosuppression liée à la lomustine. En effet, après un premier cycle de PCV, 39% des patients ont développé une leucopénie de grade 3 et 4 et 18% ont développé une thrombopénie de grade 3. Au total, 75% des patients présentent une leucopénie et 64% une thrombopénie. Le risque de leucémie secondaire reste un sujet de préoccupation. Les autres toxicités observées sont l'anorexie, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, allergies alopécie, neuropathie périphérique et léthargie. La qualité de vie a été évaluée comme excellente par le score de performans MMSE de Folstein. Initialement la grande majorité des patients avaient un score MMSE normal, et qui a été maintenu tout au long du suivi. Cette étude montre également que la codélétion 1p19q existe exclusivement chez les patients porteurs d'OD et qu'elle est inversement proportionnelle à des mutations de p53. Il semble qu'il existe un lien entre la codélétion et le diagnostic histologique. Cette étude nous montre bien que PCV peut induire une régression tumorale pour les patients atteints de GDBG malgré une toxicité significative.

<p>Neoadjuvant chemotherapy for symptomatic non operable grade II fibrillary astrocytoma in adults. 2004 (55)</p>	<p>Six patients. L'objectif de cette étude est de connaître l'impact du PCV sur les astrocytomes chez six patients (deux hommes et quatre femmes). Les patients sont traités par PCV pour un astrocytome fibrillaire de grade II entre 1997 et 2000. L'âge médian des patients est de 38 ans. L'IK est de 100. Tous présentent une épilepsie pharmacorésistante mais l'imagerie cérébrale est stable. Les patients n'ont pas eu de résection totale à cause du volume trop important ou de la localisation de la tumeur. Ils ont reçu entre 4 et 7 cycles de PCV. Dans les six cas, la réponse clinique au traitement a permis de contrôler complètement l'épilepsie. Radiologiquement, deux patients présentent une réponse partielle, un patient une réponse mineure et les trois autres patients sont stables. Une toxicité hématologique de grade III ou IV a été observée à partir du quatrième cycle.</p> <p>Cette étude montre que PCV permet l'amélioration des signes cliniques des patients atteints de GDBG ce qui permet de retarder l'utilisation de la RT.</p>
<p>Successful treatment of low-grade oligodendroglial tumors with a chemotherapy regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine. (2005) (47)</p>	<p>21 patients. Etude rétrospective dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du PCV dans un groupe de 16 patients nouvellement diagnostiqués et cinq patients présentant une récurrence de GDBG entre 1998 et 2003. Huit patients ont reçu six cycles de PCV, 13 patients ont dû interrompre le traitement en raison de la toxicité de grade 3 : neuf myelosuppressions asymptomatiques, trois hépatotoxicités, et une tumeur secondaire maligne. La réponse radiologique a été évaluée au bout de quatre cures. Pour les 16 patients, dix présentent une réponse mineure, trois une réponse partielle, deux sans évolution et un seul patient a présenté une progression de la maladie même sous CT. En ce qui concerne les cinq patients présentant une récurrence, quatre sont décédés à la fin de l'étude. Le MTP de la maladie était > 24mois. La codélétion 1p19q a été documentée pour sept patients mais n'a pu être corrélée à la réponse ou la survie car les patients non codélétés 1p19q montrent quand même une réponse satisfaisante au PCV.</p>

<p>Longterm outcome in patients with symptomatic low grade oligodendrogliomatous tumors treated by cytotoxic agents. 2006 (45)</p>	<p>Sept patients. Cette étude peut relancer le débat de la place du PCV dans la prise en charge des GDBG. En effet, celle-ci a pour but de monter les effets à long terme, 71 mois, du PCV chez sept patients entre février 1994 et février 2001. Sur les sept patients, cinq sont atteints d'OD et deux d'OA. Les patients sont tous symptomatiques. L'âge moyen des patients est de 47 ans et le délai moyen entre les premiers symptômes et l'initiation du traitement est de 62 mois (de 15 à 147 mois). Le nombre moyen de cycles de PCV est de 5,7. La réponse a été évaluée en fonction de l'évolution des signes neurologiques, de l'IK et de la fréquence des crises. Tous les patients ont répondu initialement au traitement avec une amélioration clinique (amélioration de l'IK de 39%, arrêt des crises d'épilepsie) et radiologique (réponse partielle observée chez trois patients, réponse mineure chez deux et une stabilisation pour deux autres patients). Lors du suivi, la médiane de survie sans progression a été de 57 mois (de 38 à 86 mois). Deux patients n'ont montré aucune progression. Cependant, les 5 autres patients ont présenté une progression moyenne de 56 mois après l'introduction de la CT. Quatre d'entre eux ont une réponse favorable avec un traitement de deuxième ligne. Une toxicité hématologique a été observée. En effet, cinq patients ont développé une myélosuppression de grade III. Une éruption cutanée a nécessité l'arrêt de procarbazine chez un patient.</p> <p>Cette étude montre l'intérêt du PCV dans le traitement de GDBG même en cas de large volume tumoral. Ce traitement semble améliorer la QDV et pourrait procurer une stabilisation tumorale prolongée.</p>
--	---

<p>Oligodendrogial tumor chemotherapy using "decreased-dose-intensity" PCV: a Singapore experience. (2006) (56)</p>	<p>Sept patients. Cette étude propose de diminuer les doses-intensité de PCV chez sept (cinq femmes et deux hommes) patients atteints d'OD. L'âge médian des patients est de 50 ans. Les patients reçoivent entre cinq et huit cycles de PCV, à noter que deux patients ont reçu RT avant PCV. Ces patients répondent objectivement à la chimiothérapie, en effet un patient présente une réponse complète, quatre une réponse partielle et deux une stabilisation de la maladie. Six des sept patients (86%) restent sans progression alors qu'un patient (13%) présente une progression de la maladie à 26 mois. La médiane de survie sans progression des six patients atteints d'OD est supérieure à 29 mois Des toxicités hématologiques de type 3/4 ont été observées ainsi que des cas de neuropathies et des troubles gastro-intestinaux. Le taux de réponse objective est comparable à d'autres études déjà réalisées.</p>
<p>Treatment of newly diagnosed symptomatic pure low-grade oligodendrogliomas with PCV chemotherapy. (2007) (57)</p>	<p>33 patients. L'objectif de cette étude est d'évaluer le PCV en traitement de première ligne après la chirurgie chez 33 patients (21 hommes et 12 femmes) atteints d'OD diagnostiqués entre 1990 et 2006. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 46,5 années et l'IK est de 100 chez tous les patients. La résection était partielle dans sept cas (21%) et 26 patients (79%) avaient une biopsie seulement. 11 patients (36%) ont eu une transformation maligne pendant le suivi avec un TMP de 19 mois. 90% des patients étaient sans progression à 1 an. Les taux de survie à 2, 5 et 10 ans étaient de 85%, 75% et 50%, respectivement. Le traitement a été relativement bien toléré car seulement trois patients ont développé une toxicité hématologique de grade 3-4 La réponse au traitement a été évaluée selon les critères de Mac Donald. Pour cette étude, un patient présente une réponse complète à la CT, huit une réponse partielle, 18 une réponse stable. Cependant, six patients ont une progression de la maladie. Ces résultats suggèrent que PCV retarde le délai de progression et que la RT pourrait être reportée jusqu'à la transformation maligne pour éviter les effets secondaires cognitifs de la RT.</p>

Retrospective analysis of treatment outcome in 315 patients with oligodendroglial brain tumors (2009) (44)

145 patients. Cette étude permet de comparer rétrospectivement la survie sans progression après PCV versus PC (sans vincristine pour éviter les effets secondaires) chez 145 patients (92 hommes et 53 femmes) entre 1990 et 2003. L'âge médian des patients est de 43ans. La majorité des patients ont un IK supérieur à 90. La survie sans progression après le début du PCV (n = 61) et PC (n = 84) a montré des résultats identiques (médiane de 30 mois) (annexe 4). PCV conduit nettement plus à des symptômes neurologiques que PC. Les principaux effets secondaires observés sont des troubles neurologiques de grade 2-3, nausées et vomissements de grade 2-3, troubles hématologiques de grade 3-4 et des problèmes d'allergie. Cette étude démontre que la chimiothérapie combinée Procarbazine et CCNU semble être tout aussi efficace que la thérapie conventionnelle PCV, la survie sans progression de la maladie semble identique au cours des quatre premières années après le début du traitement. Ceci doit être confirmé par d'autres études.

<p>Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low grade gliomas. (2010) (36)</p>	<p>21 patients. L'objectif est de développer un modèle mathématique qui peut décrire avec précision l'évolution dynamique ou cinétique de la croissance des GDBD pendant et après une première ligne de chimiothérapie PCV dans une série de 21 patients (13 femmes et huit hommes) entre 1994 et 2005 avec un âge médian de 47 ans. Parmi les 21 patients, 15 patients sont atteints d'OD, quatre atteints d'OA et deux atteints d'astrocytomes. Les patients présentent un IK moyen de 80 (50-100) au début du traitement. 16 des 21 patients ont reçu les six cycles de traitements alors que cinq patients ont dû arrêter à cause d'une hématotoxicité. Pendant le traitement, des IRM ont été effectuées à différentes périodes pour chaque patient et également après l'arrêt du PCV afin de déterminer le DTM (diamètre tumoral moyen). (Annexe 5 et 7)</p> <p>Pendant le traitement, il a été observé une diminution du DTM -10,2mm/an contre 9,2mm/an avec le temozolomide. Il a été observé une évolution constante et prolongée de la baisse de DTM 2,7 ans après l'arrêt du PCV alors qu'avec TMZ la majorité des tumeurs ont repris leur croissance. En effet, on observe une évolution constante et prolongée de la réponse malgré l'arrêt du PCV (annexe 6).</p> <p>Cette étude démontre que les patients traités par PCV peuvent obtenir des réponses prolongées et persistantes que ceux traités par TMZ mais d'autres études sont nécessaires pour valider ces résultats.</p>
--	---

3 Analyse

L'analyse de la littérature nous a permis de mettre en évidence des résultats hétérogènes. Dans ces études, il existe différents biais notamment en termes de critères d'inclusion (âge, localisation, classification histologique), critères d'évaluation clinique (survie sans progression, survie globale), critères d'évaluation des différentes prises en charge thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).

La qualité de vie n'est pas toujours évaluée avec le PCV alors que sa diminution peut être considérée comme un indicateur de mauvais pronostic chez des patients atteints de GDBG (59). L'OMS définit la qualité de vie comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la

culture, et du système de valeurs dans lequel il vit en relation avec ses objectifs, attentes, normes et inquiétudes (58).

Il est connu que les troubles cognitifs ainsi que la sévérité des crises d'épilepsie ont un impact négatif sur la QDV. La qualité de vie est évaluée à partir de l'IK et le performans status. Son évaluation s'avère difficile chez des patients atteints de tumeur cérébrale. En effet, la maladie peut affecter la capacité de jugement, les émotions du patient, or en général l'IK est seulement évalué avant le traitement.

Selon Catenox et al, malgré une toxicité avérée, PCV améliore la qualité de vie des patients. En effet, les patients présentent une amélioration de l'IK en moyenne de 39%, une amélioration des signes neurologiques et les patients présentant des crises d'épilepsie obtiennent un contrôle total de leur crise. (45) (Annexe 8)

L'analyse de la littérature ne nous permet pas de nous orienter quant au choix du meilleur traitement pour la prise en charge des GDBG.

4 Comparaison TMZ versus PCV

L'efficacité du PCV et celle du témozolomide n'ont jamais été comparées dans la prise en charge des gliomes diffus de bas grade.

Les seules études que nous trouvons concernent des patients atteints de gliomes diffus de haut grade. Pour les glioblastomes et les astrocytomes anaplasiques récurrents après une radiothérapie, une étude de Brada et al n'a pas montré de différence entre les deux régimes de chimiothérapie. (60)

Dans un autre essai de phase III, Wick et al (2009), les gliomes malins sont traités initialement par PCV ou témozolomide, aucune différence n'a été rapportée (cependant, cette étude ne permettait pas la comparaison directe du PCV vs témozolomide). (61)

Jusqu'à présent, seule une étude rétrospective suggère que le PCV pourrait être plus efficace en termes de survie sans progression que le témozolomide sur les oligodendrogliomes anaplasiques codélétés 1p/19q (62).

L'étude de Ricard et al (2007), sur les GDBG avant et après par traitement de temozolomide a permis d'observer un taux élevé de réponse (92% des patients ont une réduction du DTM), une relation entre la codélétion 1p19q et la durée de réponse. Mais pour la majorité des patients, les tumeurs ont repris leur croissance progressive 1an après l'arrêt du TMZ. (63)

Dans les GDBG, comme le témozolomide est généralement mieux tolérée que la chimiothérapie PCV et également plus facile à administrer, il est actuellement le médicament de choix. Par ailleurs, deux études ont démontré que dans les GDBG, le témozolomide ne modifie pas la qualité de vie des patients, mais la préserve. (64) Mais il a été suggéré qu'une augmentation de la durée du traitement par témozolomide était importante afin de parvenir à une réponse prolongée, à savoir en continu chez les patients répondeurs. Une aggravation transitoire est observée avec PCV mais la réponse est prolongée alors qu'avec témozolomide on préserve la qualité de vie mais la réponse est plus courte. Le PCV a démontré son efficacité dans le traitement des GDBG mais cette thérapie ne peut pas être utilisée sur une période prolongée en raison de sa toxicité cumulative.

III. Gliomes diffus de bas grade
et PCV, étude rétrospective au
CHU de Nancy

1 Objectif

Différentes études ont montré l'efficacité du PCV dans la prise en charge des GDBG mais pour des raisons de tolérance, le TMZ est le plus souvent discuté avant l'association PCV.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer, au sein de l'unité de neuro-oncologie, l'utilisation du PCV dans la prise en charge des GDBG. Il s'agit :

- D'évaluer l'aspect clinique des patients : toxicité et survie
- De décrire les différentes séquences thérapeutiques
- D'évaluer l'aspect volumétrique de la tumeur

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'utilisation du PCV sur :

- Le délai de transformation anaplasique prouvé histologiquement et/ou radiologiquement
- Le volume tumoral
- La cinétique d'évolution tumorale
- L'épilepsie : amélioration (réduction de + de 50%), stabilisation, aggravation.
- L'IK

Il s'agit également d'évaluer :

- La réponse radiologique et cinétique PCV + RT versus PCV
- L'impact du traitement sur l'épilepsie et l'IK pour le groupe PCV + RT versus PCV

2 Matériel et méthode

2.1 Matériel

- Le logiciel CHIMIO® (Computer Engineering)

Au CHU de Nancy, le circuit des chimiothérapies est informatisé, c'est le logiciel CHIMIO® qui est utilisé. Une requête sur ce logiciel nous a permis d'identifier les patients ayant reçu du PCV avec leurs dates de traitement.

- Le logiciel SUSIE v4® (Omnis)

Ce logiciel permet la gestion des dossiers médicaux des patients. On peut notamment y trouver les comptes rendus des consultations.

Il a permis de recueillir les données administratives (état civil) et médicales des patients : l'histoire de la maladie, l'évolution, et la séquence thérapeutique.

- Les dossiers médicaux « format papier »

Les données ont également été recueillies à l'aide des dossiers médicaux des patients dont certains ont été récupérés aux archives du CHU de Nancy.

2.2 Méthode et patients

2.2.1 Date et lieu de l'étude

Le travail de recueil de données s'est écoulé du 1^{er} avril 2012 au 31 octobre 2013 à l'unité de Neuro-oncologie du CHU de Nancy.

2.2.2 Protocole de traitement

Le protocole de traitement est le protocole PCV classique : lomustine 110 mg/m² le jour 1, procarbazine 60 mg/m² les jours 8 et 21 et vincristine 1,4 mg/m² les jours 8 et 29 (pour un maximum de six cycles). (cf. figure 4 et figure 5)

Malgré, l'arrêt du traitement PCV, les patients sont encore suivis au CHU de Nancy.

Nous avons pu observer trois types de séquences thérapeutiques :

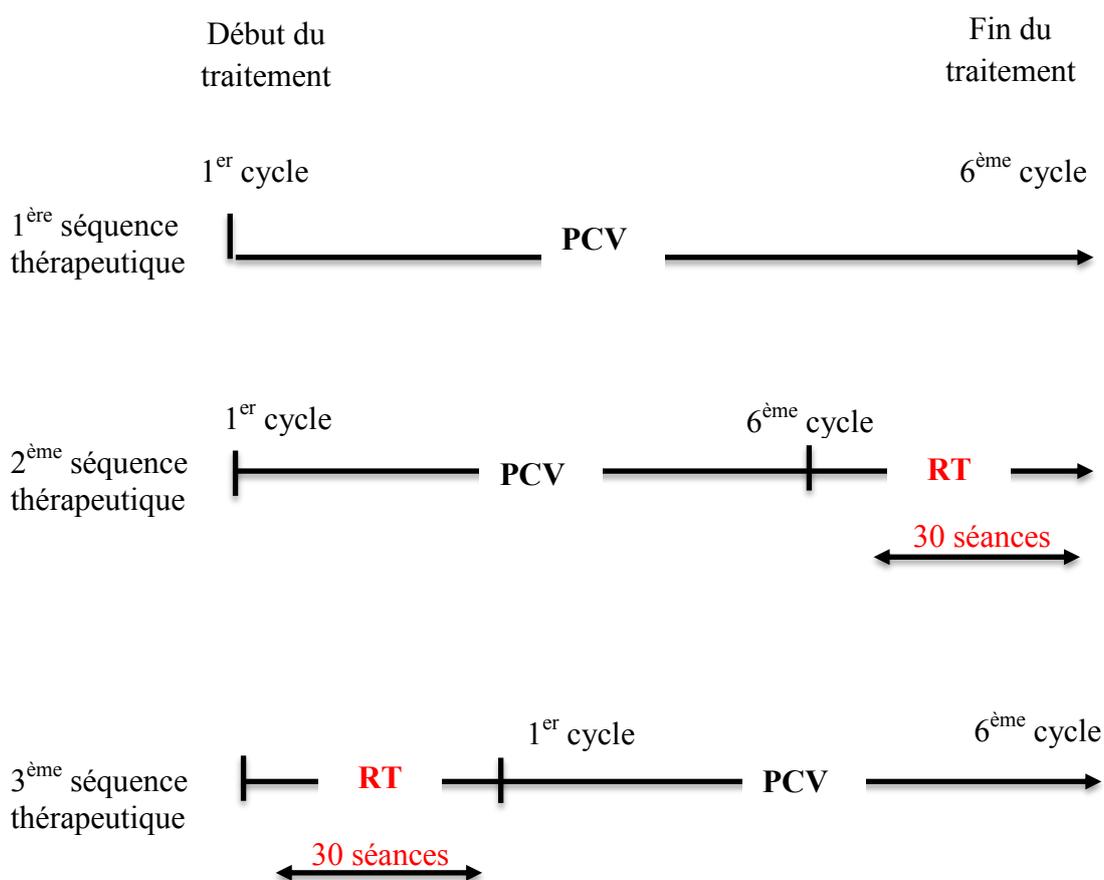


Figure 5: Les différentes séquences thérapeutiques chez les patients atteints de GDBG.

2.2.3 Critères d'inclusion

Au départ, nous avons recensé 41 patients traités par PCV. Les patients inclus dans ce travail sont ceux traités par PCV entre 1993 et 2005. Les critères d'inclusion sont :

- Le diagnostic histologique de gliome de grade II OMS
- Le traitement initial par PCV +/- RT
- Le traitement PCV +/- RT lors de progression clinique (augmentation des crises d'épilepsie, des troubles cognitifs...)
- Le suivi morphologique longitudinal par IRM

2.2.4 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont :

- Les patients ayant reçu PCV au moment de la transformation anaplasique (prouvée histologiquement et/ou radiologiquement)
- L'absence de diagnostic histologique
- La gliomatose cérébrale (atteinte de plus de trois lobes) sur IRM initiale
- Le suivi morphologique longitudinal par scanner

Nous avons retenu 23 patients.

2.2.5 Exploitation des données recueillies

Le recueil des données médicales a été faite à l'aide d'une fiche de recueil (annexe 9).

Les principaux éléments de cette fiche renseignent sur l'histoire de la maladie, le diagnostic histologique, les séquences thérapeutiques, la qualité de vie, la survie, la transformation anaplasique, l'évolution du volume tumoral et la date de décès.

Les mutations du gène p53 et IDH1 ont été évaluée pour 11 patients pour le groupe PCV + RT.

3 Résultats

3.1 Description de la population

De 1993 à 2005, 23 patients atteints de gliomes diffus de bas grade ont été traités par chimiothérapie PCV au CHU de Nancy.

Parmi ces patients, neuf sont des femmes (39%) et 14 sont des hommes (61%) (cf. figure 6). Lors du recueil de données, 11 des 23 patients (47,8%) étaient décédés.

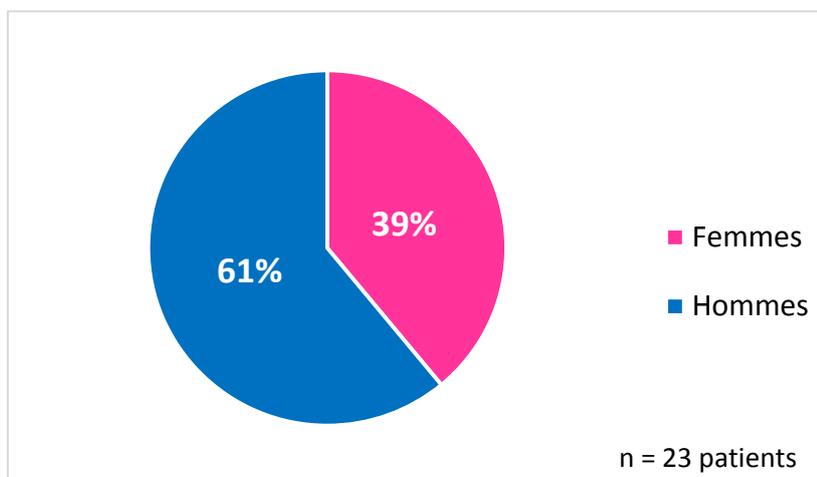


Figure 6: Répartition homme/femme chez les patients atteints de GDBG et ayant reçu PCV entre 1993 et 2005 au CHU de Nancy

Tous les patients sont « entrés » dans la maladie via une crise épileptique avec un âge médian de 39,8 ans et un IK médian de 90 au moment du diagnostic. Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la date de diagnostic varie selon les patients avec une moyenne de 37,5 mois.

3.2 Histologie et topographie de la tumeur des patients ayant reçu PCV entre 1993 et 2005

Les patients atteints de GDBG présentent des histologies et des topographies tumorales différentes. D'après la figure 7, on observe une majorité du type tumoral oligodendrogial.

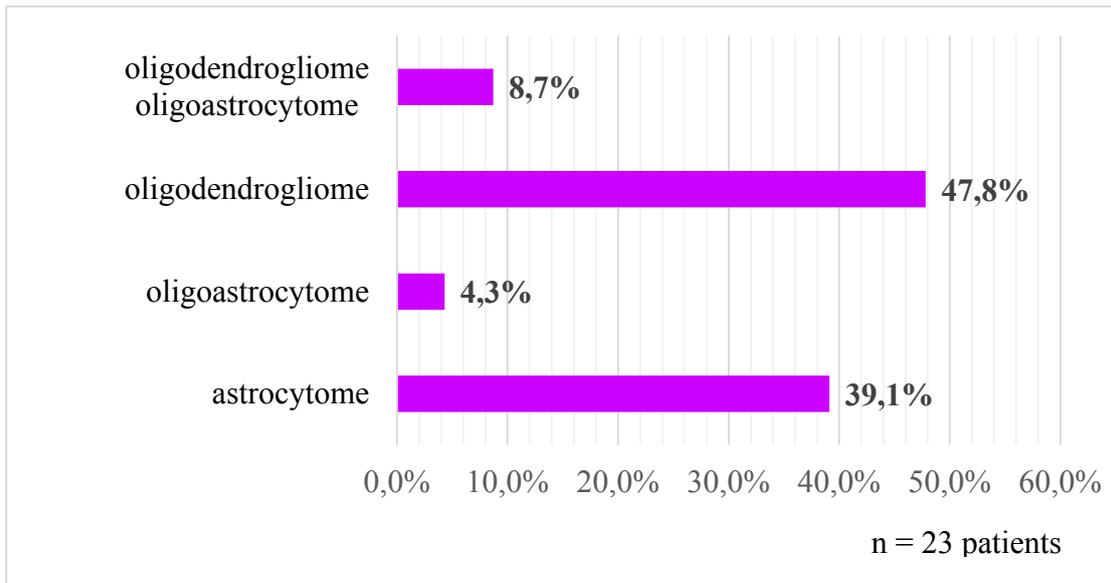


Figure 7: Répartition du type histologique tumoral des patients atteints de GDBG et traités par PCV entre 1993 et 2005

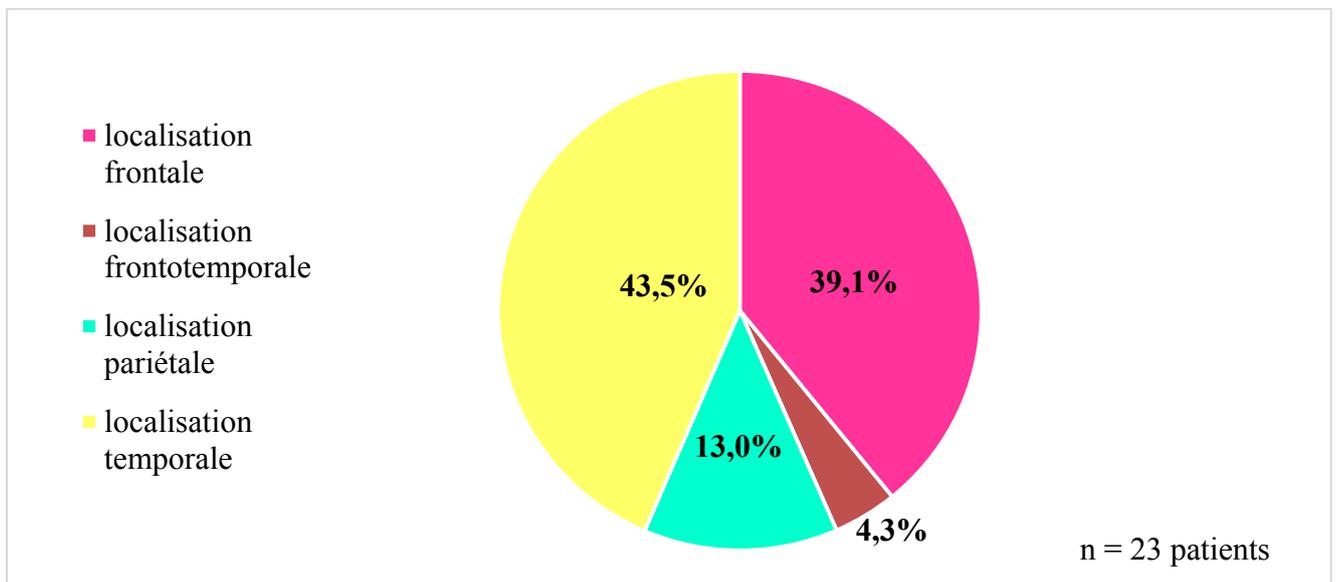


Figure 8: Répartition des patients atteints de GDBG et traités par PCV selon la localisation la tumorale.

3.3 Stratégie thérapeutique de prise en charge des patients

Avant l'instauration du protocole PCV, tous les patients ont subi une biopsie et/ou une chirurgie. En cas de chirurgie, les patients ont eu une exérèse subtotalaire ou une exérèse partielle. (cf. figure 9)

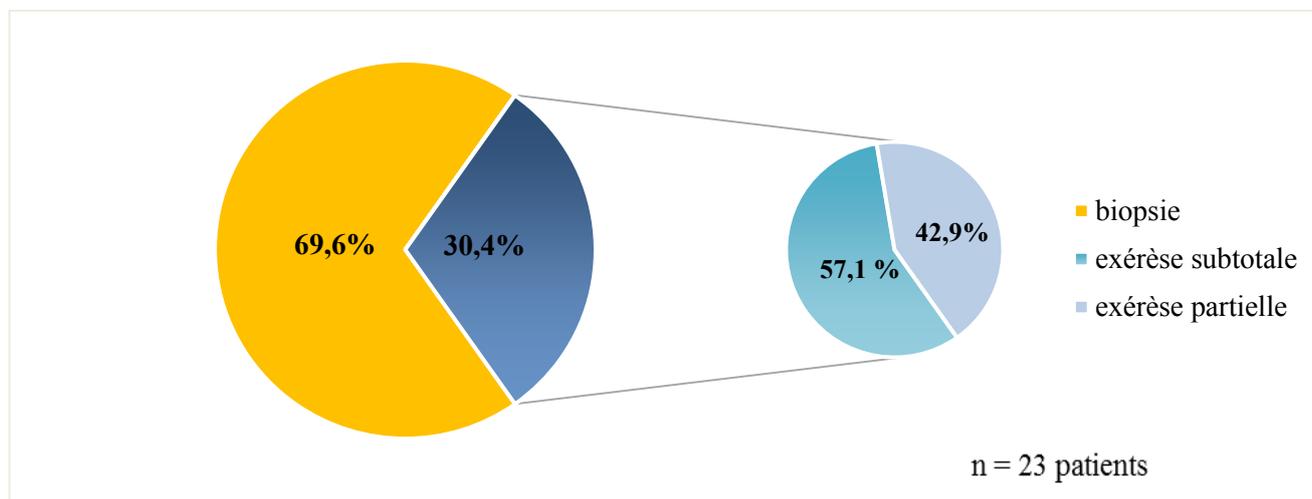


Figure 9: Répartition des patients atteints de GDBG selon le type de prise en charge initiale (biopsie, exérèse totale ou partielle)

Suite à cette prise en charge initiale, les patients sont traités de différentes façons. Ils sont repartis en trois groupes comme le montre la figure 10. En effet, certains patients reçoivent PCV seul, d'autres PCV suivi d'une RT, enfin les patients restant sont traités par RT puis PCV.

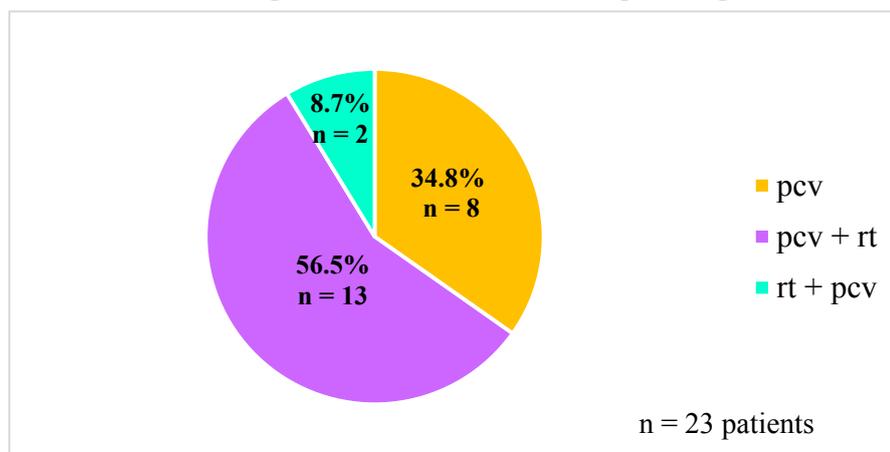


Figure 10: Les différentes séquences thérapeutiques intégrant PCV et utilisées chez les patients atteints de GDBG

Le nombre de cures varie entre deux et six cycles avec une moyenne de quatre cycles.

La CT a été introduite :

- Devant la dégradation de l'état clinique du patient avec notamment l'augmentation de la fréquence des crises épileptiques ou encore l'apparition de troubles cognitifs.
- Devant l'évolution des signes neuroradiologiques avec l'apparition d'une prise de contraste et/ou l'augmentation du signal de séquence FLAIR.
- Pour compléter et renforcer le traitement initial (traitement de consolidation). (Cf. figure 11)

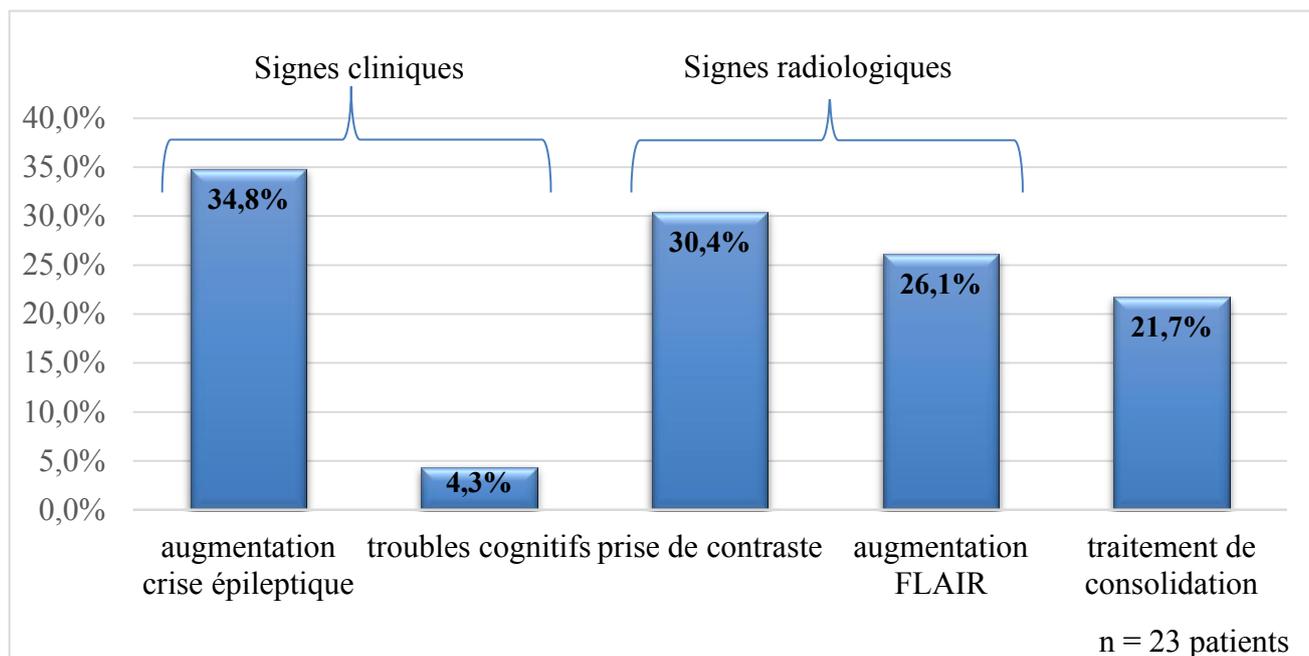


Figure 11: Répartition des patients atteints de GDBG selon le motif d'introduction du PCV

3.4 Les complications liées au PCV

Parmi les 23 patients, 18 patients (78,3%) développent au moins une complication liée à PCV comme le montre la figure 12. Dans notre étude, on a recensé différentes complications (cf. figure 13). La majorité des patients ne présentent qu'un type de complication. Les patients développent au maximum deux types de toxicités.

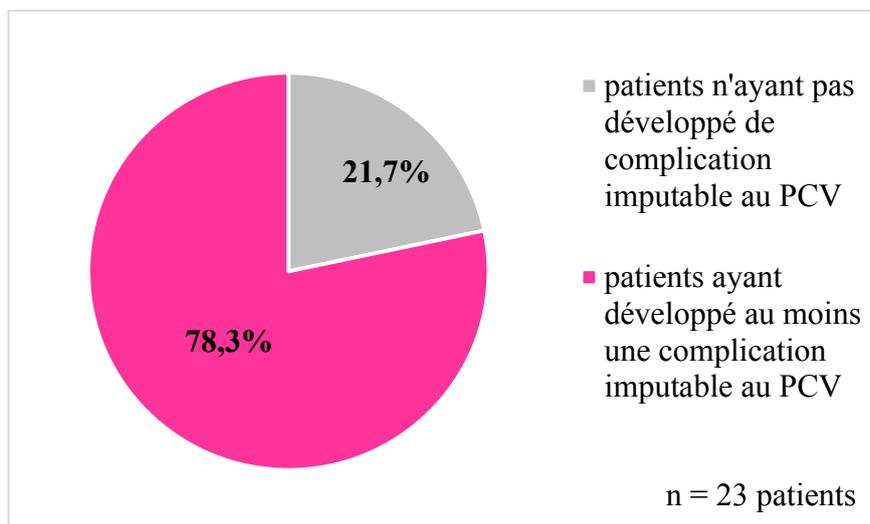


Figure 12: Répartition des patients selon qu'ils ont développé ou pas une complication imputable au PCV

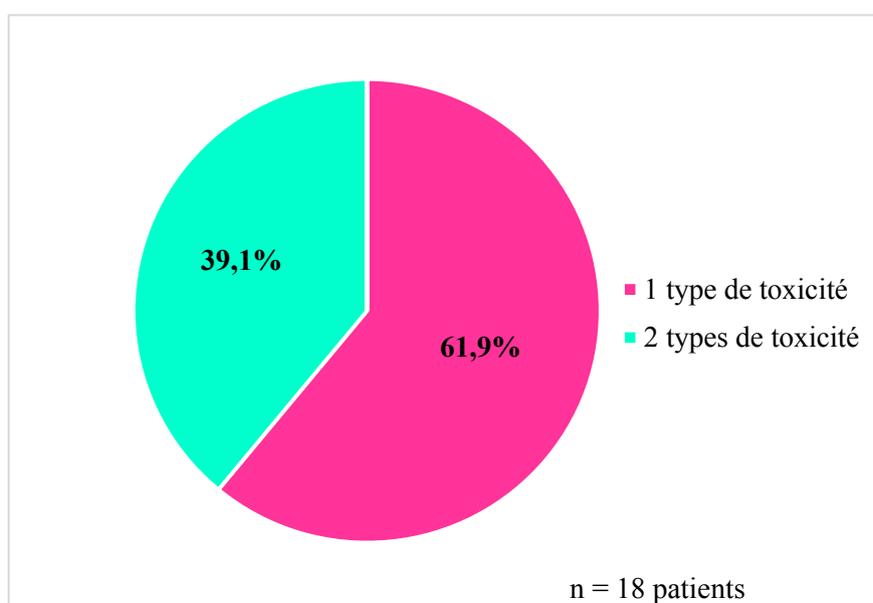


Figure 13: Répartition selon le nombre de toxicité développée des patients atteints de GDBG

Les complications observées sont de type hématologique, cutané et digestif. Leur répartition est représentée dans la figure 14. On observe que la majorité des complications (38,9% soit sept patients) sont de type hématologique uniquement.

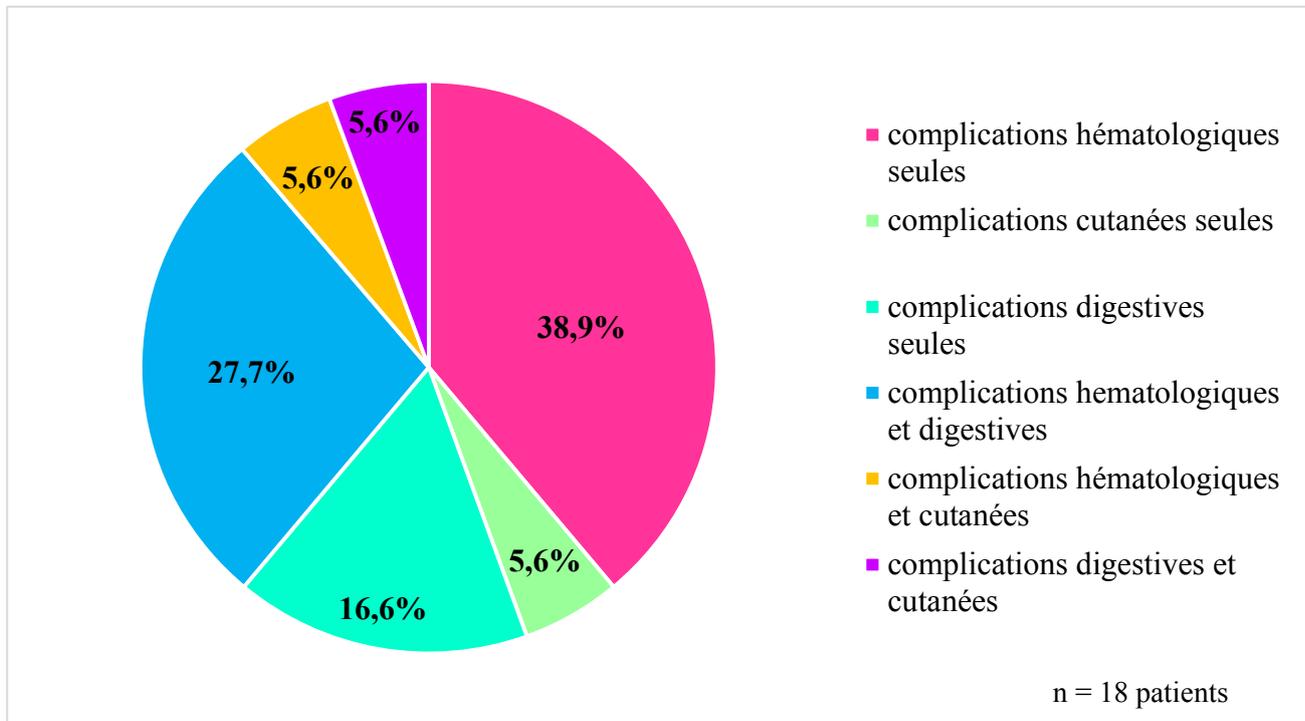


Figure 14: Les différentes complications observées des patients atteints de GDBG et ayant reçu PCV entre 1993 et 2005

3.4.1 Les complications hématologiques

Dans notre cohorte, 13 patients ont développé une complication hématologique. La principale complication observée chez les patients est la neutropénie. Ces complications hématologiques se répartissent selon différents grade de toxicité comme le montre la figure 15. (Classification NCI-CTC version 4, annexe 10). Un patient peut présenter plusieurs complications hématologiques simultanément.

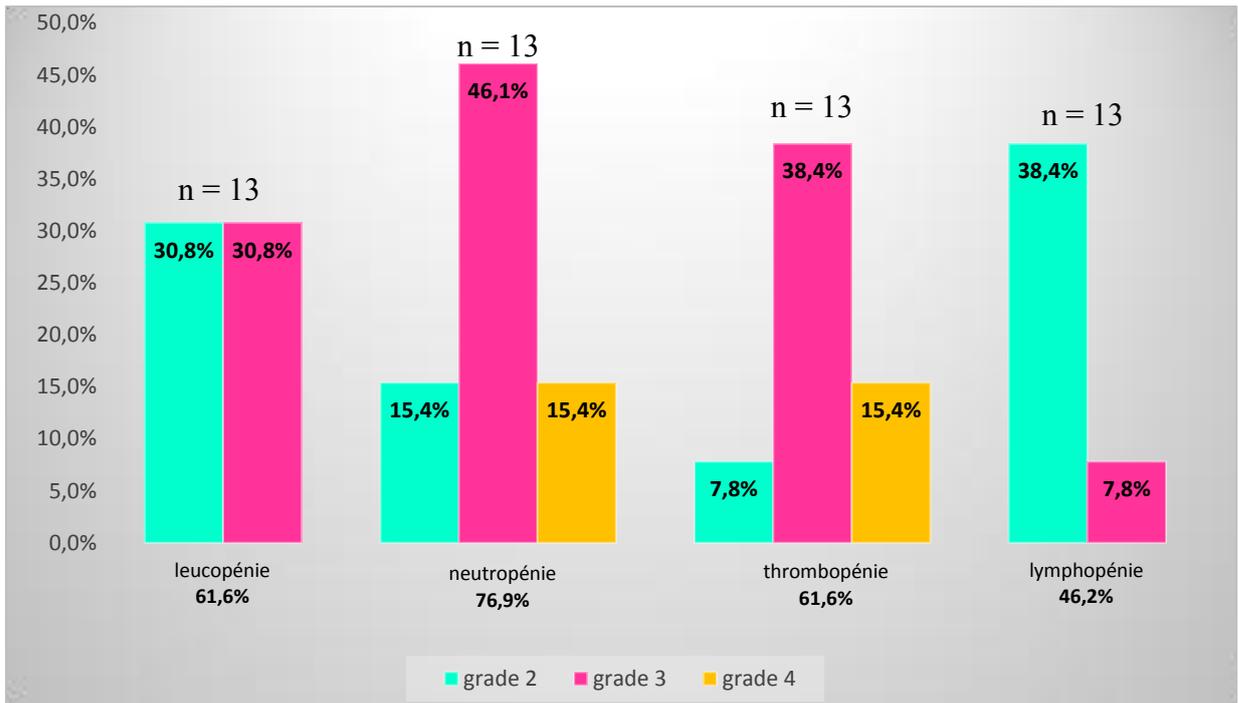


Figure 15: Répartition des différents types et grades de toxicité hématologique observés chez les patients traités par PCV

La majorité des patients présentent une toxicité hématologique de grade 3 (cf. figure 16). Ceci peut justifier l'arrêt prématuré de la cure de chimiothérapie. En effet, neuf patients arrêtent la cure de CT prématurément entre deux et quatre cycles.

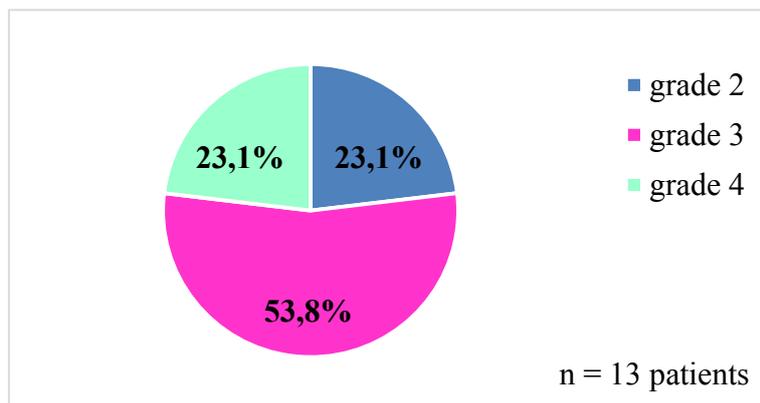


Figure 16: Répartition des différents grades de toxicité selon la classification NCI-CTC version 4

3.4.2 Les complications digestives

Parmi les 23 patients, neuf (39,1%) présentent une toxicité digestive. Il s'agit essentiellement de nausées et vomissements. La majorité des patients ont une toxicité de grade 2 qui a été corrigée par un traitement symptomatique adapté.

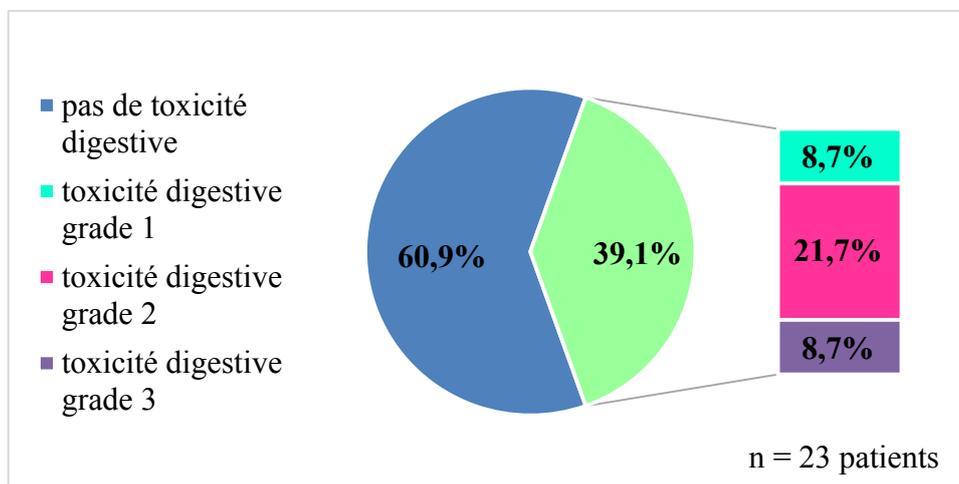


Figure 17: Répartition de la toxicité digestive observée chez les patients atteints de GDBG et traités par PCV selon les grades de la classification NCI-CTC version 4

3.4.3 Les autres toxicités

Les autres toxicités observées sont l'asthénie et une réaction cutanée. Trois patients développent une réaction cutanée de type urticaire.

3.5 Impact de la radiothérapie et ses complications

Concernant notre cohorte de patients, 15 des 23 patients (soit 62,5%) ont été traités par radiothérapie (cf. figure 10). Deux patients ont eu la radiothérapie avant PCV et 13 patients après. Dans la majorité des cas, l'indication de la RT est une consolidation de traitement (cf. figure 18).

La durée moyenne de la RT est de 68,7 jours avec une dose moyenne totale de 53,6 Gy (Gray) et un nombre moyen de 29,3 séances.

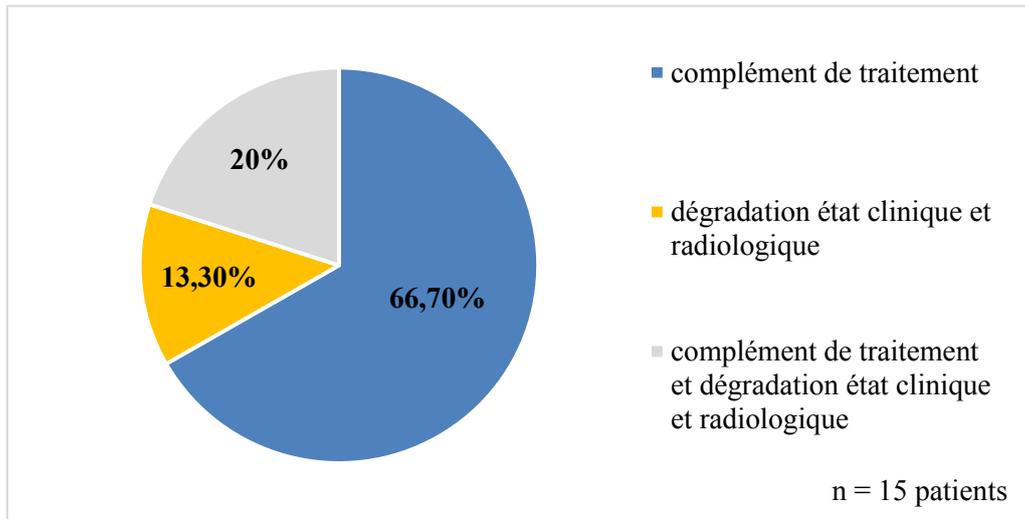


Figure 18: Indication de l'utilisation de la RT chez les patients atteints de GDBG et traités par PCV

Concernant les patients traités par RT, neuf des 15 patients (60%) ont développé une complication. Il s'agit principalement de complication neurovasculaire : leucoencéphalopathie, hydrocéphalie (cf. figure 19).

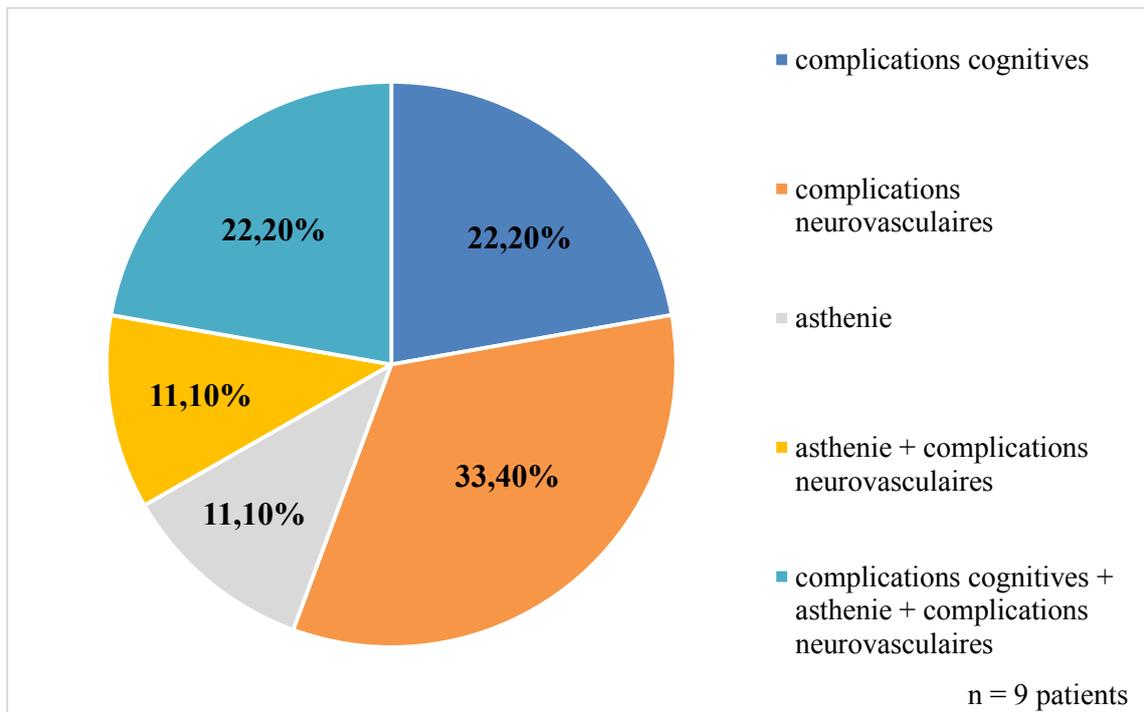


Figure 19: Répartition des différentes complications imputables à la RT chez les patients atteints de GDBG

3.6 Evaluation de l'impact du traitement sur le volume tumoral

Pour évaluer l'impact du traitement sur le volume tumoral, nous ne nous intéresserons qu'au groupe PCV + RT. En effet, le recueil de données ayant été difficile, nous ne disposons que des données iconographiques essentiellement de ce groupe soit 12 patients (un patient est exclu par manque d'informations).

Seules les iconographies imprimées étaient disponibles, les volumes tumoraux ont été estimés manuellement. Le volume a été calculé selon la formule $V = (D1 \cdot D2 \cdot D3) / 2$ puis ce volume a été converti en un diamètre tumoral moyen $(DTM) = (2 \cdot V)^{1/3}$.

Pour estimer la pente de la courbe de croissance du DTM dans le temps pour chaque patient, des régressions linéaires de DTM de chaque patient en fonction du temps ont été faites.

Le DTM a été évalué chez 12 patients comme le montre la figure 20. Le nombre moyen d'IRM/patient est de 15,3 [10 et 18]. Le suivi d'IRM moyen après les traitements est de 112,2 mois [67 et 386 mois]. En raison de son caractère rétrospectif, l'imagerie n'a pas été effectuée sur le même intervalle régulier chez tous les patients.

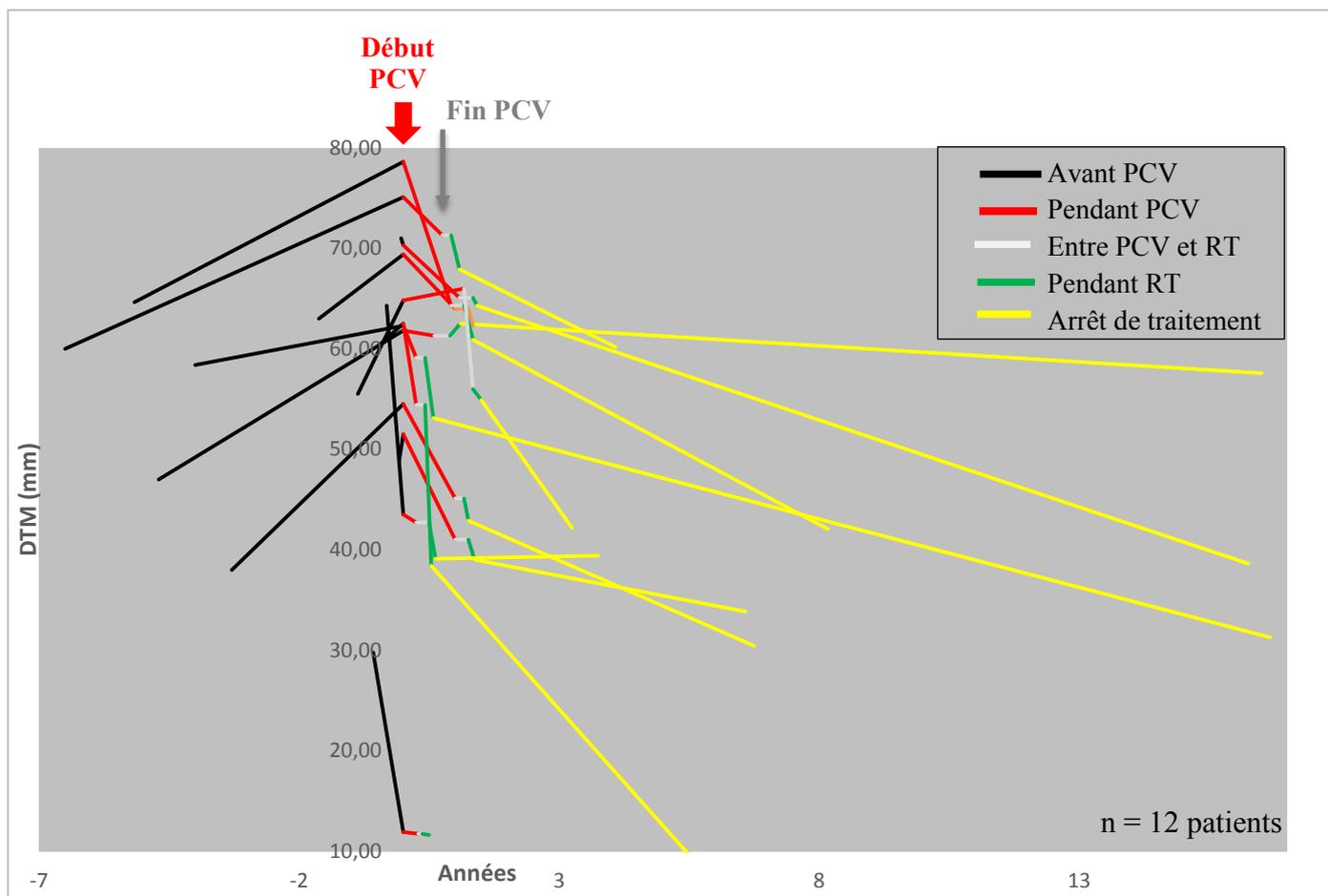


Figure 20: Evolution du diamètre tumoral moyen (DTM) avant, pendant, après PCV et RT.

- Le taux de croissance du DTM avant l'instauration de PCV était de 5,2 mm/an [2,32 et 11,26].
- Pendant le traitement par PCV, le taux de croissance du DTM a diminué chez 11 patients, avec une baisse moyenne de -4,9 mm/an [-1,09 et -8,72].
- Lors des séquences RT, 11 des 12 patients ont une diminution moyenne du DTM de -6,8 mm/an [-0,32 et -26,07].
- Après l'arrêt des traitements par PCV et RT, une diminution persistante du DTM est observée chez neuf patients avec une moyenne de -2,14 mm/an [-0,30 et -5,36] ce qui est plus faible par rapport à la période de traitement. Deux des 12 patients ont eu une progression du DTM et un patient est non évaluable.

La durée médiane de la pente négative a été évaluée pour 11 patients, elle est de 97,2 mois soit 8,8 ans [0 et 16,6 ans].

3.7 Comparaison PCV + RT versus PCV seul

3.7.1 Comparaison sur la transformation anaplasique

Au moment de notre étude, parmi les 21 patients, on observe une différence entre les patients sans transformation anaplasique 66,7% versus 33,3% avec transformation anaplasique dans le groupe PCV + RT. Dans le groupe PCV seul, nous avons autant de patients avec transformation anaplasique que de patients sans transformation anaplasique (cf. figure 21).

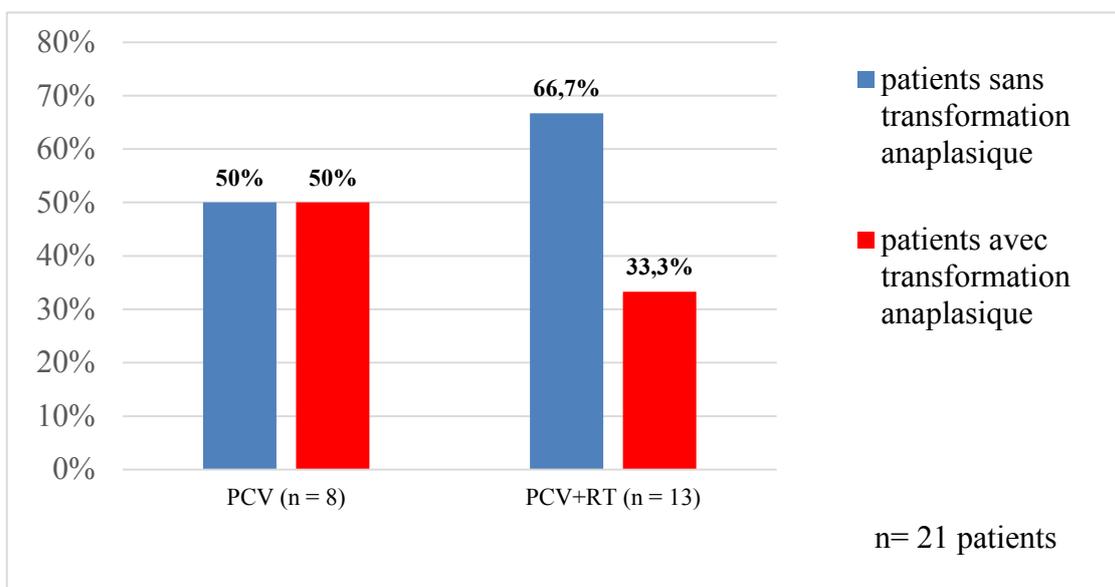


Figure 21: La transformation anaplasique dans le groupe des patients traités par PCV versus le groupe des patients traités par PCV + RT

3.7.2 Le nombre de patients survivants

Au moment de l'analyse de nos données, le nombre de patients décédés est supérieur (75%) dans le groupe PCV seul que dans le groupe PCV + RT (33,3%) (cf. figure 22).

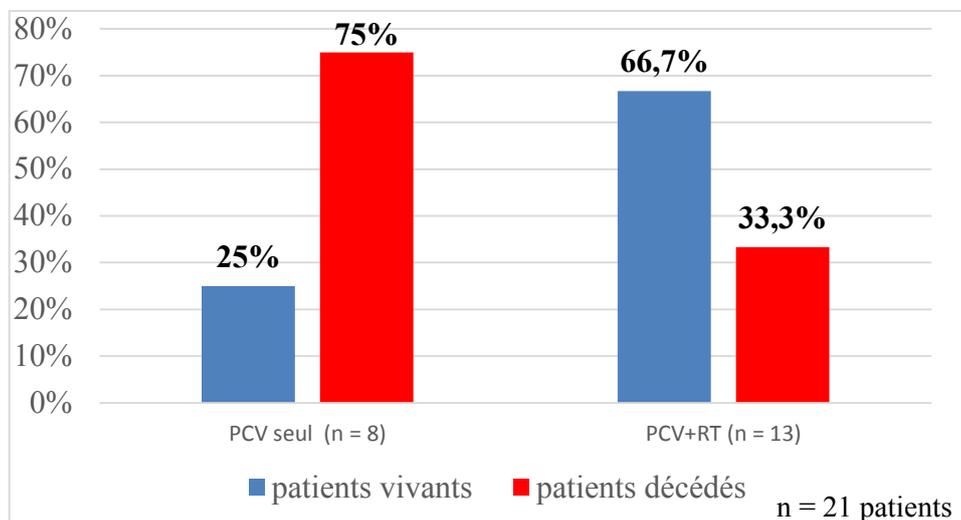


Figure 22: Survie des patients atteints de GDBG traités par PCV et selon qu'ils sont vivants ou décédés

3.7.3 Evaluation de l'impact du traitement sur l'IK

La diminution de l'IK entre le début et la fin du traitement semble faible. (cf. figure 23)

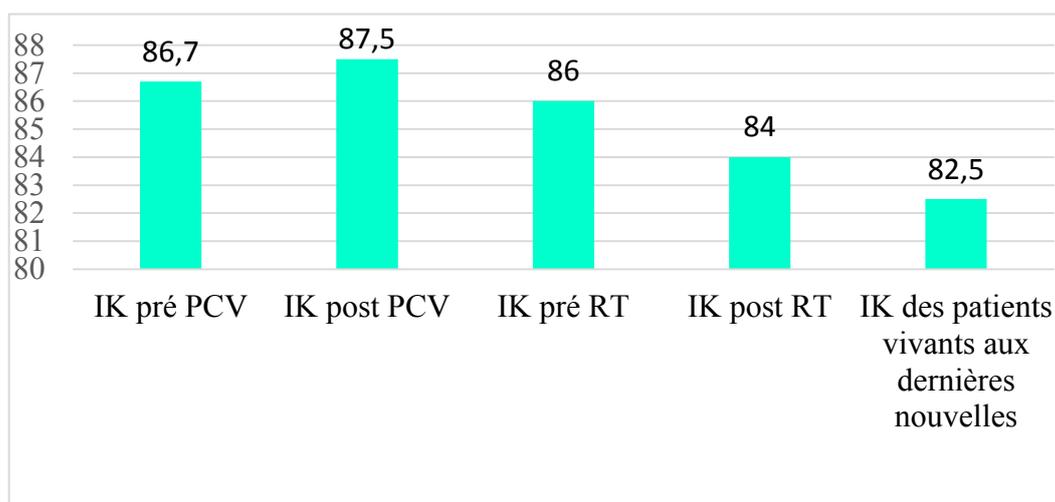


Figure 23: Evaluation de l'IK des patients atteints de GDBG selon la séquence thérapeutique

3.7.4 Evaluation de l'impact du traitement sur l'épilepsie

L'évaluation de l'impact du traitement sur l'épilepsie ne semble pas montrer de différence entre les deux groupes (cf. figure 24). Une amélioration de l'épilepsie correspond à une baisse de 50% des crises d'épilepsie. Tous les patients sauf deux présentent une amélioration des crises d'épilepsie.

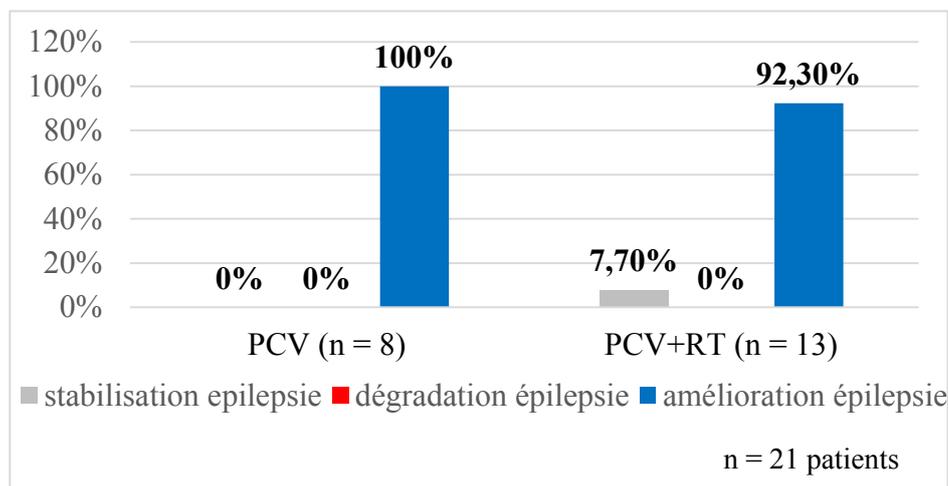


Figure 24: Impact du PCV et du PCV + RT sur l'épilepsie des patients atteints de GDBG

3.7.5 Comparaison de la réponse radiocinétique PCV + RT versus PCV

Les patients ayant reçu PCV suivi de la radiothérapie ont une réponse radiocinétique supérieure à celle des patients n'ayant reçu que PCV.

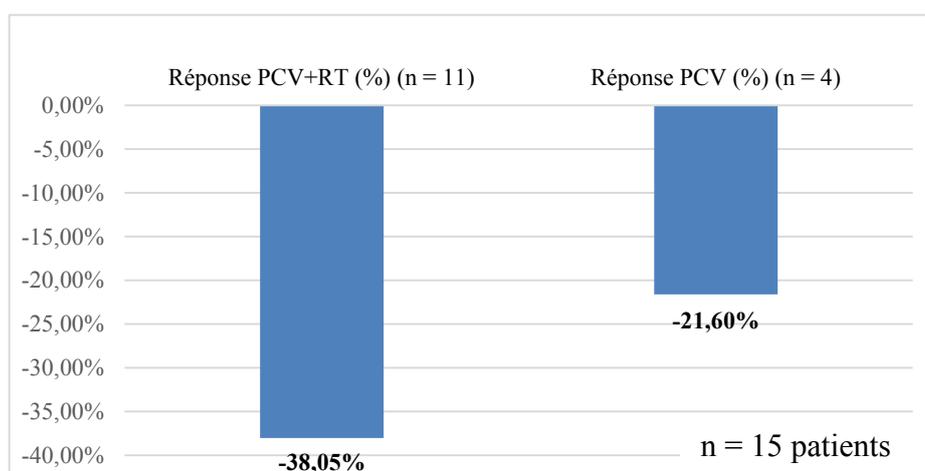


Figure 25: Réduction du volume tumoral des patients atteints de GDBG dans le groupe PCV + RT versus le groupe PCV

3.8 Impact du traitement sur le délai de transformation anaplasique

Au moment de l'étude, parmi les 23 patients, neuf patients 60,9% ont une transformation anaplasique. Le délai de transformation après la fin du traitement est en moyenne de 58,6 mois. Parmi les 11 patients décédés, sept présentaient une transformation anaplasique.

3.9 Evaluation de la biologie moléculaire

En raison de matériel insuffisant, les mutations du gène p53 et IDH ont été évalués chez 12 patients. Comme nous l'avons décrit précédemment la mutation du gène p53 est un facteur de mauvais pronostic, au contraire la mutation IDH1 est un facteur de bon pronostic.

La mutation IDH1 est observée chez 10/12 des patients et la mutation p53 est observée chez 5/12 des patients. Parmi les cinq patients présentant la mutation du gène p53, on observe une transformation anaplasique pour un patient. Parmi les deux patients qui ne présentent pas de mutation IDH1, un patient a progressé après l'arrêt du traitement. Ce même patient présente également la mutation du gène p53. Ceux-ci sont des facteurs de mauvais pronostic. En effet, ce patient présentant une transformation anaplasique est décédé.

3.10 Survie globale des patients

La survie globale moyenne des 23 patients est de 14,5 ans. Elle est de 207 mois pour le groupe PCV+RT versus 140,8 mois pour le groupe PCV versus 95,8 mois pour le groupe RT+PCV.

4 Conclusion

Notre étude est un travail original qui vient compléter les travaux de cinétique tumorale déjà rapportés par les équipes françaises. En effet, nous avons tenté d'évaluer la cinétique de croissance des GDBG pendant et après le traitement PCV associé à RT.

Notre travail ainsi que plusieurs études semblent indiquer que la chimiothérapie PCV devrait faire partie de l'arsenal thérapeutique qui doit être proposé aux patients atteints de GDBG. En effet, malgré une toxicité bien identifiée par rapport au TMZ, l'effet thérapeutique persiste de 2,7ans (M. Peyre) à 8,8 ans (notre étude) après l'arrêt du traitement.

Nous avons notamment observé :

- sur le plan radiologique, pendant le traitement par PCV, une diminution moyenne du DTM de 4,9 mm/an. Cette diminution, se poursuivant avec la radiothérapie de consolidation, est plus importante que pendant PCV avec une diminution moyenne de 6,8 mm/an. Il est intéressant d'observer qu'après l'arrêt des traitements, il y a une diminution constante et prolongée (8,8 ans) du DTM pour 75% des patients. Ces résultats concordent avec ceux obtenus dans l'étude de Peyre M et al 2010 (36). Cependant, dans l'étude de Ricard D : *Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment (2007)*, on observe qu'après l'arrêt de TMZ, 60% des tumeurs reprennent leur croissance au bout d'un an. (63). La réponse radiocinétique a été supérieure dans le groupe PCV+RT (12 patients) par rapport au groupe PCV seul (8 patients) (DTM : -38,05% versus -21,6%). De ce fait, la RT de consolidation après PCV semble être une bonne option thérapeutique. En ce qui concerne la séquence RT+PCV (2 patients), les résultats sont inexploitable. En effet, nous n'avons pas pu recueillir les données de volume et de cinétique.
- Sur le plan génétique : 5/12 patients présentaient la mutation p53, et 10/12 patients la mutation IDH1. En raison des biais relatifs à notre étude, nous ne pouvons déterminer si les mutations p53 et IDH1 sont associées à un risque de transformation anaplasique plus important (mutation p53), et à l'augmentation de la survie globale et de la réponse au PCV (mutation IDH1).
- Du point de vue de la tolérance, 13 patients ont présenté une toxicité hématologique (grade 3) qui a conduit à l'arrêt prématuré du PCV chez 9 patients (moyenne de 2 à 4 cures). Un patient a développé une myélodysplasie. Concernant les complications dites de long terme (délai

d'apparition variable entre six et 12 ans après la fin du traitement) 4/23 patients ont développé une complication post-radique dont trois avec hydrocéphalie, et un avec démence et une leucoencéphalopathie.(41), (65)

- Concernant, le délai de transformation anaplasique, il est de 58,6 mois. La survie globale moyenne des patients est de 14,5 ans.

IV. Conclusion et **perspectives**

Les gliomes diffus de bas grade (GDBG) sont des tumeurs cérébrales rares, d'origine gliale et de nature infiltrante. Elles sont le plus souvent développées chez des patients jeunes (âge moyen 40 ans) ayant une vie socioprofessionnelle et familiale dite « normale ». L'objectif de la prise en charge est double : retarder le plus longtemps possible la transformation anaplasique tout en préservant la qualité de vie des patients. La chirurgie est le traitement de première intention. Lorsque celle-ci n'est pas possible ou pour les patients en progression, la radiothérapie était proposée mais compte tenu de sa toxicité, la chimiothérapie est désormais volontiers utilisée. Le protocole PCV était le traitement de référence mais son utilisation a été abandonnée en faveur du TMZ, mieux toléré notamment d'un point de vue hématologique.

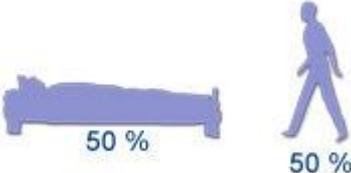
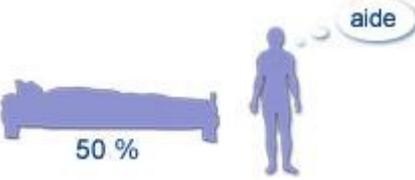
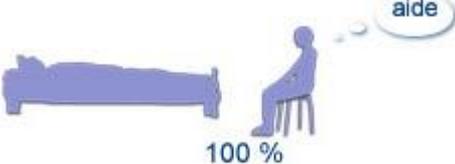
L'objectif de notre travail a été d'évaluer l'utilisation du PCV dans la prise en charge des patients atteints de GDBG et de savoir si le PCV avait encore une place dans la prise en charge des patients atteints de GDBG. Pour cela, nous avons réalisé une revue de la littérature ainsi qu'un travail rétrospectif sur un échantillon de patients traités par PCV et suivi au sein de l'unité de neuro-oncologie de l'hôpital Central du CHU de Nancy. Entre 1993 et 2005, 23 patients (14 hommes et 9 femmes) atteints de GDBG ont été traités par PCV associé ou non à une RT, et selon trois types de séquences thérapeutiques : PCV seul, PCV puis RT, RT puis PCV.

Nous avons observé une toxicité hématologique (grade 3) qui a conduit à l'arrêt prématuré du PCV chez 9 patients, une intolérance digestive (nausées et vomissements de garde 2). Nous avons également pu observer un bénéfice post thérapeutique qui persiste 8,8 ans après l'arrêt du traitement (2,7ans, étude Peyre M, 2010) versus 1 an pour TMZ (Ricard D, 2007). A ce titre, PCV ne devrait-il pas être discuté chez les patients atteints de GDBG ?

Conscient des biais et limites de cette étude, nos observations sont à prendre avec beaucoup de précautions, et la fiabilité des résultats reste à être démontrée et soutenue grâce à des études randomisées prospectives et ciblées. Des explorations neuropsychologiques complémentaires sont en cours et la synergie du PCV avec la radiothérapie doit être explorée plus avant.

Annexes

Annexe 1: Le performans status OMS

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

Annexe 2: Indice de Karnofsky

Capable de mener une activité normale	100%	Normal, pas de signe de maladie
	90%	Peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80%	Peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler Capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70%	Peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60%	Nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50%	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi autonome
	40%	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même Nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30%	Sévèrement handicapé, dépendant
	20%	Très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10%	Moribond, processus fatal progressant rapidement

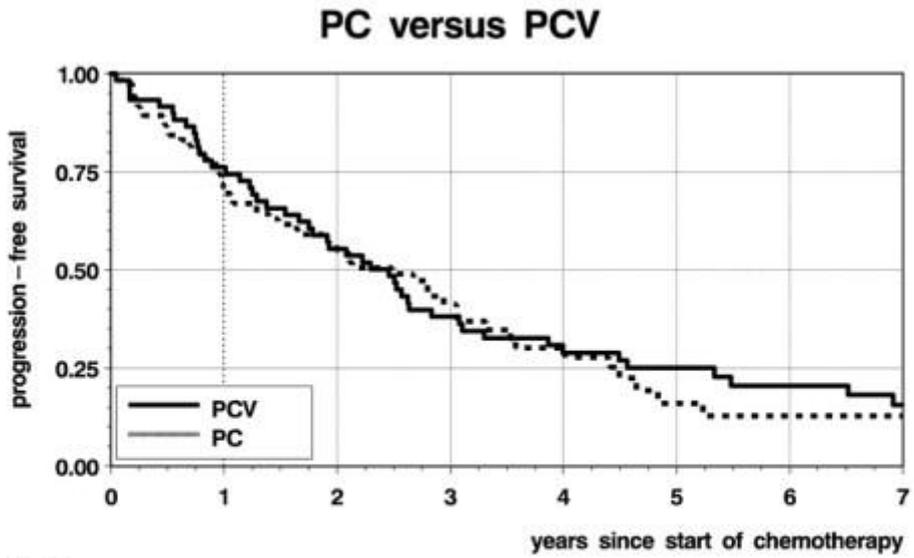
Annexe 3 : Protocole PCV

Protocole : **PCV < 65 ANS (1 CYCLE)** Nature : Classique Numéro 840
 Localisation : Système nerveux central Durée cycle (jours) 55 Durée traitement (jours) 29
 Catégorie : Hôpital Central Nb cycle (par défaut) : 0 Nb Max de Cycle : 0
 Com. sélection : Com. Alerte :
 Code établissement 1 : Code établissement 2 : Validation : Oui le : 05/04/2005
 Radio :

D.C.I. et Produit	Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	Jours Début Admin	D max/pr	Solvant	Commentaire
ZOPHREN 8 mg cp	8 mg	1	PO	0h00	- 04H00	J1, J8 à J9			
Vincristine (max 2 mg)	1.4 mg/m ²	1	PERF	0h30	00H00	J8, J29	2 mg	Sodium chlorure 0,9% 100 ml PVC	Après injection, rincer la veine avec 125 ml de GS%
NATULAN 50 mg gélule	60 mg/m ²	1	PO	0h00	06H00	J8 à J21			
BELUSTINE 40 mg gélule	110 mg/m ²	1	PO	0h00	06H00	J1			
ZOPHREN 8 mg cp	8 mg	1	PO	0h00	06H00	J1, J8 à J9			
Nombre : 5									

Groupe Protocole : (SANS)
 Protocole validé par : TAILLANDIER Luc ; COMMUN Nathalie
 Pas de Protocole Annexe associé
 Jour d'Administration à domicile : J1, J9 à J21, J49, J57 à J69, J77
 Jour de validation médicale : J8, J29, J56, J77
 Mode opératoire :
 - Purger le perfuseur
 - Prélèver le volume approprié de VINCRIStINE
 - Injecter dans la poche
 - EFFECTUER PRELEVEMENT POUR DOSAGE LABORATOIRE EN UTILISANT UNE SERINGUE DE 10 ML (RINCER PLUSIEURS FOIS LA SERINGUE AVANT PRELEVEMENT)
 Information importante :
 NFS + plaquettes + ionogramme + urée + créatinine + bilirubine totale + ALAT + ASAT à réaliser 72 h avant la cure suivante (J-3, J5, J26, J47, J54, J75)
 NFS + plaquettes en cas de fièvre (2x38° ou 1x38°5) ou de saignement
 Diagnostics associés :
 Tumeur maligne du cerveau sauf lobes et ventricules, (Sans)
 Références bibliographiques :
 Commentaires :
 Surveillance :
 Documents associés :

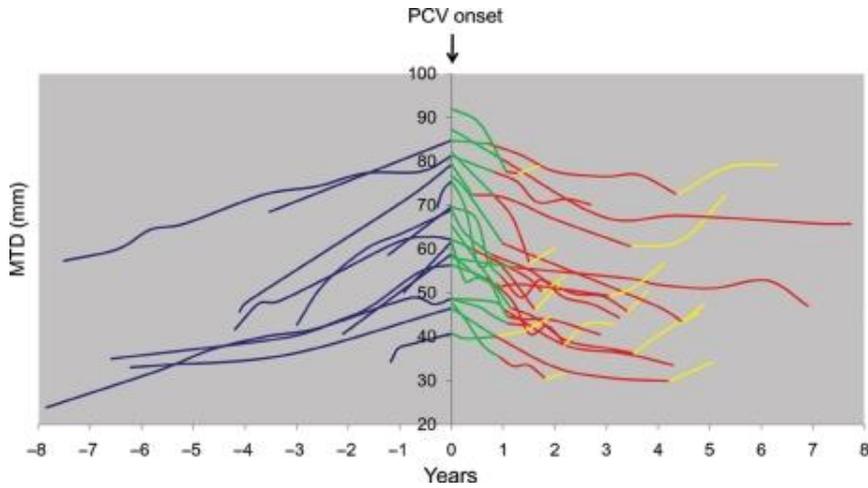
Annexe 4 : Survie sans progression pour PCV (n=61) versus PC (n=84)



patients at risk

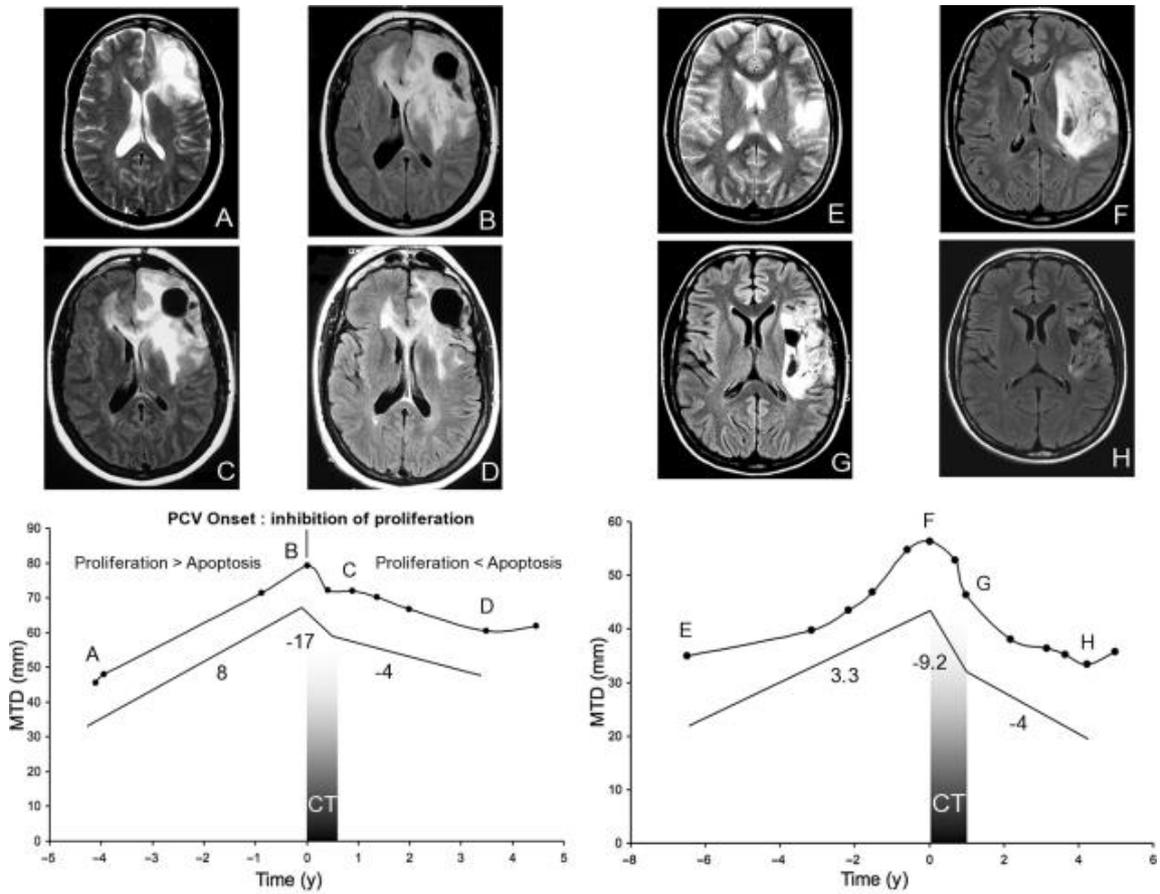
PCV	61	44	32	21	15	12	9	6
PC	84	56	39	20	13	5	4	2

*Annexe 5: Evaluation du diamètre moyen de la tumeur
avant, pendant et après la chimiothérapie PCV*



L'évolution de la DMT de chaque patient avant ($n = 13$), pendant ($n = 21$), après ($n = 21$), et en progression ($n = 14$) est représentée en bleu, vert, rouge et jaune, respectivement. Au cours de la chimiothérapie PCV, une diminution des MTD (courbes vertes) a été observée chez tous les patients. Après la chimiothérapie PCV, sauf chez un patient (le patient avec le plus petit MTD au début PCV), une diminution persistante du MTD a été observée chez tous les patients (courbes rouges). (36)

Annexe 6: Evaluation de la poursuite de la baisse du volume chez deux patients après l'arrêt du PCV



Exemple de la poursuite de la baisse du volume de la tumeur chez 2 patients après l'arrêt du PCV. L'évolution de l'IRM : patients au diagnostic (A et E), avant le début du traitement PCV (B et F), à la fin du traitement PCV (C et G), et au moment de la réponse maximale (D, H), avec l'évolution correspondante du taux de croissance MTD (mm / an). Le patient sur la gauche (A, B, C, et D) reçu seulement 2 cycles en raison de la toxicité hématologique. Le patient sur la droite (E, F, G, et H) a reçu 6 cycles. La période de temps en gris correspond à la durée de la chimiothérapie PCV. (36)

Annexe 7: Les taux de réponse selon les critères de McDonald

	Les taux de réponse à la fin du traitement PCV (PR / MR / SD)	Les taux de réponse à la diminution maximale MTD (PR / MR / SD)	Le temps de diminution MTD maximale après le début PCV (médiane)
Tous les patients (n = 21)	5% / 38% / 57%	38% / 42% / 20%	3,4 années (0,8 à 7,7)
Oligodendrogliomes (n = 15)	7% / 40% / 53%	47% / 33% / 20%	3,2 ans (0.8 à 4.8)
Oligoastrocytomes (n = 4)	0% / 50% / 50%	25% / 75% / 0%	5 ans (2 à 7,7)
Astrocytomes (n = 2)	0% / 0% / 100%	0% / 50% / 50%	NA (3 à 7,5)
1p19q codélétion (n = 4)	0% / 50% / 50%	25% / 50% / 25%	NR (0,8 à 7,5)
Pas codélétion 1p19q (n = 2)	0% / 100% / 0%	100% / 0% / 0%	NA (2-3)

Abréviations: PR réponse partielle; MR, réponse mineure; SD, une maladie stable; ND = non disponible en raison de la petite taille des échantillons; NA = non atteint. (36)

Annexe 8: Résultats cliniques et radiologiques Catenox et al, (45)

Avant le traitement par PCV			Après le traitement par PCV				
Atteinte neurologique ou radiologique	KPS	Cycles de PCV, n	Évolution clinique ou radiologique	KPS	Réponse radiologique	Suivi	État clinique
Syndrome frontal	60	6	Pas de symptômes	100	RM	71	Vivant, prog
Hémiplégie, aphasie	40	6	Hémiplégie modérée	70	S	66	Vivant, stable
Épilepsie, aphasie	70	4	Contrôle de l'épilepsie	100	RP	86	Vivant, stable
Progression radiologique	70	6	Amélioration radiologique	80	RP	61	Décédé
Épilepsie, hémiplégie, aphasie	60	8	Contrôle de l'épilepsie, hémiplégie, aphasie	60	S	66	Décédé
Progression radiologique	70	4	Amélioration radiologique	100	RP	77	Vivant, prog
Hémiplégie	60	6	Hémiplégie modérée	80	RM	71	Vivant, prog

KPS = Indice de Karnofsky, RM = réponse mineure, S = stabilisation, RP = réponse partielle, Suivi : après introduction du PCV (mois), Prog = en progression.

Annexe 9: Grille de recueil utilisée lors de l'étude des patients atteints de GDBG et traités par PCV entre 1993 et 2005

Nom	
Prénom	
Date de naissance	
Date des 1ers symptômes	
Symptômes au diagnostic	
Age au diagnostic	
Date du diagnostic	
IK au diagnostic	
Date de biopsie	
Date de chirurgie	
Topographie	
Anapath	
Histo	
KI 67%	
Biologie moléculaire	
Chimiothérapie	
Motif PCV	
Date de début	
Date de fin	
Nbre de cures	
Motif de fin	
Toxicité	
Toxicité à long terme	
IK pré PCV	
IK post PCV	
Impact PCV sur épilepsie	
Radiothérapie	
Date de début	
Date de fin	
Dose totale	
Nbre de séances	
Motif	
IK pré RT	
IK post RT	
Complication RT	
Impact RT sur épilepsie	
Date de transformation anaplasique	
Date de décès	
Date des dernières nouvelles DDN	
IK aux DDN	

Séquence thérapeutique	
pente pré_ct (mm/an)	
pente per_ct (mm/an)	
pente pré_rt (mm/an)	
pente per_rt (mm/an)	
pente post_rt (mm/an)	
volume diag (cm3)	
volume pré_ct (cm3)	
volume fin_ct (cm3)	
Réponse pcv (%)	
volume pré_rt (cm3)	
volume fin_rt (cm3)	
Réponse rt (%)	
Réponse pcv+rt (%)	
DTM pré_ct (mm)	
DTM fin_ct (mm)	
DTM pré_rt (mm)	
DTM fin-rt (mm)	
délai suivi irm (mois)	
nb irm	
suivi irm post-ttt (mois)	
durée pente négative post-ttt (mois)	
délai fin tt-dct2 ou chir (mois)	

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Publish Date: May 28, 2009

Quick Reference

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

Components and Organization

SOC

System Organ Class, the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Definitions

A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting instrumental ADL**.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a grade is not available.

Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Activities of Daily Living (ADL)

**Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

* CTCAE v4.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MISO Web site (<http://www.meddramisso.com>).

Annexe 11: Critères de réponses selon McDonald

Critères	Définition
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none">• Disparition du rehaussement tumoral en TDM ou IRM (1), confirmée par deux examens effectués à 1 mois d'intervalle au minimum ;• Et absence de corticothérapie• Et état neurologique stable ou amélioré
Réponse partielle	<ul style="list-style-type: none">• Réduction > 50 % de la composante tumorale rehaussée en TDM ou IRM (1), confirmée par deux examens effectués à 1 mois d'intervalle au minimum ;• Et corticothérapie stable ou diminuée• Et état neurologique stable ou amélioré
Maladie stable	Autres situations
Progression	<ul style="list-style-type: none">• Augmentation > 25 % de la composante tumorale rehaussée ou nouvelle localisation en TDM ou IRM (1),• Ou corticothérapie stable ou augmentée• Ou dégradation neurologique

Bibliographie

- (1) DUFFAU, H. (2013). Nouveautés dans les gliomes cérébraux. *Montpellier : e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 12 (1) : 019-024.
- (2) www.oncologik.fr. (2011). *Neuro-oncologie: Généralités*. Consulté le 17 octobre 2011.
- (3) DE TRIBOLET, N. (2008). Tumeurs gliales de l'adulte. Extrait du campus de Neurochirurgie, 03/12/2008.
- (4) BARON, M-H et al. (2008). Gliomes de grade II. *Neurologie* (17-210-B-20).
- (5) FIGARELLA-BRANGER, Dominique et al. (2005). Classification anatomopathologique des gliomes: faits et controverses. *Marseille, Hôpital de la Timone : Bulletin du cancer*. 92(4):301-9
- (6) DUFFAU, H et al. (2010). Evidence for the genesis of WHO grade II glioma in an asymptomatic young adult using repeated MRIs. *Acta neurochir*, 153:473-477.
- (7) FRESNEL, JS et al. (2009). Facteurs pronostics et prédictifs de réponse des gliomes cérébraux de l'adulte. *John Libbey EUROTTEXT : Bulletin du cancer*, 96(4):357-67.
- (8) NEYNS, B et al. (2005). The role of chemotherapy in the treatment of low grade glioma. A review of the litterature. *Belg: Acta neurol*, 105: 137-143.
- (9) BRACARD, S et al. (2006). Imagerie cérébrale des gliomes: diagnostics et suivis conventionnels. *J : radiol*, 87:779-791.
- (10) www.oncologik.fr. (2011). *Neurooncologie: imagerie et évaluation de la réponse*. Consulté le 17 octobre 2011.
- (11) WACHTER, T et al. (2010). *Référentiels OncoCentre: neuro-oncologie*. OncoCentre : Consulté le 17 Novembre 2012 sur www.oncocentre.org.

- (12) CUREY-LEVEQUE, S. (2011). Oligodendrogliomes, les options thérapeutiques. *Campus de neurochirurgie*.
- (13) www.oncologik.fr. (2012). *Gliomes diffus de bas grade (grade II OMS): facteurs pronostics*. Consulté le 5 février 2013.
- (14) BAUMAN, G et al. (1999). Pretreatment factors predict overall survival for patients with low grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol : Biol Phys*, 45:923-929.
- (15) KALOSHI, G et al. (2008). Chimiothérapie des gliomes diffus de bas grade. : *Lettre du Neurologue*, 12(5):118-120
- (16) JEUKINS, RB et al. (2006). A t(1;19) (q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res*, 66:9852-9861.
- (17) SMITH, JS et al. (2000). Alteration of chromosoms arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas and mixed oligoastrocytomas. *J.Clin Oncol* , 18(3):636-45
- (18) OKAMOTO, Y et al. (2004). Population based study on incidence survival rates, and genetic alteration of low grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol*, 108(1):44-56.
- (19) HAMLAT, A et al. (2005). Oligodendroglioma: Clinical Study and Survival Analysis Correlated With Chromosomal Anomalies. *Neurosurg Focus*, 19 (5):E15.
- (20) PERRY, A et al. (2003). Ancillary FISH analysis for 1p and 19q status: preliminary observations in 287 gliomas and oligodendrogliomas mimics. *Fremt Biosci*, 8:a1-9.
- (21) KUJAS, M. (2007). Classification anatomo-pathologique des gliomes. *Lettre du neurologue n°1*, Vol. XI.
- (22) WATANABE, T et al. (2002). Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathol*, 103:267-275.

- (23) OHGAKI, et al. (2005). Population based studies on incidence, survival rates, and genetic alteration in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J. Neuropathol Exp Neurol*, 64:479-489.
- (24) HOUILLER, C et al. (2011). Impact pronostic des mutations IDH1 et IDH2 dans les gliomes de bas grade. *Résumé JNLF*.
- (25) LABUSSIÈRE, M et al. (2010). All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology*, 74:1886-1890.
- (26) www.wikipedia.org. (s. d.). *MGMT*. Consulté le 18 Mai 2013.
- (27) www.oncologik.fr. (2011). *Neuro-oncologie: traitement symptomatique*. Consulté le 20 Décembre 2012.
- (28) www.soins-infirmiers.com. (2008). *Les antiépileptiques*. Consulté le 17 Mai 2013.
- (29) www.oncologik.fr. (2012). *Gliomes diffus de bas grade: recommandations*. Consulté le 15 Février 2012.
- (30) www.oncologik.fr. (2012). *Gliomes diffus de bas grade: chirurgie*. Consulté le 3 Janvier 2013.
- (31) JAKOLA, MD et al. (2012). Comparison of a Strategy Favoring Early Surgical Resection vs a Strategy Favoring Watchful Waiting in Low-Grade Gliomas. *JAMA*, 308(18):1881-8
- (32) KORTMANN, RD et al. (2004). Immediate post-operative radiotherapy or "watch and wait" in the management of adul low grade glioma. *Strahlenler Onkol*, 180:408-418.
- (33) www.oncobretagne.fr. (2011). *Annexes thérapeutiques*. Consulté le 5 Janvier 2012.
- (34) www.pharmacorama.com. (2008). *Agents alkylants: Procarbazine*. Consulté le 8 février 2013.

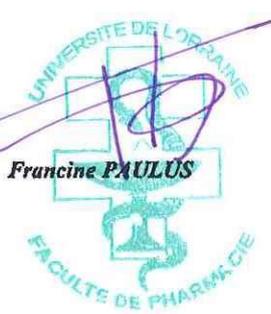
- (35) VITAL DURAND, D et al. (2010). Guide pratique des médicaments-Dorosz : lomustine. *Maloine*, 359.
- (36) PEYRE, M et al. (2010). Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low grade gliomas. *Neuro Oncol*, 12 (10):1078-1082.
- (37) www.wk-pharma.fr. (2005). *Nausées et vomissements chimioinduits*. Le Moniteurs des Pharmacies n°2579. Consulté le 17 Janvier 2013.
- (38) ABRAHAM-JAILLON, Ch et al. (1999). *Complications de la chimiothérapie*. Consulté le 20 Février 2013.
- (39) www.wk-pharma.fr. (2012). *Les anémies et neutropénies chimio-induites*. Le Moniteur des pharmacies n°2926. Consulté le 20 Février 2013.
- (40) www.oncoprof.net. (2010). *Procarbazine*. Consulté le 20 Février 2013.
- (41) KLEIN, M et al. (2002). Effect of radiotherapy and other treatment related factors on mid-term to long term cognitive sequelae in low grade gliomas: a comparative study. *Lancet*, 360:1361-68.
- (42) www.hematocell.fr. (2012). *Hematocell, syndrome myélodysplasique*. Consulté le 20 Février 2013.
- (43) POSTMA, TJ et al. (1998). Neurotoxicity of combination chemotherapy with procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) for recurrent glioma. *MAY*, 38(1):69-75.
- (44) VESPER, J et al. (2009). Retrospective analysis of treatment outcome in 315 patients with oligodendroglial brain tumors. *BMC Neurol*, 9:33.
- (45) CATENOIX, H et al. (2006). Longterm outcome in patients with symptomatic low grade oligodendrogliomatous tumors treated by cytotoxic agents. *Rev Neurol*, 162(11):1069-75.

- (46) MASON, WP et al. (1996). Low grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology*, 46:203-207.
- (47) STEGE, EM et al. (2005). Successful treatment of low-grade oligodendroglial tumors with a chemotherapy regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine. *Cancer*, 103:802-809.
- (48) BUCKNER, JC et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine and vincristine as initial therapy for patients with low grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J. Clin Oncol*, 21:251-255.
- (49) EVS.NCI.NIH. (s. d.). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. EVS - National Institutes of Health. Consulté le 17 Mai 2013 sur evs.nci.nih.gov.
- (50) MACDONALD, DR et al. (1990). Successful chemotherapy for newly diagnosed aggressive oligodendroglioma. *Am: Neurol*, 27:573-574.
- (51) PALEOLOGOS, NA et al. (1994). Chemotherapy for low-grade oligodendroglioma? *Ann. Neurol*, 36:294-295.
- (52) SOFFIETTI, R et al. (1998). PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery*, 43:1066-1073.
- (53) VAN DEN BENT, MJ et al. (1998). Response rate and prognostics factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU and vincristine chemotherapy. *Neurooncology group, Neurology*, 51:1140-1145.
- (54) STREFFER, J et al. (2000). A role for preirradiation PCV chemotherapy for oligodendroglial brain tumors. *J Neurol*, 247:297-302.
- (55) LEBRUN, C et al. (2004). Neoadjuvant chemotherapy for symptomatic non operable grade II fibrillary astrocytoma in adults. *Revue Neuro*, (160):533-537.
- (56) TY, AU et al. (2006). Oligodendroglial tumor chemotherapy using "decreased-dose-intensity" PCV: a Singapore experience. *Neurology*, 66(2):247-9.

- (57) LEBRUN, C et al. (2007). Treatment of newly diagnosed symptomatic pure low-grade oligodendrogliomas with PCV chemotherapy. *Eur J Neurol*, 14(4):391-8.
- (58) ANESM. (s. d.). La qualité de vie en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad). Consulté le 22 Juin 2013 sur <http://www.ansm.sante.gouv.fr>
- (59) MAINIO, A et al. (2006). Decreased quality of life and depression as predictors for shorter survival among patients with low-grade gliomas: a follow-up from 1990 to 2003. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256:516-521.
- (60) BRADA, M et al. (2010). Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*, 28(30):4601-8.
- (61) WICK, W et al. (2009). NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol*, 27(35):5874-80.
- (62) LASSMAN, AB et al. (2011). International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro Oncol*, 13(6):649-59.
- (63) RICARD, D et al. (2007). Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol*, 61(5):484-90.
- (64) LIU, R et al. (2009). Quality of life in low-grade glioma patients receiving temozolomide. *Neuro Oncol*, 11(1):59-68.
- (65) DOUW, L et al. (2009). Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with LGG: long-term follow-up. *Lancet*, 8:810-18.
- (66) BONNETBLANC, F et al. (2006). Gliomes de bas grade et plasticité cérébrale : implications fondamentales et cliniques. *Médecine Sciences*, 22, 389-394.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24 Avril 2014

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Mme LACROIX Céline</p> <p><u>Sujet</u> : "PLACE DU PCV DANS LA PRISE EN CHARGE DES GLIOMES DIFFUS DE BAS GRADE : EXPERIENCE AU SEIN DE L'UNITE DE NEURO- ONCOLOGIE DU CHU DE NANCY "</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. GIBAUD, Professeur Faculté de pharmacie de Nancy</p> <p>Directeur : Mme HASSANI, Pharmacien hospitalier CHU de Nancy</p> <p>M. TAILLANDIER, Neuro-oncologue PUPH CHU de Nancy</p> <p>Juges : Mme BLONSKI, Unité de Neuro-oncologie CHU de Nancy</p> <p>M. SIMON, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 17/03/2014 .</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. S. GIBAUD M. K. HASSANI</p> <p align="center"><i>[Signature]</i> <i>[Signature]</i></p> <p align="center"><i>[Signature]</i> <i>[Signature]</i></p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 27.03.2014</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Francine PAULUS</p> <p align="center"></p>	<p align="center">Vu, Nancy, le - 8 AVR. 2014</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine, Pour le Président et par délégation Le Vice-Président</p> <p align="center"> Martial DELIGNON</p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 6492</p>

N° d'identification :

TITRE

Place du PCV dans la prise en charge des gliomes diffus de bas grade : expérience au sein de l'Unité de Neuro-Oncologie du CHU de Nancy

Thèse soutenue le 24/04/2014 Par Céline LACROIX

RESUME :

Les gliomes diffus de bas grade (GDBG) sont des tumeurs cérébrales primitives rares. Dans le cadre de leur prise en charge, la chirurgie est discutée en première intention. Lorsque celle-ci n'est pas possible ou pour les patients en progression, c'est la radiothérapie qui était historiquement proposée. Cependant, s'agissant de patients jeunes (moyenne d'âge 40 ans) avec une espérance de vie d'environ 10 ans et compte tenu de la toxicité potentielle de la radiothérapie, la chimiothérapie est désormais volontiers proposée en première intention. Parmi les options chimiothérapeutiques discutées, il y a le protocole PCV (Procarbazine Cecenu Vincristine). Son utilisation a été abandonnée en faveur du temozolomide (TMZ) mieux toléré notamment d'un point de vue hématologique. La question posée à travers ce travail est la suivante : « reste-t-il une place pour le PCV ou l'association PCV + radiothérapie dans la prise en charge des patients atteints de GDBG ? ».

L'objectif de cette thèse est d'évaluer l'utilisation du PCV associé ou non à une radiothérapie (RT) dans la prise en charge des patients atteints de GDBG. Pour cela, nous nous sommes intéressés aux patients pris en charge entre 1993 et 2005 à l'Hôpital Central du CHU de Nancy. Nous avons également procédé à une revue de la littérature.

Entre 1993 et 2005, 23 patients (61% hommes et 39% femmes) atteints de GDBG ont été traités par PCV associé ou non à une RT, ils ont reçu en moyenne quatre cycles. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 39,8 ans. Tous les patients sont « entrés » dans la maladie via une crise épileptique. Sur le plan clinique, suite au traitement, la fréquence des crises épileptiques a diminué de plus de 50% chez plus de 90% des patients. L'IK ne semble pas être modifié. Sur le plan radiologique, nous ne disposons que de données iconographiques relatives au groupe PCV + RT soit 12 patients. Le diamètre tumoral moyen (DTM) a diminué de 4,9 mm/an pendant le PCV, de 6,8 mm/an pendant la RT et cette diminution se poursuit de 2,14 mm/an en moyenne après l'arrêt du traitement durant 8,8 ans. La réponse radiocinétique a été supérieure quand le PCV a été suivi de la RT. Le délai de transformation anaplasique est en moyenne de 58,6 mois. La survie globale moyenne des patients est de 14,5 ans. D'un point de vue tolérance, nous avons relevé une toxicité hématologique de grade 2 à 4, et une toxicité neurologique à long terme (évaluation complémentaire en cours).

En conclusion, bien que notre étude ait ses limites (travail rétrospectif, monocentrique, non randomisé) la réponse prolongée observée après l'arrêt du PCV concorde avec ce qui a été décrit dans la littérature. Nos données sont originales en ce qui concerne la synergie potentielle PCV + RT. Des explorations neuropsychologiques complémentaires sont en cours. Malgré une toxicité bien établie par rapport au TMZ, le PCV pourrait avoir encore sa place dans l'arsenal thérapeutique des patients avec GDBG. Sa synergie avec la radiothérapie doit être explorée plus avant.

MOTS CLES : Gliomes diffus de bas grade, PCV, effets indésirables, radiothérapie, réponse au traitement

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Mme Kahina HASSANI</u>	<u>Pharmacie à usage intérieur</u> <u>CHU Nancy Hôpital Central</u>	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
<u>Mr Luc TAILLANDIER</u>	<u>Service de neurologie</u> <u>CHU Nancy Hôpital Central</u>	Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème 3-6 <input type="checkbox"/>

Thèmes 1-Sciences fondamentales
3- Médicaments
5- Biologie

2- Hygiène/Environnement
4- Alimentation- Nutrition
6- Pratique professionnelle