

Diagnostic et traitement des gliomes

Roger Stupp^{a, b}, Andreas F. Hottinger^a, Monika E. Hegi^a, Michael Weller^c

^a Département des Neurosciences Cliniques, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

^b Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

^c Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich

Quintessence

- Chaque année, 500–700 patients développent un gliome en Suisse.
- La caractérisation histologique et biologique moléculaire d'une lésion suspecte d'être tumorale à l'imagerie cérébrale est indispensable.
- Les techniques chirurgicales modernes alliées à l'imagerie moderne permettent une résection ou une biopsie dans les aires anatomiques éloquentes.
- Les stratégies thérapeutiques doivent être discutées dans un contexte multidisciplinaire et adaptées à la situation de chaque patient (âge, état général) et de chaque tumeur (histologie, stade de développement, profil moléculaire).
- Un traitement actif améliore la qualité de vie. Le nihilisme n'a pas sa place.
- La radiochimiothérapie combinée prolonge la survie des patients atteints de glioblastomes; une chimiothérapie adjuvante est indiquée dans les oligodendrogliomes anaplasiques.
- De nouvelles approches thérapeutiques ciblées sont actuellement testées dans le cadre de différents essais cliniques.
- Des mesures d'accompagnement appropriées, un usage restrictif des corticostéroïdes et des antiépileptiques et un suivi étroit en collaboration avec le médecin de famille sont requis pour assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients.

Les manifestations au niveau du SNC de tumeurs malignes sont fréquentes, mais en général plutôt en rapport avec des métastases de tumeurs primaires d'origines très diverses. Les tumeurs cérébrales primaires ne représentent qu'environ 2% de l'ensemble des affections tumorales chez l'adulte; leur incidence est de l'ordre de 7/100 000 et on compte dès lors tout de même quelques 500 nouveaux cas par année en Suisse. Ne serait-ce que par leur localisation, ces tumeurs sont grevées d'un taux de morbidité élevé, quel que soit leur degré de malignité. Les gliomes comptent pour 50% des cas et sont donc les tumeurs cérébrales primaires les plus fréquentes chez l'adulte. Elles sont classées par l'OMS selon une série de critères histopathologiques en tumeurs de grade II, III ou IV; les gliomes de grade I sont pour ainsi dire l'apanage exclusif de l'enfance (tab. 1 ↩).



Roger Stupp

Tableau clinique et diagnostic initial

Les symptômes et la présentation clinique des gliomes sont extrêmement variables et dépendent essentiellement de la localisation des lésions et des fonctions assurées par les zones cérébrales touchées. Chez les patients atteints de tumeurs frontales, on observe ainsi des

troubles de la personnalité, d'abord le plus souvent sous forme de troubles dépressifs, alors que les patients avec tumeurs corticales présentent souvent une crise épileptique comme premier symptôme. Des parésies/paralysies ou un hémisyndrome peuvent aussi signaler l'existence d'une atteinte tumorale. Les céphalées constituent rarement un symptôme inaugural; il n'empêche que la survenue soudaine de céphalées localisées violentes et persistantes doit faire évoquer un tel diagnostic, surtout en cas de prédominance matinale.

Les techniques d'imagerie modernes sont le moyen le plus efficace pour confirmer un diagnostic de suspicion. La résonance magnétique nucléaire (IRM) est la technique de choix, même si on lui préfère souvent dans les situations d'urgence la tomographie computerisée en raison de sa plus grande facilité d'accès.

Diagnostic

Les techniques IRM modernes avec séquences de perfusion et de diffusion, ainsi que la spectroscopie, peuvent être très utiles, en particulier au cours de l'évolution, lorsqu'il s'agit de faire la distinction entre des modifications post-thérapeutiques et une récurrence tumorale. La suspicion d'un gliome requiert néanmoins dans tous les cas une confirmation histologique. L'histologie permet non seulement d'établir une classification et une détermination du stade tumoral, mais également une caractérisation moléculaire de la tumeur (c. f. encadré). Dans les tumeurs opérables, le diagnostic histologique sera posé après la résection tumorale, tandis que dans les tumeurs non résécables, on pratiquera plutôt une biopsie sous navigation stéréotaxique. Il est très important de disposer de suffisamment de matériel pour poser le diagnostic pathologique et pour déterminer les marqueurs tumoraux moléculaires. Ceux-ci se sont largement établis ces dernières années dans le diagnostic et le suivi des patients. Dans

Conflits d'intérêts:

Roger Stupp: Investigateur principal d'études partiellement sponsorisées par l'industrie sur le témozolomide (MSD-Merck & Co), sur le cilengitide (Merck-Serono) et sur le Novo TTF (Novocure). Honoraires perçus pour la participation à des Advisory Boards et/ou des conférences de MSD-Merck, Merck-Serono et Roche.

Monika Hegi: Honoraires perçus pour la participation à des Advisory Boards et/ou des conférences de MSD-Merck, Merck-Serono et Roche.

Andreas F. Hottinger: Honoraires perçus pour la participation à des Advisory Boards et/ou des conférences de MSD-Merck et Roche.

Michael Weller: Investigateur d'études partiellement sponsorisées par l'industrie sur le témozolomide (MSD-Merck & Co), sur le cilengitide (Merck-Serono) et sur le bévacizumab (Roche). Honoraires perçus pour la participation à des Advisory Boards et/ou des conférences de MSD-Merck, Merck-Serono, Roche, Magforce et Antisense Pharma.

Marqueurs moléculaires dans les gliomes

(reproduit avec autorisation de Stupp et al. Info Onkologie 2012, Aertzeverlag medinfo AG)

LOH 1p/19q

La codélétion du bras court du chromosome 1 (1p) et du bras long du chromosome 19 (19q) a été identifiée comme le résultat d'une translocation 1;19. On suppose que sa conséquence est une inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Entre-temps, on a pu identifier deux gènes candidats localisés sur ces chromosomes souvent mutés en relation avec la codélétion. Les conséquences fonctionnelles et cliniques de cette anomalie font actuellement l'objet d'investigations. La codélétion 1p/19q est caractéristique d'un sous-groupe d'oligodendrogliomes à évolution clinique nettement plus lente, de meilleur pronostic et de bonne réponse aussi bien à la chimiothérapie qu'à la radiothérapie. La cause de cette évolution plus favorable reste incertaine et n'a probablement aucun rapport avec cette translocation proprement dite. La forte corrélation entre la codélétion de 1p/19q et les mutations dans les gènes *IDH* mérite aussi d'être relevée.

Mutations *IDH*

Les mutations des gènes de l'isocitrate-déshydrogénase (*IDH*) 1 et 2 sont caractéristiques des gliomes de grade I et II. Les mutations se trouvent dans un codon et résultent en une nouvelle fonction enzymatique, induisant de fortes concentrations d'un métabolite normalement absent. Cet «oncométabolite» inhibe des enzymes impliqués dans la régulation génique épigénétique, ce qui donne naissance à un «CpG-island methylator phenotype» (CIMP). Ces modifications épigénétiques sont considérées comme déterminantes dans le processus tumoral. Les mutations *IDH1/2* et le CIMP qui leur est associé sont typiques des gliomes malins secondaires, autrement dit des glioblastomes et des astrocytomes anaplasiques se développant à partir de gliomes de bas grade. La mutation *IDH1* la plus fréquente (>90%) est déjà mise en évidence à l'examen d'immunohistochimie. Les gliomes de haut grade avec gène muté *IDH1* ou *IDH2* ont un meilleur pronostic.

Méthylation du promoteur MGMT

L'O⁶-méthyl-guanine-DNA-méthyl-transférase (MGMT) est une protéine de réparation du DNA d'expression ubiquitaire, qui retire des groupes alkyles de la position O⁶ de la guanine. Les produits de chimiothérapie alkylante, tels que les nitroso-urées ou le témozolomide, transfèrent des groupes alkyles sur différents sites du DNA, notamment la position O⁶ de la guanine. Ceci conduit à des erreurs d'appariement des bases lors de la réplication du DNA, qui peuvent entraîner indirectement des ruptures létales de la double hélice de DNA. La protéine MGMT répare cependant cette alkylation O⁶ mais chaque enzyme MGMT ne peut enlever qu'un seul groupe méthyl. Une lésion cellulaire létale survient ainsi uniquement si l'activité de la MGMT est insuffisante, voire absente. Dans 40–45% des glioblastomes, le gène codant pour la MGMT est épigénétiquement modifié par une méthylation de la région génique régulatrice («region promotrice») et donc mis au repos. Une méthylation du gène de la MGMT est fortement associée à la réponse à une chimiothérapie alkylante et à un allongement de la survie.

les grands centres, la collecte et la conservation de matériel tumoral congelé sont devenues des mesures standards; cela permet de pratiquer des examens de biologie moléculaire sur les tissus, même en cas de matériel tumoral limité, et de disposer éventuellement ultérieurement de matériel pour des tests scientifiques ou des traitements anticancéreux expérimentaux.

Tableau 1

Pronostic des gliomes sous traitement moderne.

Grade et type cellulaire	Survie moyenne
<i>Grade II</i>	
Astrocytome	7–10 ans
Oligodendrogliome [†]	>10–15 ans
<i>Grade III</i>	
Astrocytome anaplasique	3,5 ans
Oligodendrogliome anaplasique [†]	>10 ans
<i>Grade IV</i>	
Glioblastome	15 mois; survie à 2 ans: 27%
O ⁶ -méthyl-guanine-ADN-méthyl-transférase (MGMT)	
méthylée	23 mois; survie à 2 ans: 49%
non méthylée	13 mois; survie à 2 ans: 12%

[†] avec LOH 1p/19q

Astrocytomes et oligodendrogliomes

Du point de vue histologique et sur la base d'une morphologie suggérant différentes origines pour les cellules tumorales, on distingue des astrocytomes et des oligodendrogliomes, mais on définit souvent aussi des formes mixtes. Sous l'angle de la génétique moléculaire, les oligodendrogliomes classiques sont caractérisés par une translocation du chromosome t1: 19, en général décrit dans la littérature comme une co-délétion ou une «Loss of Heterozygosity» (LOH) 1p/19q. Ces tumeurs connaissent une évolution naturelle plus lente et moins agressive et présentent par conséquent un meilleur pronostic, répondant à la fois bien à la radiothérapie et à la chimiothérapie alkylante. Les gliomes anaplasiques (grade III) se développent souvent à partir de tumeurs de grade II (transformation maligne), alors que les glioblastomes (astrocytomes de grade IV) apparaissent le plus souvent rapidement de novo (fig. 1 et 2 ). Le pronostic des glioblastomes secondaires est légèrement meilleur que celui des glioblastomes d'apparition nouvelle. Pour les distinguer, on se réfère aujourd'hui le plus souvent à la présence d'une mutation du gène codant pour l'isocitrate-déshydrogénase-1 (*IDH1*).

Approches thérapeutiques

La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie sont actuellement les trois modalités thérapeutiques disponibles. On commencera dans la mesure du possible, par réséquer la tumeur de manière aussi complète que possible et dans l'idéal sans séquelles. On fait appel pour cela à des techniques opératoires modernes, telles que le marquage par fluorescence avec l'acide 5-aminolavulique (ALA), à des interventions sur patients éveillés, à l'IRM fonctionnelle peropératoire, au monitoring électrophysiologique avec mapping, etc. Toutes ces techniques visent une résection aussi complète que possible tout en préservant au maximum le tissu fonctionnel. Quel que soit leur grade histologique, les gliomes sont des tumeurs infiltrantes et ne sont donc pas vraiment accessibles à une résection complète. Une intervention

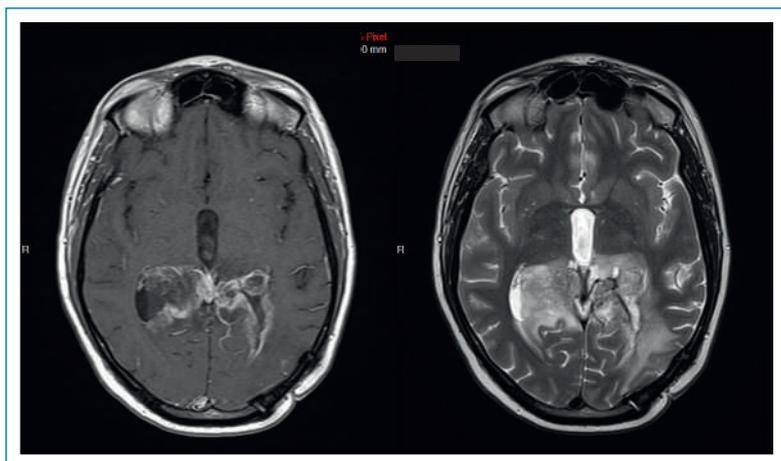


Figure 1
IRM d'un glioblastome (grade IV). Patient de 40 ans avec une perte de vision comme symptôme inaugural. **A gauche:** T1 avec accumulation de produit de contraste et nécrose centrale. **A droite:** T2 avec œdème périlésionnel modéré (images représentatives du patient avec l'accord de ce dernier).



Figure 2
IRM d'un astrocytome de bas grade (grade II). Patient de 50 ans avec crise épileptique comme symptôme inaugural (2005). Résection (subtotale) avec progression tumorale en 2007, suivie d'une radiothérapie (28 × 1,8 Gy), asymptomatique depuis lors. Antiépileptiques progressivement arrêtés. Patient sportif et professionnellement en activité (100%). **A gauche:** T1 (absence de prise de contraste). **A droite:** T2 (images représentatives du patient avec l'accord de ce dernier).

seule ne saurait ainsi être curative et les prélèvements de matériel d'autopsie retrouvent parfois de manière isolée des cellules gliomateuses très éloignées du site de résection. La radiothérapie adjuvante avec ou sans chimiothérapie est préconisée en fonction du grade tumoral et de l'histologie. On ne peut naturellement pas établir de recommandations thérapeutiques à valeur générale dans une revue aussi brève. Pour les détails spécifiques, la planification, les doses et le fractionnement des techniques de radiothérapie, nous renvoyons à la littérature correspondante. Nous exposerons néanmoins quelques réflexions sur les avantages et les inconvénients des différentes options thérapeutiques. Elles formeront les bases de discussions plus en profondeur dans le cadre de colloques oncologiques multidisciplinaires hebdomadaires, une routine essentielle pour la détermination des stratégies thérapeutiques dans les affections tumorales.

Gliomes de bas grade (grade II selon l'OMS)

Les gliomes de bas grade sont caractérisés par une croissance lente, mais constante, si bien qu'ils sont souvent paucisymptomatiques et parfois diagnostiqués fortuitement. Ils surviennent en général chez de jeunes adultes. Radiologiquement, il n'y a, dans la grande majorité des cas, pas de prise de produit de contraste (barrière hémato-encéphalique intacte) et la croissance tumorale ne peut habituellement être mise en évidence qu'au long cours. Les tumeurs résécables sont en général traitées chirurgicalement. Les facteurs de mauvais pronostic sont une taille tumorale >5–6 cm et une extension au-delà de la ligne médiane, des déficits neurologiques, un âge de >40 ans, une prise de produit de contraste et une histologie purement astrocytaire. La présence de deux ou moins de ces facteurs suggère un pronostic favorable. Dans ces cas, où la survie médiane est de 7–10 ans, on peut faire l'impasse sur la radiothérapie et la chimiothérapie, ne serait-ce que pour éviter les complications tardives de ces traitements.

Une étude de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) a randomisé 314 patients avec gliome de grade II, soit dans un groupe traité par radiothérapie immédiate (30 × 1,8 Gy, 54 Gy), soit dans un groupe sous surveillance attentive avec radiothérapie uniquement en cas de progression tumorale significative. Si, comme on pouvait s'y attendre, l'intervalle de temps sans signes de progression était plus court dans le groupe sous surveillance, il n'y avait pas de différence notable au niveau de la survie globale. Environ un quart des patients sous surveillance attentive n'a pas dû subir de radiothérapie sur une période de huit ans. Chez les patients plus âgés («plus âgé» définissant en neuro-oncologie les patients de plus de 40–50 ans) et en présence d'autres facteurs de risque, les auteurs américains recommandent plus particulièrement une radiothérapie plus précoce. Une étude randomisée de phase III publiée par le *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) n'a pas trouvé d'avantage à une chimiothérapie adjuvante (procarbazine, CCNU, vincristine [PCV]), même si elle peut éventuellement se discuter dans certains sous-groupes de patients.

Gliomes anaplasiques (grade III OMS)

On distingue ici les astrocytomes des oligodendrogliomes et des oligoastrocytomes mixtes. La radiothérapie (30–33 fractions à 1,8–2 Gy) est le traitement standard. Une étude allemande (groupe de travail neuro-oncologique, NOA-04) a montré que le fait que les patients reçoivent d'abord une radiothérapie et ensuite une chimiothérapie en cas de progression (PCV ou témozolomide [TMZ]) ou la séquence inverse ne joue aucun rôle.

Oligodendrogliomes anaplasiques

Les oligodendrogliomes de grade III ont un meilleur pronostic et répondent mieux au traitement. Une radiothérapie initiale est préconisée dans les tumeurs de petite taille, tandis que la chimiothérapie est préférée en première ligne dans les tumeurs de volume plus important.

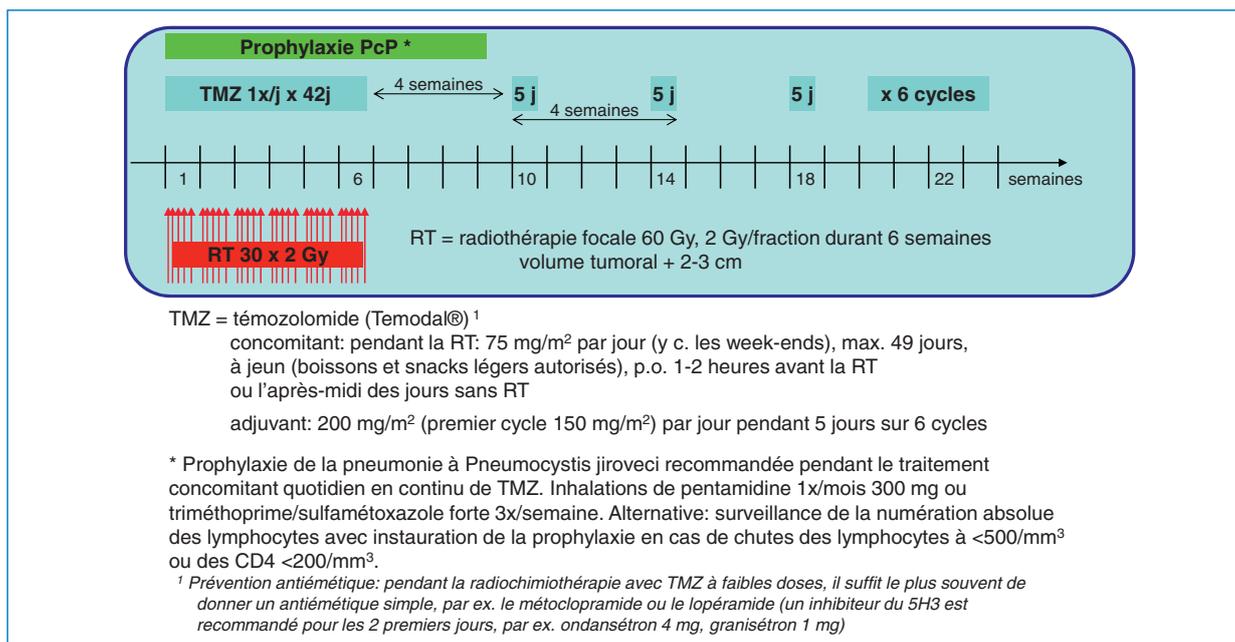


Figure 3

Schéma thérapeutique dans le glioblastome.

Dans les oligodendrogliomes anaplasiques, l'étude au long cours EORTC, qui a démarré en 1995, a mis en évidence un avantage en termes de survie sous chimiothérapie adjuvante (PCV) après la radiothérapie, la chimiothérapie pouvant aussi précéder la radiothérapie (thérapie néo-adjuvante, étude RTOG).

Glioblastomes (grade IV OMS)

Une vaste étude internationale de l'EORTC a redéfini le standard en matière de traitement du glioblastome en 2005. La radiothérapie fractionnée (30 × 2 Gy, 60 Gy) est combinée avec une chimiothérapie quotidienne simultanée au témozolomide, puis suivie d'une thérapie adjuvante d'entretien durant six cycles de cinq jours à intervalles de quatre semaines (TMZ/RT → TMZ) (fig. 3 ). Par rapport à la radiothérapie seule (avec chimiothérapie seulement en cas de progression tumorale), ce schéma de traitement a réduit le risque de mortalité de 37%, autrement dit un allongement de la survie moyenne de 12 à 15 mois et de la survie à 2 ans de 10 à 27%. Le traitement doit être instauré dans les quatre semaines après la chirurgie ou la biopsie diagnostique.

L'âge moyen des patients atteints d'un glioblastome est supérieur à 60 ans (52–55 ans dans les populations d'études). Certaines études ont plus particulièrement examiné ces dernières années les effets de la thérapie chez des patients âgés et fragiles. On peut globalement en déduire qu'un traitement se justifie même dans une population âgée de plus de 70 ans: chez les patients porteurs du gène de réparation du DNS épigénétiquement inactivé de la O⁶-méthyl-guanine-méthyl-transférase (MGMT), une chimiothérapie de témozolomide seule améliore l'état général; la chimiothérapie (TMZ) est en l'occurrence supérieure à la radiothérapie chez ces patients, alors que les patients avec MGMT non méthylé ne bénéficient pas d'un traitement de TMZ seul et

doivent recevoir une radiothérapie. Les études en cours examinent la valeur d'une radiochimiothérapie combinée chez les patients de plus de 65 ans. L'attitude nihiliste qui prévaut souvent dans les cas de patients âgés est scientifiquement infondée et ne se défend que chez les personnes en très mauvais état général ou en présence de déficits neurologiques gravissimes.

Chimiothérapie

Jusqu'ici, nous n'avons volontairement parlé dans cet article que de chimiothérapie, sans entrer dans les détails. Les substances sensées agir au niveau du cerveau doivent avoir des propriétés lipophiles pour traverser la barrière hématoencéphalique. Dans les glioblastomes, la barrière hématoencéphalique est certes partiellement perméable (prise du produit de contraste), mais ceci uniquement au sein de la masse tumorale et non dans la zone d'infiltration. Historiquement, les nitroso-urées (carmustine [BCNU], la lomustine [CCNU]) ont été les premières substances reconnues comme étant efficaces contre les tumeurs cérébrales. Jusqu'à la fin des années 1990, les études sur les chimiothérapies ont toujours inclus une nitrosourée seule ou la CCNU en combinaison avec la procarbazine et la vincristine – schéma dit PCV. Le témozolomide (Temodal®) est commercialisé depuis l'année 2000; sa bonne tolérance globale et la flexibilité de son dosage a depuis largement remplacé les anciennes substances dans le traitement de première ligne (tab. 2 .

Le schéma PCV et le témozolomide ont été comparés dans le cadre de deux études. L'activité antitumorale du traitement combiné et celle de la monothérapie semblent à peu de choses près comparables, avec néanmoins une tolérance nettement meilleure pour le témozolomide. Une densification des doses de témozolomide (administration continue sur trois semaines) et un doublement de

l'intensité des doses ne semblent en revanche pas améliorer l'efficacité antitumorale du schéma dit «dose-dense».

L'efficacité d'une monothérapie de CCNU chez des patients ayant reçu précédemment un traitement de TMZ en première ligne a été confirmée dans le cadre des études sur les nouvelles molécules. Les taux de réponse objective sont inférieurs à 10-15%, aussi bien sous témozolomide que sous CCNU, même si on observe chez 30-50% des patients une tendance à la stabilisation de la maladie. Dans la littérature neuro-oncologique, on parle dès lors souvent non pas de taux de réponse, mais de taux de survie sans progression à six mois (PFS6).

Traitement des récurrences

Malgré les progrès réalisés dans le traitement de première ligne, la plupart des patients souffrent une fois ou

l'autre d'une rechute. La stratégie thérapeutique dépend des traitements que le patient a reçus précédemment et de la durée de l'intervalle sans traitement; la taille et la localisation de la récurrence, ainsi que le nombre de nouvelles lésions sont aussi des éléments importants. Les différentes options thérapeutiques doivent à leur tour faire l'objet de discussions au sein d'un «tumor board» spécialisé. Une nouvelle intervention ou une nouvelle radiothérapie peut être indiquée dans certains cas.

Une chimiothérapie de seconde ligne standardisée fait actuellement défaut. Après les substances cytotoxiques évoquées ci-dessus, on utilise parfois les dérivés du platine ou l'irinotécan. Le bévacizumab (Avastin®) est enregistré en Suisse et aux Etats-Unis (mais pas dans l'UE) dans le traitement en monothérapie du glioblastome récidivant. Bien qu'un allongement de la survie sous bévacizumab soit incertain, son effet palliatif peut être remarquable chez certains patients présentant un œdème péritumoral important et permet d'économiser ou même d'arrêter les corticostéroïdes (tab. 3 ). Des approches thérapeutiques nouvelles, basées sur des vaccinations (immunothérapie) et des champs électriques alternés (Tumor Treatment Fields [TTF]), sont aujourd'hui à l'étude dans le cadre d'essais cliniques de phase III.

Surveillance thérapeutique

Il peut se passer des mois avant qu'une réponse objective à un traitement soit décelable à l'IRM (un examen est normalement réalisé tous les 2-3 mois). La régression des tumeurs dans le SNC est un processus lent, conditionné entre autres par une résorption lente des cellules tumorales apoptotiques et nécrotiques par le système immunitaire. Une imagerie de médecine nucléaire métabolique par tomographie à émission de positrons (PET) permet, le cas échéant, une appréciation précoce du succès thérapeutique, mais le PET cérébral nécessite l'utilisation d'acides aminés en guise de marqueurs, notamment la ¹⁸fluoroéthyl-tyrosine (FET) au lieu du fluoro-déoxyglucose (FDG).

O⁶-méthyl-guanine-méthyl-transférase (MGMT)

La méthylation du promoteur de la MGMT s'est imposée en tant que biomarqueur prédictif et pronostic important. Les patients atteints d'un glioblastome, dont la région promotrice du MGMT tumoral était méthylée, répondaient nettement mieux et avaient une survie nettement meilleure sous radiochimiothérapie combinée. La survie à 2 ans dans ce groupe sous ce traitement était de près de 50%. Dans les tumeurs non méthylées, la chimiothérapie supplémentaire ne semble pas d'une grande utilité. D'autres stratégies sont indiquées dans ces cas, pour autant qu'elles soient disponibles dans le cadre d'études cliniques. En l'absence d'alternatives meilleures, la chimiothérapie est cependant également préconisée à l'heure actuelle dans les tumeurs non méthylées. Dans les tumeurs de grade III, la méthylation de la MGMT identifie un sous-groupe de population dont le pronostic est plus favorable, quel que soit le traitement appliqué.

Tableau 2

Agents de chimiothérapie: remarques pratiques.

Témozolomide (Temodal®)	<p>Cytostatique alkylant oral, disponible à des doses de 5, 20, 100, 140, 180 et 250 mg.</p> <p>Principaux effets indésirables: myélosuppression, en particulier thrombocytopenie et nausées.</p> <p>Deux dosages standards: sous forme de monothérapie 150-200 mg/m² de surface corporelle par jour pendant 5 jours tous les 28 jours; en combinaison avec la radiothérapie 75 mg/m² de surface corporelle par jour pendant toute la durée de la radiothérapie (max. 49 jours).</p> <p>Pour la prévention antiémétique, on recommande un inhibiteur du 5-HT₃ à faible dose, par ex. ondansétron (Zofran®) 4 mg ou granisétron (Kytril®) 1 mg. Dans le traitement de témozolomide faiblement dosé au cours de la radiothérapie, on peut habituellement remplacer au bout de 2-3 jours l'inhibiteur du 5-HT₃ par du métoclopramide (Primperan®, Paspertin®). Attention aux céphalées et à la constipation en tant qu'effets indésirables de l'inhibiteur du 5-HT₃.</p> <p>La myélosuppression n'apparaît qu'à partir de la 3^e-4^e semaine de traitement, contrôles de la formule sanguine aux jours 21 et 28. L'administration en continu est aussi associée à une lymphopénie et un risque d'infections à germes opportunistes.</p>
Lomustine (CEENU®) (n'est plus commercialisé en Suisse depuis janvier 2013. Disponible auprès des pharmacies internationales)	<p>Cytostatique oral, capsules à 40 mg. La dose individuelle sera arrondie vers le haut ou le bas en conséquence.</p> <p>Principaux effets indésirables: myélosuppression, nausées, fibrose pulmonaire.</p> <p>Doses standards 110-130 mg/m² de surface corporelle (pour la plupart des patients, la dose initiale recommandée est de 1 x 4 capsules (160 mg total), à augmenter si la tolérance le permet à 200 mg, toutes les 6-8 semaines.</p> <p>Prophylaxie antiémétique avec un inhibiteur du 5-HT₃.</p>
Bévacizumab (Avastin®)	<p>Anticorps monoclonal à administrer par voie IV en 60-90 minutes.</p> <p>Principaux effets indésirables: réactions allergiques, hypertension, protéinurie.</p> <p>Dose standard 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines, certains donnent cependant des doses plus faibles (par ex. 5 mg/kg de poids corporel) et avec des intervalles thérapeutiques plus longs (jusqu'à 4 semaines). Souvent aussi en combinaison avec une substance cytotoxique.</p> <p>Pas de prémédication requise en cas de monothérapie.</p>

Tableau 3

Médicaments d'accompagnement et mesures adjuvantes.

Corticostéroïdes	<p>La prescription d'une corticothérapie visant à réduire l'œdème péri-tumoral est souvent la première mesure chez les patients atteints d'une tumeur cérébrale. La dexaméthasone (Fortecortin®) est le médicament de choix.</p> <p>On prescrit, souvent pour des raisons historiques, une dose journalière de 3–4 × 4 mg, 1–2 doses par jour (par ex. matin et soir) étant toutefois suffisantes compte tenu de la longue demi-vie de ce médicament.</p> <p>Il est important, au cours de l'évolution, de réduire rapidement les doses à la dose minimale efficace et la plupart des patients n'ont plus besoin de corticostéroïdes après la résection tumorale. L'ancienne pratique de l'administration prophylactique de stéroïdes avant de commencer la radiothérapie est devenue obsolète.</p> <p>Lors des corticothérapies au long cours, on tiendra compte des effets indésirables spécifiques (hyperglycémie, myopathie, insomnie, agitation et dépression, syndrome de Cushing).</p>
-------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Antiépileptiques	<p>Chez de nombreux patients, la tumeur cérébrale est diagnostiquée à la suite d'une crise épileptique. Ces patients doivent être mis sous un traitement antiépileptique approprié, qu'il s'agira de poursuivre après la résection tumorale.</p> <p>Les anciens antiépileptiques, tels que la phénytoïne (Epanutin®) ou la carbamazépine (Tegretol®), sont en partie contre-indiqués en oncologie en raison de leur effet d'induction enzymatique hépatique avec, par conséquent, augmentation du métabolisme de nombreux cytostatiques (ne concerne pas le lomustine et le témozolomide).</p> <p>Certains travaux attribuent un éventuel effet antitumoral au valproate (Depakine®), mais on lui préfère en général aujourd'hui des substances telles que la lévétiracétam (Keppra®) et la prégabaline (Lyrica®) en raison de leur bonne tolérance et de la rapidité de la titration des doses.</p> <p>L'indication à leur utilisation, la surveillance et l'arrêt progressif éventuel des médicaments antiépileptiques devraient de préférence être confiés à une consultation spécialisée dans l'épilepsie.</p>
-------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Conclusion et perspectives

Des progrès significatifs ont été accomplis au cours des deux dernières décennies dans la compréhension des mécanismes moléculaires et du traitement des gliomes. Les différentes entités tumorales peuvent aujourd'hui être mieux caractérisées par les techniques moléculaires modernes, ce qui permet ensuite d'appliquer des stratégies et des thérapies mieux ciblées.

Une résection chirurgicale, aussi complète que possible et dépourvue de séquelles définitives, constitue la première étape thérapeutique. Dans les tumeurs de bas grade, une attitude de surveillance attentive est parfois indiquée; la toxicité et les complications tardives doivent être appréciées face au bénéfice d'un allongement de l'intervalle sans signes de maladie.

Dans les gliomes malins, le pronostic reste globalement insatisfaisant et il existe un besoin urgent pour de nouvelles approches thérapeutiques. La caractérisation moléculaire des tumeurs permet néanmoins d'affiner le pronostic individuel et parfois d'appliquer des schémas thérapeutiques mieux ciblés. De nouvelles approches thérapeutiques, qui visent l'angiogenèse, le métabolisme, le stroma tumoral ou la vaccination contre certains antigènes spécifiques, sont actuellement en phase de développement clinique. Les grands centres universitaires suisses apportent une importante contribution dans ce domaine. Un transfert précoce dans un centre spécialisé permettra éventuellement de donner une chance au patient de participer à une étude clinique innovante.

Correspondance:

Prof. Roger Stupp
Klinik für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[roger.stupp\[at\]usz.ch](mailto:roger.stupp[at]usz.ch)

Références

- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn M J, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–96.
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997–1003.
- Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer.* 2012; 48(14): 2192–202.
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(7): 707–15.
- Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(9): 916–26.
- van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol.* 2012, in press, DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2229.
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2012, in press, DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2674.

Aperçus

- Preusser M, De Ribaupierre S, Wöhrer A, Erridge SC, Hegi M, Weller M, Stupp R. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol.* 2011;70:9–21.
- Weller M, Stupp R, Hegi ME, Van den Bent M, Tonn JC, Sanson M, et al. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing in malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro-Oncology.* 2012;14:iv100–8.
- Weller M, Stupp R, Hegi M, Wick W. Individualized targeted therapy for glioblastoma: fact or fiction? *Cancer J.* 2012;18:40–4.
- Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, Van den Bent MJ, Wick W, Hegi ME. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nature Rev Neurol.* 2010;6:39–51.
- Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma - are we there yet? *Neuro Oncol.* 2013;15(1):4–27.
- Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol.* 2012;13(9):e375–82.