HAL
open science

Évaluation monocentrique de l'implantation de pastilles de carmustine au sein du foyer opératoire de glioblastomes : revue de la littérature : justification du développement de techniques d'infusion convective dans le traitement des gliomes

Laurent Selek

To cite this version:

Laurent Selek. Évaluation monocentrique de l'implantation de pastilles de carmustine au sein du foyer opératoire de glioblastomes : revue de la littérature : justification du développement de techniques d'infusion convective dans le traitement des gliomes. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00746523

HAL Id: dumas-00746523

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00746523

Submitted on 29 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.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

ANNEE : 2012

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

EVALUATION MONOCENTRIQUE DE L'IMPLANTATION DE PASTILLES DE CARMUSTINE AU SEIN DU FOYER OPERATOIRE DE GLIOBLASTOMES

REVUE DE LA LITTERATURE

JUSTIFICATION DU DEVELOPPEMENT DE TECHNIQUES D'INFUSION CONVECTIVE DANS LE TRAITEMENT DES GLIOMES

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Laurent SELEK

Né le 29/01/1981 à GRENOBLE

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

LE 14 Septembre 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Monsieur le **Professeur BERGER François** Président de thèse

Monsieur le **Professeur CHABARDES Stéphan** Directeur de thèse

Monsieur le **Professeur GAY Emmanuel**

Monsieur le **Professeur PALOMBI Olivier**

Monsieur le **Professeur PASSAGIA Jean Guy**

Monsieur le **Docteur SEIGNEURET Eric**

Professeurs des Universités-Praticiens hospitaliers 2011-2012

Nom	Prénom	Discipline
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésie - Réanimation
ARVIEUX - BARTHELEMY	Catherine	Clinique de Chirurgie et de l'Urgence
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques et Informatique médicale - Santé Publique
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie / Hypertension artérielle
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie - Cancérologie
BARRET	Luc	Médecine légale
BAUDAIN	Philippe	Radiologie & Imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermatologie - Vénérologie
BENHAMOU	Pierre-Yves	Endocrino Diabeto
BERGER	François	Cancérologie
BLIN	Dominique	Chirurgie Cardiaque
BOLLA	Michel	Cancérologie
BONAZ	Bruno	Hépato-Gastro-Enterologie
BOSSON	Jean-Luc	Santé Publique
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et Cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie & Imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie Vasculaire et Thoracique
BRIX	Muriel	Chirurgie Maxillo-Faciale
CAHN	Jean-Yves	Cancérologie
CARPENTIER	Patrick	Médecine Vasculaire
CARPENTIER	Françoise	SAMU
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie
CHAFFANJON	Philippe	Chirurgie Thoracique, Vasculaire et Endocrinienne
CHAVANON	Olivier	Chirurgie Cardiaque
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Santé Publique
COHEN	Olivier	Délégation - HC Forum (création entreprise)
COUTURIER	Pascal	Gériatrie
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie
DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine & Santé du Travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Médecine Legale et d'Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Santé Publique
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Directeur Equipe 6 U836 - ID17 / ESRF - Grenoble Institut des Neurosciences
FAGRET	Daniel	Médecine Nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie Digestive et de l'Urgence
FERRETTI	Gilbert	Radiologie & Imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Grenoble Institut Neuroscience

FONTAINE	Eric	Clinique Nutrition Artiticielle - Pôle 7 Médecine Aïgue & Communautaire
FRANCOIS	Patrice	Veille Sanitaire - Santé Publique
GARBAN GAUDIN	Frédéric Philippe	Hématologie; transfusion Rhumatologie
GAVAZZI	Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie Infantile
HALIMI	Serge	Diabétologie
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique & Procréation
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Neurologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Neuroradiologie & IRM
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et Cytologie pathologiques
LE BAS	Jean-François	Neuroradiologie & IRM
LEBEAU	Jacques	Chirurgie Maxillo-Faciale
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermatologie
LEROUX	Dominique	Biologie et Pathologie de la Cellule
LEROY	Vincent	Hépato-Gastro-Enterologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie Digestive et de l'Urgence
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie Vasculaire et Thoracique
MAITRE	Anne	Médecine du Travail EPSP / Département de Biologie intégrée
MAURIN	Max	Département des Agents Infectieux / Bactériologie
MERLOZ	Philippe	Orthopédie traumatologie
MORAND	Patrice	Virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Oncologie médicale
MOUTET	François	Chirurgie Plastique et Reconstructrice et Esthétique
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Neurochirurgie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésie - Réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie & Mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie du sommeil
PERENNOU	Dominique	Rééducation & Physiologie
PERNOD	Gilles	Médecine Vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie Infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLLAK	Pierre	Neurologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie Obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	ORL
RIGHINI	Christian	ORL
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie

SARAGAGLIA	Dominique	Orthopédie
SCHMERBER	Sébastien	ORL
SELE	Bernard	Génétique & Procréation
SERGENT	Fabrice	Gynécologie Obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie Vasculaire et Thoracique
STAHL	Jean-Paul	Infectiologie
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation Médicale
TONETTI	Jérôme	Orthopédie et Traumatologie
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et Biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et Traitement de l'image
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Hépato-Gastro-Enterologie

Maîtres de Conférence des Universités-Praticiens Hospitaliers 2011-2012

Nom	Prénom	Discipline
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie Cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule - Pôle 14 Biologie
BRENIER-PINCHART	M. Pierre	Parasitologie
BRIOT	Raphaël	Département de Cancérologie et d'Hématologie
CALLANAN-WILSON	Mary	Génétique
CROIZE	Jacques	Bactériologie - Virologie
DERANSART	Colin	Neurologie LAPSEN
DETANTE	Olivier	Cancérologie et Hématologie - Pôle 5 Cancérologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie SUD
EYSSERIC	Hélène	Médecine Légale
FAURE	Julien	
GILLOIS	Pierre	Information et Informatique médicale
GRAND	Sylvie	Radiologie et Imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie obstétrique
LABARERE	José	Département de veille sanitaire
LAPORTE	François	Pathologie cellulaire - Pôle 14 Biologie
LARDY	Bernard	Laboratoire d'enzymologie - 6ème étage
LARRAT	Sylvie	Biochimie et Biologie Moléculaire
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle Cardio-respiratoire
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, Economie de la Santé (Mal. Inf.)
MAUBON	Danièle	Département des agents infectieux Parasitologie - Mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	
MOUCHET	Patrick	Physioloqie
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et Biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	UM Anatomie Pathologique 4 Pôle 14 Biologie
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie Cellulaire
RAY	Pierre	Génétique BDR
RIALLE	Vincent	Information et Informatique médicale
SATRE	Véronique	Génétique chromosomique
STASIA	Marie-Josée	UM diagnostic & Recherche granulomatose septique Pôle 14 Biologie
TAMISIER	Renaud	Physiologie

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Mr Le Professeur Berger, président du jury : cher maître, merci de m'avoir orienté vers la recherche dans ce domaine si passionnant qu'est la neuro-oncologie en général et l'infusion convective en particulier. L'étendue de vos connaissances médicales et scientifiques est pour moi un exemple. Je vous remercie de la confiance dont vous me faîtes preuve, ainsi que l'enthousiasme permanent concernant mes manips si onéreuses. J'ai hâte de poursuivre notre travail à Clinatec.

Mr Le Professeur Chabardes, directeur de thèse : cher maître, merci de m'avoir donné ce travail. Vous êtes pour moi un exemple de conciliation d'une pratique chirurgicale de haut niveau et d'une activité de recherche accomplie. Votre minutie chirurgicale impose le respect, j'espère continuer à progresser à vos côtés les prochaines années.

Mr Le Professeur GAY : cher maître, merci de m'avoir accueilli dans votre service. Votre dextérité et votre rigueur chirurgicale sont un exemple pour nous tous. Je vous remercie de la confiance dont vous me faîtes preuve, je tacherai d'être à la hauteur de vos espérances. Je vous suis reconnaissant, de faciliter ma formation pédiatrique malgré les contraintes de service, de votre écoute et disponibilité. Avoir un chef de service tel que vous est un luxe que j'apprécie.

Mr le Professeur Palombi : cher maître, sachez que j'admire votre calme et votre minutie au bloc. Votre rigueur et vos connaissances en anatomie sont un exemple pour moi. J'espère profiter de vos compétences pour ma formation. J'aimerai travailler à vos côtés pour ajouter à l'édifice de l'infusion convective la pièce anatomique qui lui fait cruellement défaut.

Mr le Professeur Passagia : cher maître, je ne sais comment vous remercier. C'est d'abord grâce à vous que j'ai choisi cette spécialité. Je suis admiratif de votre pédagogie : vous savez captiver les étudiants en rendant simples des notions si compliquées. J'ai beaucoup appris à vos côtés sur le plan médical mais aussi sur le comportement et les attitudes face à une famille, un enfant. Merci de m'avoir initié à la neurochirurgie pédiatrique, c'est un réel défi de vous succéder dans cette discipline. Enfin, je vous remercie de votre soutien permanent dans les bons moments comme les mauvais, il est apaisant d'avoir un homme aussi bienveillant que vous comme mentor, sachez que je vous considère comme un deuxième père. J'essaie de suivre vos conseils : « tais-toi et bosse gamin, je m'occupe du reste …»

Mr le docteur Seigneuret : cher maître, merci pour tous les bons moments passés ensemble, ce que vous m'avez appris de mon travail. De nos discussions passionnantes concernant la musique, cet hédoniste de Michel Onfray, le vin, la gastronomie ... Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous sur ce projet de recherche. J'ai trouvé en vous plus qu'un maître.

A mes maîtres de chirurgie :

Mr le Pr Chirossel : cher maître, j'ai tant appris de vous. Votre rigueur est un exemple à suivre. Je vous remercie de m'avoir enseigné qu'il ne faut rien laisser au hasard. Je mesure la chance que j'ai eu de pouvoir vous assister pendant ces années. Votre geste chirurgical restera une référence pour moi, je n'aborde jamais un rachis sans penser à vos conseils. Vos cours de neuroanatomie resteront gravés en ma mémoire.

Mr le Dr Ashraf : cher maître, j'ai tellement appris de vous, merci de m'avoir initié à la traumatologie rachidienne. Vos conseils sont gravés en mon esprit. Je suis reconnaissant de la confiance dont vous me faîtes part. Il est rassurant de savoir qu'en cas de problème vous êtes toujours disponible. Je vous suis reconnaissant du temps que vous consacrez à ma formation et je mesure ma chance. Votre dextérité chirurgicale impose le respect.

Mr le Dr Hoffmann, cher maître : je vous remercie de m'avoir initié à la chirurgie oncologique. Votre écoute et votre disponibilité pour les patients est un exemple pour moi. Votre compétence en stéréotaxie impose le respect, j'espère progresser à votre contact.

A l'équipe de Necker :

Mr le Pr Sainte-Rose, cher maître : merci de m'avoir accueilli pendant 6 mois au sein de votre équipe, vous avez révolutionné ma vision de l'hydrocéphalie. J'ai eu beaucoup de chance de travailler à vos côtés, merci pour ces conversations si passionnantes sur la neurochirurgie pédiatrique et de l'intérêt que vous portez à mes travaux sur l'infusion convective. J'ai hâte de vous rejoindre l'année prochaine pour profiter de votre expérience inestimable en neurochirurgie pédiatrique.

Mr le Professeur Zerah, cher maître : merci de m'accueillir l'année prochaine. Je suis honoré de la confiance que vous me faîtes, votre connaissance encyclopédique est un exemple à suivre. Vous avez su me faire partager votre passion des dysraphismes, j'ai hâte de travailler avec vous. J'ai apprécié votre simplicité ainsi que nos discussions concernant nos centres d'intérêts communs : la musique , le vin et la gastronomie…

Me le Professeur Puget, cher maître : votre détermination et votre adresse chirurgicale sont un exemple pour moi. J'espère profiter de mon passage à Necker pour profiter de votre expérience en neuro-oncologie pédiatrique.

Mr le Dr Di Rocco, cher maître : votre énergie et votre curiosité scientifique imposent le respect. J'ai beaucoup appris à vos côtés sur les craniosténoses. Votre capacité à pouvoir tout remettre en cause à la recherche de la vérité scientifique est un exemple pour moi.

Mr le Dr Blauwblomme : c'est plus qu'un collègue, un ami que j'ai trouvé à Necker. Merci de m'avoir fait partager ton expérience, je n'oublierai pas que c'est toi qui m'as accompagné sur ma première ventriculo. Je suis heureux de pouvoir travailler à tes côtés l'année prochaine. Ma tête résonne encore de nos soirées à Gènes…

A mes maîtres d'autres disciplines médicales :

Mr Le Pr Saragaglia : cher maître, je n'oublierai pas ce semestre d'hiver passé à l'hôpital sud, j'ai beaucoup appris sur le management d'une équipe à vos côtés.

Mr Le Pr Lebas : merci de m'avoir accueilli dans votre service où j'ai tant appris, ce stage m'a clairement beaucoup apporté dans ma pratique quotidienne.

Mr Le Pr Krainik : merci pour ces discussions radiologiques si intéressantes, merci d'avoir participé à ma formation radiologique.

Mr le Dr Vasdev : merci de m'avoir pris sous votre aile pendant ce stage, je n'oublierai pas vos explications au négatoscope qui m'ont permis d'y voir plus clair sur les malformations vasculaires cérébrales. De très bons souvenirs des heures passées en embolisation.

Mr le Dr Boubagra : merci d'avoir pris du temps, de très bons souvenirs en salle d'angiographie.

Me le Dr Grand : merci pour vos explications et votre disponibilité, de votre implication quotidienne en neuro-oncologie, vos interprétations des IRM m'ont été salutaires pour cette étude.

Mr le Dr Bessou : merci de votre pédagogie et de votre gentillesse, vous nous manquez. Un énorme merci pour la collection iconographique que vous m'avez transmise.

Mr le Pr Chaffanjon : merci pour votre confiance, j'ai hâte de profiter de vos connaissances anatomiques en rejoignant le laboratoire à mon retour. Merci de rendre ce laboratoire si familial.

A ma famille :

A mon épouse : que dire… Que le temps passe vite à tes côtés. Tu sais rendre la vie si simple, pas une seule remarque sur mes absences, mes soirées et week-end passés à travailler à la maison ou au labo. Mon amour est intact depuis ce jour où je t'ai aperçu il y a maintenant 14 ans. Merci pour ces deux fées que tu m'as données. Tu m'as toujours soutenue dans les bons comme les mauvais moments. Sache que je me rends compte des efforts colossaux que tu fournis pour que notre foyer reste harmonieux malgré les contraintes quotidiennes. J'ai une chance extraordinaire d'avoir une perle telle que toi à mes côtés.

A mes filles : mes princesses, vous êtes ce qui nous est arrivé de plus beau. Merci pour ce supplément d'âme que vous nous donnez. Je vous aime tendrement.

A mes parents : merci pour cette enfance si heureuse et votre soutien inconditionnel. Merci des sacrifices que vous avez consentis pour que nous fassions des études sans avoir à nous préoccuper du reste.

A ma mère, pour ton amour sans faille, ton courage face aux épreuves de la vie, tu es un exemple pour nous tous. Merci de m'avoir transmis tes valeurs humanistes qui me guident à travers ma pratique médicale et ma vie d'homme.
A mon père : sache que tu continues à me guider, merci de nous avoir appris la persévérance, la discipline et de nous rappeler que le travail n'est pas une contrainte mais un devoir. Merci de ton amour qui me suit toujours. Tu as réussi à me détourner de la psychiatrie en me faisant faire mes premiers pas au bloc opératoire, je pense à toi tous les jours en me lavant les mains avant une intervention. C'est à toi tout particulièrement que je pense en ce jour...

A mon frère : complice depuis toujours, je suis fier de l'homme que tu es devenu, ton intégrité t'honore. Tu ressembles de plus en plus à papa même si tu t'en défends. Un grand merci à ta merveilleuse compagne pour son aide afin que cette thèse soit écrite dans un français lisible.

A mes grand-parents : pour leur amour, leur aide quand nous nous sommes installés avec Séverine et que nous étions étudiants. Pour ces vacances passées chez vous avec Nicolas que nous n'oublierons jamais (je n'ai plus jamais eu de petits déjeuners au lit depuis)…

A mes beaux parents : quelle chance d'avoir des beaux parents comme vous, merci de votre soutien permanent et de m'avoir accepté chez vous malgré mes cheveux longs et mes boucles d'oreilles. Merci Michel pour ton soutien technique de haut niveau, merci Catherine de ta simplicité et de ta joie de vivre si contagieuse ainsi que de tes compétences orthographiques et grammaticales.

André et Jean : pour m'avoir adopté, que de bons souvenirs autour d'une bonne table, merci à Jean de m'avoir initié à l'œnologie avec tant de passion.

Emilie (que je considère comme ma sœur) et Marc, merci de m'avoir accueilli chez vous pendant mes 6 mois parisiens sans me faire sentir à aucun moment que je n'étais pas chez moi, je n'oublierai jamais cette période ni les trajets gare de Lyon-Anthony du dimanche soir. Merci pour cette somptueuse nièce que vous nous avez donnée.
A mes amis :

David, mon presque frère, que de souvenirs partagés autour d'une bonne bouteille et d'un repas gastronomique. A nos manips et à ton ascension fulgurante pour être maître du monde… A ta femme extraordinaire et à ta fille qui sera au minimum astronaute. Non, le pommard n'est pas de la piquette !

Yo, a nos soirées incandescentes, aux souvenirs non racontables, à cette année de préparation à l'internat dont je garde les meilleurs souvenirs. Un AMI tout simplement. A quand notre premier neuroblastome ensemble ?

Seb, pour cette complicité si spéciale depuis la P2, pour ces après midi à réviser ensemble, pour nos soirées pas plus racontables. Pour cette préparation à l'internat et ton soutien dans les moments difficiles, j'ai de la chance d'avoir un ami de cette trempe. A ta femme et tes trois merveilles je vous souhaite le meilleur.

Renaud, pour ce semestre épique alors que nous étions réunis tous les trois (avec romain), à nos visites sans fin (mais pas sans faim). Si ta reconversion chez Guy Degrenne a coupé court sache que dans mon guide tu gardes les trois étoiles. A nos apéros au moins aussi épiques et longs. A ta femme et à ta merveilleuse fille.

Romain, que de souvenir, merci de m'avoir pris sous ton aile au début de mon internat. Pour tout ce que tu m'as apporté. A cette amitié toujours aussi vive malgré la distance et cette estime mutuelle. A ta femme et tes enfants. Merci d'avoir fait de moi le parrain de Clément. Au prochain zeugme.

Vivien et Christelle, à ces bons moments avec vous et vos enfants, au quintal de gibier que nous avons écoulé ensemble. A cet humour si décapant.

Simon, quel ami ! Tant de choses à dire et si peu que l'on puisse raconter. J'ai avec toi des souvenirs incroyables, un grand respect pour ton parcours. Je sais que quoi qu'il arrive je peux compter sur toi. A Anne Cécile et sa franchise et sa tolérance face à notre humour pachydermique.

Guillaume : merci de ton aide et de ta complicité, une année merveilleuse passée au labo. Merci pour ces dimanches matins et de ces implantations qui n'en finissent pas. A nos joggings (très) matinaux. Tu es quelqu'un sur qui l'on peut compter. A nos collaborations futures.

Guillaume Coll : merci pour cette complicité alors que nous étions expatriés à Paris. J'ai découvert plus qu'un collègue sous tes dehors d'ours, un ami sincère. Tu es le Julian Assange Auvergnat.

A mes compagnons d'internat :

Mikael, pour sa détermination, son humour et sa faculté à tout négocier (tu arriverais à me vendre un peigne). J'ai hâte que l'on travaille ensemble. A ta femme et ta fille.

Arnaud, quelle tête de mule ! Mais si attachante, merci de m'avoir éclairé sur l'équilibre sagittal du rachis. De très bon souvenir du Touquet même après avoir partagé ton lit.

Stéphanie, pour ton sérieux, parfois même un peu trop. Pour ton honnêteté et ta curiosité permanente, ce sont de belles qualités.

Aux infirmières de l'est, ouest et du bloc, de REA, merci de supporter mon hyperactivité chronique et mes calembours approximatifs sans (trop) râler. A nos discussions pendant ces longues nuits de garde à grand renfort de pâtisserie. C'est un réel plaisir de travailler avec vous.

Aux Catherines, pour leur bonne humeur et disponibilité.

Aux labos :

D'anatomie : Catherine pour ta gentillesse et ton accueil, Nathalie pour nous avoir supporté avec David pendant nos manips. A Philippe pour son aide dans mes travaux et son sérieux.

Gin : Didier, pour nos discussions passionnées sur le cancer, pour ta capacité à tout remettre en cause, tes conseils sur les cultures cellulaires. Marie-France, pour nos cochonneries à l'école vétérinaire, toujours avec le sourire malgré le départ matinal, c'est un bonheur de travailler avec toi. Laurent Pelletier pour sa patience à tenter de me faire réaliser un dosage BSA et tout mon respect pour le partage du bureau avec Guillaume. Cyril, merci de m'avoir formé à la stéréotaxie murine et pour cette collaboration qui commence d'une belle manière.

RESUME

Titre : Evaluation monocentrique de l'implantation de pastilles de carmustine au sein du foyer opératoire de glioblastomes. Revue de la littérature. Justification du développement de techniques d'infusion convective dans le traitement des gliomes.

Objectifs : Etudier l'efficacité thérapeutique d'une chimiothérapie locale dans la prise en charge des glioblastomes et confrontation de nos résultats avec les données de la littérature.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique incluant les patients ayant bénéficié d'une implantation de pastilles de carmustine (Gliadel®) au niveau du foyer d'exérèse et dont l'examen anatomopathologique concluait à un gliome de grade 4 selon l'OMS. La période d'inclusion est de 2006 à 2008, soit 46 patients.
Les critères de jugements sont la survie sans récidive et la survie globale. Les critères secondaires sont les complications en rapport avec cette approche thérapeutique. Ces résultats sont comparés aux séries historiques.

Résultats :
La médiane de survie sans récidive est de 34 semaines, la médiane de survie globale de 70 semaines. La comparaison aux séries historiques avec des facteurs pronostics comparables ne met pas en évidence de différence de survie lors de la mise en place des implants de carmustine dans le foyer opératoire.
Les complications liées à ce traitement sont peu fréquentes, de l'ordre de 10%. Elles sont variées : poussées d'œdème (2,12 %), fuite de LCS (2,12%), hématome du foyer opératoire (4,24%).

Revue de la littérature et conclusions :
Les études prospectives randomisées concluant à une efficacité de la mise en place de pastilles de carmustine dans le traitement des gliomes de haut-grades sont marquées par d'importants biais méthodologiques et des conflits d'intérêts manifestes. Ces éléments remettent en cause les conclusions proposées par les auteurs.
Les complications en rapport avec cette stratégie thérapeutique sont en grande partie liées au non respect des précautions d'usage, notamment le pré-requis d'une exérèse macroscopiquement complète.
Une analyse des propriétés pharmacocinétiques des implants de carmustine et des conditions locales de transport massique dans lesquelles sont utilisées les pastilles, fournit une explication rationnelle à ce manque d'efficacité thérapeutique.

Perspectives :
Si la mise en place de pastilles de carmustine au sein du foyer opératoire de glioblastomes ne semble pas fournir d'avantage en termes de survie dans la prise en charge de ces patients, nous pensons qu'une stratégie locale de traitement reste pertinente. En effet les techniques d'infusion convective réunissent les pré-requis nécessaires à une délivrance adaptée à ce type de pathologie, comme semblent le conforter nos tests d'injections préliminaires dans des modèles de gliomes et des cerveaux sains.

Mots clés : carmustine, Gliadel®, glioblastome, infusion convective, classes RPA

ABSTRACT

Title: Monocentric evaluation of carmustine wafer implantation in surgical bed after glioblastoma removal. Literature review. Justification for the development of convection-enhanced delivery strategy in glioma's treatment.

Objectives : To study the therapeutic efficiency of a local chemotherapy in the management of glioblastomas, comparison with literature datas.

Materials and methods : this is a retrospective, monocentric study including all the patients with a carmustine wafer (Gliadel®) implantation an histologic diagnosis of WHO grade 4 glioma xere required. The inclusion period is from 2006 to 2008, 46 patients were concerned.
Primary endpoints are progression-free survival and overall survival. Adverse events reliable to this therapeutic strategy were also assessed. Our results are compared to historical series.

Results :
Median progression free survival is 34 weeks and overall survival median is 70 weeks. Historical studies analysis of populations with similar prognosis factor cannot provides significant differences concerning patients survival when carmustine wafers are implanted.
Adverse events are acceptable in their frequency, (around 10% in our study). Theses complications are miscellaneous : brain oedema (2,12%), CSF leakage (2,12%), resection cavity haematoma (4,24%).

Literature review and conclusions:
Prospective and randomized studies conclusions about efficacy of carmustine wafers implantation in the high-grade glioma treatment are not evidence-based, due to important methodological bias and clear disclosures.
Adverse events linked to carmustine wafers are preventable, when guidelines of use are respected, especially the fact that a macroscopic removal is required before the implantation.
An analysis of the pharmacokinetics properties of carmustine wafers and local parameters of mass transfer, gives us an explanation to the lack of therapeutic efficiency.

Prospects :
Carmustine wafers implantation in the surgical cavity after a glioblastoma removal is not providing a survival benefit. However we think that a local treatment strategy is always relevant. Indeed, convection-enhanced delivery injections are suitable to an adaptated delivery is this kind of tumor. Our preliminary results of injections in healthy brain and in glioma models consodilate this hypothesis.

Keywords : carmustine, Gliadel®, glioblastoma, convection-enhanced delivery, RPA class

SOMMAIRE

1 – Introduction ……17
1.1 - Epidémiologie des glioblastomes ……18
1.2 - La chirurgie ……19
1.3 - La radiothérapie ……20
1.4 - La chimiothérapie ……21
1.5 - Anatomopathologie ……22
1.6 - La barrière hémato-encéphalique ……25
1.7 - La carmustine ……27
1.8 - Les implants de carmustine (Gliadel®) ……28

2 - Matériels et méthodes ……30

3 - Résultats ……33
3.1 - Survie sans récidive ……34
3.2 - Survie globale ……37
3.3 - Complications ……38

4 - Discussion ……39

5 - Analyse critique de la littérature ……46
5.1 - Etudes randomisées prospectives ……47
5.2 - Etudes rétrospectives ……58
5.3 - Conclusion sur le bénéfice en termes de survie ……71
5.4 - Complications ……71
5.4.1 - Réactions œdémateuses ……72
5.4.2 - Evolutions kystiques précoces ……75
5.4.3 - Hydrocéphalies ……77
5.4.4 - Infections ……79
5.4.5 - Retards de cicatrisation ……81
5.4.6 - Complications systémiques ……82
5.4.7 - Conclusion sur les complications ……83

5.5 - Conclusion de la revue de la littérature ……84
5.6 - Paramètres influençant la biodisponibilité d'un agent thérapeutique au sein du parenchyme cérébral ……84
5.6.1 - La diffusion ……85
5.6.2 - La convection ……86
5.6.3 - Application au Gliadel® ……87
5.6.4 – Conclusion ……90

6 - Justification du développement de techniques d'infusion convective dans le traitement des gliomes ……92
6.1 - Introduction ……93
6.2 - Tests d'injections préliminaires ……94

7 - Conclusion générale ……98

8 - Références ……102

9 – Annexes ……110

INTRODUCTION

Les gliomes sont des tumeurs primitives développées au sein du système nerveux central à partir des cellules de la glie : les astrocytes et les oligodendrocytes. Parmi ces tumeurs, les glioblastomes représentent la forme la plus agressive. Cette pathologie est constamment mortelle avec une médiane de survie approchant les 15 mois. La prise en charge de ces tumeurs est pluri-disciplinaire. Elle associe si possible, une exérèse chirurgicale et une radio-chimiothérapie concomitante suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

1.1 - Epidémiologie des glioblastomes

Le glioblastome est une pathologie rare puisque les tumeurs malignes cérébrales représentent 1% des cancers, mais est un enjeu de santé publique du fait de sa gravité, en effet, il est systématiquement fatal. Le glioblastome représente la tumeur maligne primitive la plus fréquente du système nerveux central avec une incidence de 3,2 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an[1]. Il existe des facteurs de risques intrinsèques de développement d'un glioblastome, principalement des syndromes de prédispositions comme la neurofibromatose de type 1, le syndrome de Turcot ou le syndrome de Li-Fraumeni. Le principal problème épidémiologique actuel se situe au niveau des facteurs de risques extrinsèques. Si les radiations ionisantes ont clairement démontré qu'elles représentaient un facteur de risque[2], il n'y a pas d'autres facteur d'exposition établi même si certains alimentent la controverse (radiations non ionisantes, pesticides…).

Il existe un sex-ratio de 1,68, l'incidence augmentant nettement à partir de la cinquième décade et touchant particulièrement le sujet âgé. Du fait du vieillissement de la population, il est logique d'estimer que le nombre de cas à traiter tendra à augmenter.

1.2 - La chirurgie

L'exérèse tend à être la plus large possible avec comme objectif, de permettre un diagnostic anatomopathologique, de réduire l'effet de masse et l'hypertension intra-crânienne induite par le contigent tumoral, de diminuer au maximum le nombre de cellules tumorales avant le début des traitements associés. Il est maintenant clair qu'une exérèse macroscopiquement complète (retrait de l'ensemble de la prise de contraste) est un facteur pronostic majeur.

Ceci a été démontré initialement par Bricolo en 1990[3], donc avant l'avènement de la radio-chimiothérapie concomitante ; plusieurs études sont venues conforter cet élément, en le précisant, notamment l'étude de Lacroix[4] retrouvant un bénéfice sur la survie globale à partir de 94% d'exérèse de la prise de contraste. Un point crucial était de savoir si ce bénéfice persistait après introduction de la radio-chimiothérapie dans la prise en charge de cette pathologie. L'essai de 26981 de l'EORTC publié en 2005[5] répond à cette question ; en effet les patients ayant bénéficié d'une exérèse macroscopiquement complète associée à une radio-chimiothérapie ont une survie moyenne supérieure aux patients ayant reçu le même traitement mais avec une exérèse incomplète. De plus, si l'on compare l'efficacité de la radio-chimiothérapie concomitante avec une irradiation sans chimiothérapie la survie est augmentée en moyenne de 1,8 mois dans le groupe « exérèse incomplète » alors qu'elle est de 4,1 mois dans le groupe « exérèse macroscopiquement complète ». Il s'avère donc qu'une exérèse la plus large possible est un facteur pronostic robuste et qu'elle augmente l'avantage procuré par la radiothérapie et chimiothérapie.

Afin d'optimiser l'exérèse des gliomes de haut grade, il a été développé une technique de fluorescence per-opératoire permettant de mieux visualiser les limites entre la lésion gliale et le parenchyme en périphérie[6]. Cette technique fonctionne en utilisant la protoporphyrine 9 qui est le résultat de la dégradation de l'acide 5-aminolevulinique, administré 3 heures avant l'induction de l'anesthésie. Cette technique permet de doubler le nombre d'exérèse macroscopiquement complète, comparé à une chirurgie en « lumière blanche »[7].

La chirurgie peut aussi avoir un rôle important dans la gestion des complications hydrodynamiques engendrées par la tumeur (hydrocéphalie).

1.3 - La radiothérapie

La radiothérapie est le traitement historique des glioblastomes, car, dès 1976, Sheline et al[8], ont montré une majoration de la survie des patients irradiés après exérèse chirurgicale (24 % de survivants à un an dans le groupe irradié contre 8% dans celui non irradié). Le volume d'irradiation était initialement panencéphalique. Il existait alors deux écoles concernant la dosimétrie de ces irradiations. Une école britannique avec des irradiations de 45 Gy en 20 fractions alors qu'aux Etats-Unis les schémas standard étaient de 60 Gy en 30 fractions. Salazar et al[9] ont montré qu'il existait une relation entre la dose administrée et l'efficacité du traitement, avec des survies meilleures dans les groupes ayant reçu des doses importantes (de 60 à 75 Gy contre 50 Gy). La première étude randomisée concluant à la supériorité d'efficacité des doses supérieures est l'étude de Bleehen en 1991[10] qui montre une survie supérieure du groupe irradié selon un schéma de 60 Gy en 30 fractions contre un schéma de 45 Gy en 20 fractions.

Les conventions d'irradiation se basent sur la prise de contraste du glioblastome, avec une marge de 25 mm pour définir le volume cible, afin de traiter l'infiltration tumorale maximale, en périphérique de la masse tumorale elle-même.

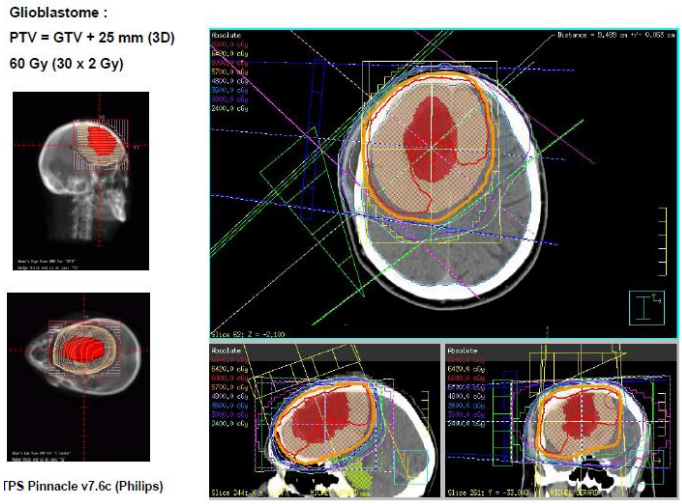

Figure 1 : Exemple de planning d'irradiation (en rouge le volume tumoral cible, en orange le volume traité), S Vinceller .

Le schéma classique d'irradiation des glioblastomes est un schéma de 60 Gy en 30 fractions, cependant il a été développé un protocole d'irradiation hypofractionnée pour les sujets

âgés, de 40 Gy en 15 fractions. Roa et al en 2004[11] ont montré une meilleur compliance et moins de désagréments chez le sujet de plus de 60 ans avec 90 % des irradiations menées à terme (contre 74 % pour un schéma classique) et 23 % des patients ayant nécessité une majoration de la corticothérapie pendant l'irradiation, contre 49 % dans l'autre bras de traitement avec une survie comparable.

1.4 - La chimiothérapie

Les premières études prospectives testant l'efficacité d'agents cytotoxiques dans les glioblastomes datent des années 1970 donc avant la publication de la classification OMS utilisée depuis. Les premiers essais sont donc à étudier avec précautions, car ils incluent des gliomes de grade 3 en plus des glioblastomes (les gliomes de grade 3 possédent une chimiosensibilité différente).

Les premières molécules utilisées sont des nitroso-urée dont fait partie la carmustine. Elles ont été choisies du fait de leur liposolubilité, favorisant le passage de la barrière hémato-encéphalique. Les premières études randomisées prospectives sont assez décevantes, car elles ne permettent pas d'objectiver une efficacité thérapeutique statistiquement significative du BCNU[12][13]. Un des problèmes était la séquence temporelle de l'utilisation de la chimiothérapie par rapport à la radiothérapie. Il faut attendre 2002 pour que la réponse soit donnée par l'essai de l'EORTC et du National Institut of Canada qui démontre un effet bénéfique clair d'une association concomitante du témozolomide et de la radiothérapie sur une irradiation exclusive dans la prise en charge des glioblastomes au diagnostic[5]. Depuis, peu de molécules ont prouvé un bénéfice de survie.

Les sels de platine ont été utilisés, notamment le carboplatine qui permet une réponse ou une stabilisation à la récidive dans 50% des cas[14]. Le tamoxifène a été proposé comme traitement à la récidive avec des résultats modestes[15]. Cependant l'utilisation d'une radiochimiothérapie concomitante par témozolomide puis une poursuite du traitement par témozolomide seul reste la référence avec une utilisation « anecdotique » des autres chimiothérapies à ce jour. En effet le traitement le plus utilisé à la récidive sous témodal est une association d'irinotécan et d'une thérapie ciblée contre le VEGF : le bévacizumab.

Le bévacizumab est un anticorps anti-VEGFA ayant montré une efficacité sur la survie sans récidive avec un taux de réponse intéressant lors de la rechute (environ 28%) sans pour autant démontrer une amélioration nette de la survie globale des patients[16]. L'utilisation du bévacizumab en association avec l'irinotécan est discutée en raison d'une efficacité non négligeable du bevacizumab seul[17].

Il existe de nombreuses thérapies ciblées faisant l'objet d'études de phase I, avec des résultats contradictoires, comme l'erlotinib par exemple[18][19], (inhibiteur des récepteurs aux tyrosines kinases qui a pour but de bloquer l'action de l'EGFR, fréquemment muté dans les glioblastomes), mais aucune de ces molécules visant une voie de signalisation n'a pu faire clairement la preuve de son efficacité.

1.5 - Anatomopathologie

Les gliomes sont des tumeurs rares du système nerveux central. Ce sont des tumeurs dérivées des cellules gliales : astrocytes et oligodendrocytes, cellules de soutien des neurones. Les classifications historiques sont basées sur le sous-type cellulaire prédominant au sein de la tumeur, devant correspondre selon cette classification au clone tumoral impliqué dans la génèse de la tumeur. Une des premières classifications est celle de Bailey et Cushing publiée en 1926[20]. Il est intéressant de voir qu'au sein de cette classification les principaux gliomes que sont les astrocytomes et les oligodendrogliomes sont issus de cellules précurseurs différentes, en effet les astrocytomes dérivent d'un « spongioblaste » primitif du neuro-épithélium alors que les oligodendrogliomes étaient considérés comme une forme différentiée de médulloblastomes.

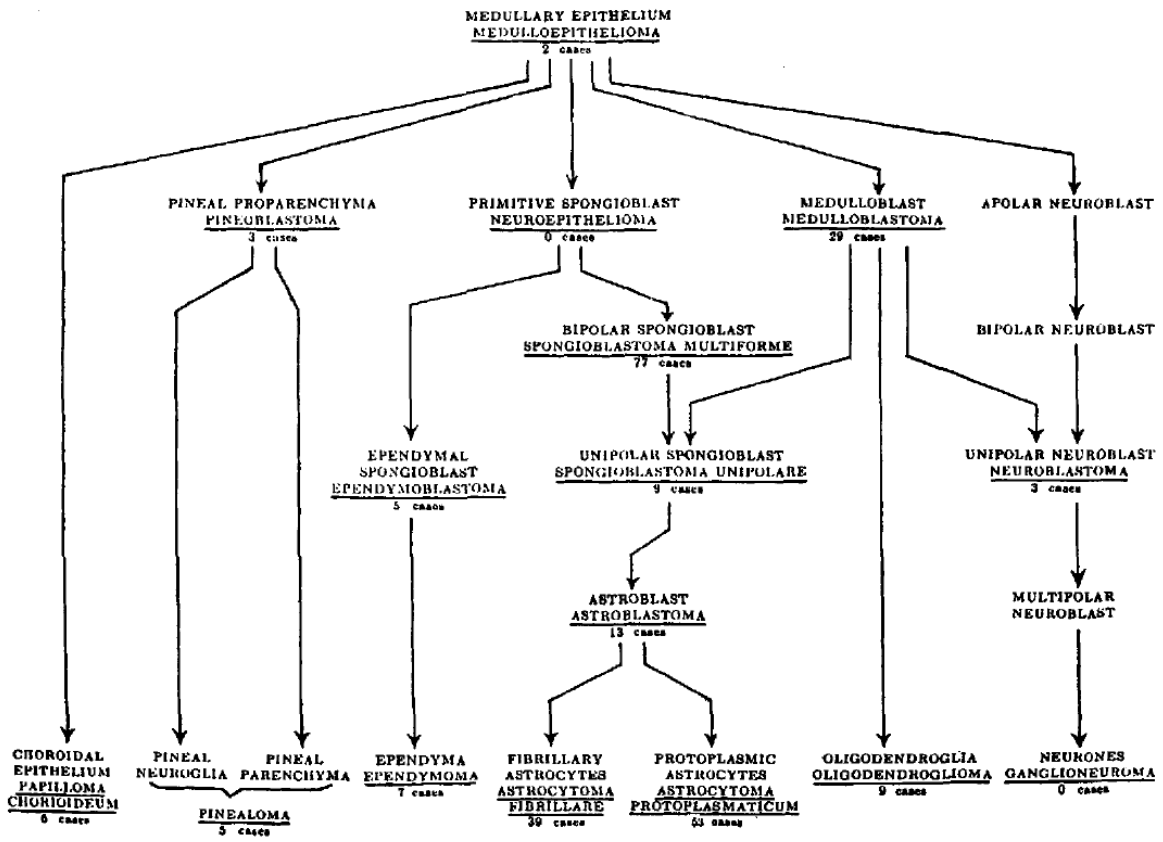

Figure 2 : Organigramme illustrant la classification anatomopathologique de Cushing et Bailey

Cette classification a été simplifiée secondairement par Bailey et Bucy quelques années plus tard grâce à l'utilisation de coloration développée par Rio-Hortega, permettant de réintégrer les oligodendrogliomes au sein des tumeurs de lignée gliale.

Ce n'est qu'avec la classification de Kernohan et Sayre en 1950 qu'apparut la notion de grades de malignité. Cependant, ce n'est qu'au cours des années 1970 qu'une classification homogène et consensuelle a pu voir le jour. Elle est issue du travail commun des neuropathologistes travaillant dans le cadre de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dont la première version a été publiée en 1980 par Zülch[21]. Cette classification lève certaines controverses qui persistaient sur le typage cellulaire tumoral et définit une gradation de malignité précise permettant à l'ensemble des intervenants (pathologistes, neurochirurgiens, oncologues et radiothérapeutes) d'avoir des définitions communes, base essentielle pour une harmonisation des prises en charges. Cette classification a été révisée

en 1993 par Kleihues, Burger et Sheithauer[22]. La dernière mise à jour a été publiée en 2007 par Louis et al[23]. La gradation histo-pronostic de malignité est définie par la présence de plusieurs facteurs comme la densité cellulaire, les atypies cyto-nucléaires, le nombre de mitoses, la présence de nécrose ou la prolifération endothélio-capillaire permettant de définir 4 grades de malignité croissante de I pour une tumeur bénigne à IV pour la malignité maximale. Daumas-Duport[24] a ajouté à cette description morphologique des informations concernant l'organisation structurelle de ces tumeurs, décrivant les interactions qui existent entre la tumeur et le parenchyme adjacent. Les tumeurs sont classées en 3 types. Les tumeurs de type I sont développées sous la forme de masse tumorale sans infiltration du parenchyme périphérique. Les tumeurs de type II sous la forme d'une masse tumorale et d'une couronne de cellules infiltrantes en périphéries, le type III, quant à lui, est formé d'un amas de cellules indépendantes ne formant pas de masse tumorale à proprement parler.

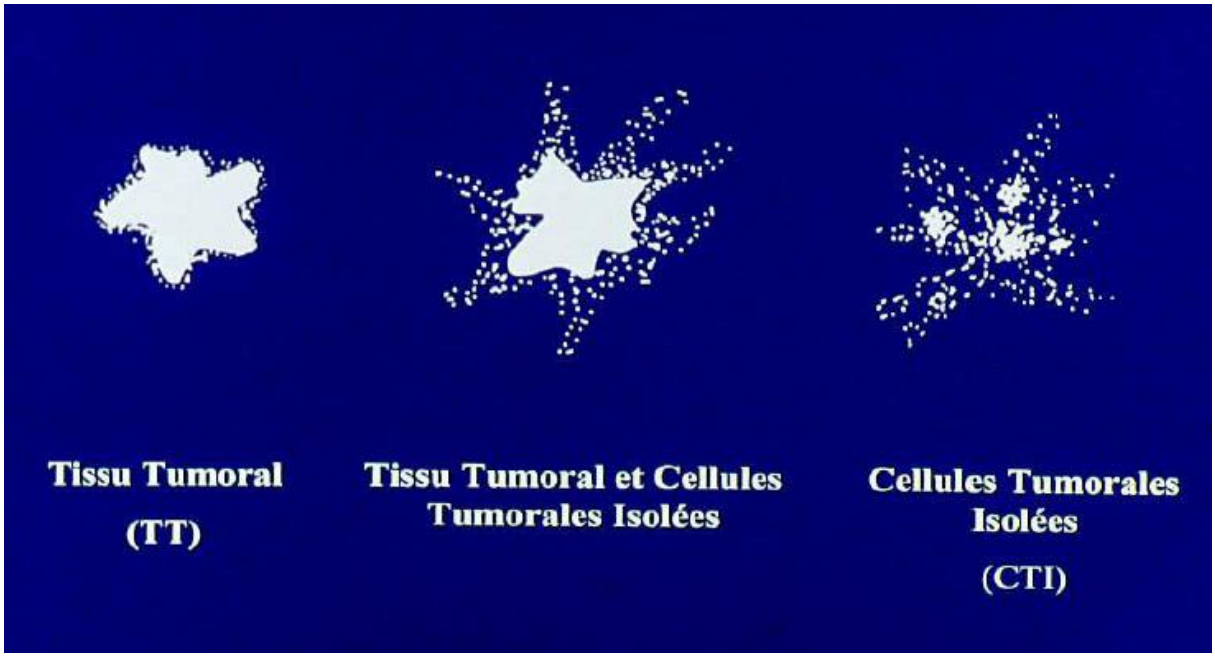

Figure 3 : Représentation des 3 formes d'organisation spatiale des gliomes (Daumas-Duport)

Cependant la classification OMS admet plusieurs limites, le principal problème étant la reproductibilité inter et intra-observateur. En effet, certaines études ont démontré qu'il existe 30 % d'erreur de classification pour le même fragment entre 2 observateurs ou entre un même observateur lors de deux lectures à distance[25]. La deuxième problématique est

l'hétérogénéité de ces tumeurs, qui est un facteur de risque supplémentaire d'erreur de sous-estimation de la malignité, notamment au niveau des zones d'infiltrat tumoral.

Un deuxième type de classification a été développé au sein de l'hôpital Saint-Anne[26]. Cette classification fait intervenir des critères morphologiques histologiques auxquels s'ajoutent des critères radiologiques tels que la prise de contraste. Cette classification fait émerger un nouveau type tumoral, la tumeur glioneuronale. Celle-ci reconnait un contingent neuronal proliférant au sein de ces tumeurs. Cette classification simplifie le nombre d'entité avec une grande majorité de tumeur oligodendrogliale qui sont de deux types : A si la tumeur ne prend pas le contraste et qu'il n'existe pas de prolifération endothélio-capillaire ou B si un de ces deux critères est présent. Les tumeurs de grade maximum de malignité sont la tumeur glioneuronale maligne (TGNM) et le glioblastome qui de tumeur la plus fréquente dans la classification OMS devient alors une pathologie très rare dans cette classification.

Pour cette étude nous n'avons retenu que les tumeurs de grade IV de l'OMS et TGNM selon Saint-Anne.

1.6 - Barrière hémato encéphalique

Le cerveau est un organe dont l'homéostase se doit d'être régulée finement. En effet, la grande spécificité d'organisation des réseaux neuronaux, associée à la capacité de division limitée des neurones, nécessite un microenvironnement extracellulaire protégé : apport suffisant en nutriments, évacuation des déchets, protection des substances neurotoxiques circulantes. Cette stabilité de l'environnement extracellulaire est indispensable pour une neurotransmission efficace. La barrière hémato-encéphalique[27] est le principal élément de régulation de délivrance des drogues au sein du système nerveux central, ses propriétés de régulation sont une conjonction de caractéristiques physiques (jonctions serrées au niveau de l'endothélium), biologiques (transcytoses sélectives) et activités métaboliques (dégradation de substances potentiellement nocives). La barrière physique est constituée d'un endothélium avec des jonctions serrées : la zonulae occludentes. Celui-ci est entouré d'une lame basale au sein de laquelle on retrouve les péricytes, et contre laquelle s'appuient les pieds astrocytaires complétant cette barrière.

Figure 4 : représentation de la barrière hémato-encéphalique d'après Ben Brahim Mohammed

Le transport passif des molécules à travers cette barrière est conditionné par la nature de la double couche lipidique de la membrane cellulaire endothéliale, permettant un passage des molécules gazeuses telles que l'oxygène et le dioxyde de carbone. Il en est de même pour les molécules lipophiles (représentant la plupart des drogues destinées au système nerveux). Au niveau du système vasculaire périphérique, les jonctions entre les cellules endothéliales sont suffisamment lâches pour permettre un passage libre de la plupart des molécules. Les jonctions serrées de l'endothélium cérébral imposent l'utilisation de transporteurs spécifiques (plus d'une vingtaine décrits), ces transporteurs spécifiques étant retrouvés aussi bien sur le versant endo-luminal de la barrière que sur le versant cérébral. Ces récepteurs sont capables de faire traverser activement la barrière à de petites molécules. En revanche pour les molécules plus volumineuses, un système de transport vésiculaire est nécessaire, l'un via des récepteurs spécifiques (endocytoses) l'autre non spécifiques (transcytoses). Cette barrière physique et biologique est le principal obstacle à l'efficacité des traitements cytotoxiques, nécessitant d'importantes doses systémiques afin d'obtenir une concentration efficace responsable d'effets secondaires importants. Le développement de molécules actives nécessite de prendre en compte les caractéristiques physico-chimiques de cette barrière en plus de la sensibilité in vitro des cellules tumorales.

1.7 – La carmustine

La carmustine (1,3-bis,2-chloroethyl-1-nitrosurée) est le principe actif présent au sein des pastilles de Gliadel®. Cette molécule est le fruit de plus de 40 ans de développement ; c'est en 1963 que Johnston et al[28] ont montré pour la première fois l'efficacité de cette nitroso-urée dans un modèle de leucémie murine (L1210) de localisation intrapéritonéale et également de topographie intracérébrale. Il s'agissait d'une modification de la formulation initiale par Schepartz[29], le 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine en 1,3-bis,2-chloroethyl-1-nitroso-urée. L'efficacité sur la cible intracérébrale est dûe à la capacité de la carmustine de passer la barrière hémato-encéphalique dans une grande proportion du fait de sa liposolubilité[30].

Cette découverte a conduit à son utilisation un an plus tard au sein d'études cliniques[31]. Son efficacité dans différents types de tumeurs avec des localisations encéphaliques a permis l'obtention de l'accord de la FDA (Food and Drug Administration) en mars 1977 pour une utilisation dans le cadre du traitement des tumeurs cérébrales, de la maladie de Hodgkin, ainsi que d'autres hémopathies malignes. La carmustine est historiquement une des premières chimiothérapies à avoir montré son efficacité dans le traitement des gliomes[32,33,34] avec un avantage de survie de 2 mois par rapport à une irradiation exclusive[35].

Si le développement de cette molécule a fait naître beaucoup d'espoirs, rapidement, ses effets secondaires systémiques se sont révélés être un frein dans cette indication, notamment les troubles hématologiques retardés, limitant la dose administrée au patient[36]. Les principaux autres effets secondaires décrits sont les fibroses pulmonaires indépendamment de la dose administrée[37,38] et des leucémies aiguës induites chez 5 à 10 % des patients traités selon les protocoles initiaux[3940]. Ses mécanismes d'action sont plus variés que les autres agents alkylants. En effet, s'il possède cette capacité d'alkylation empêchant la synthèse d'ADN lors de la mitose en ajoutant un radical chloroethyl sur la guanine, il possède aussi une action sur l'ARN ainsi que sur la synthèse protéique. Sa demi-vie est extrêmement courte, de l'ordre de 5 minutes[41]. Le principal mécanisme de résistance à cette alkylation est l'action d'une enzyme la Méthyl-Guanine, Methyl transferase (MGMT) qui possède une grande variabilité d'expression inter-individuelle. Un blocage de cette

enzyme est possible en injectant de la 0^6benzylguanine permettant de restituer la sensibilité des cellules à la chimiothérapie.

Il s'agit donc d'une molécule efficace dans le traitement des gliomes mais dont l'action est limitée par la demi-vie courte ainsi que sa toxicité systémique importante. L'ensemble de ces données a conduit au développement d'une forme d'administration locale.

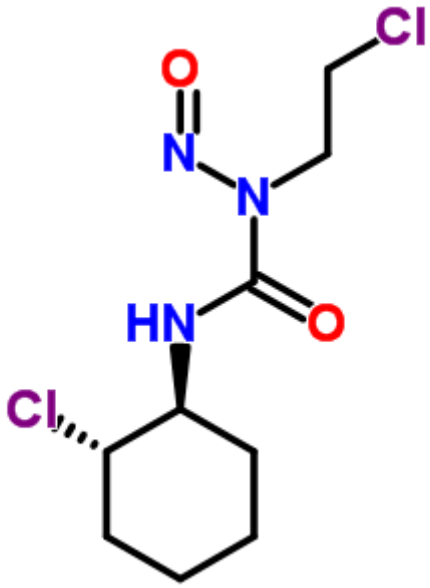

Figure 5 : formule chimique de la carmustine

1.8 - Les implants de carmustine (Gliadel®)

Compte tenu des écueils de l'administration systémique de carmustine, la stratégie adoptée, afin de ne pas se priver d'une molécule active dans cette pathologie reconnue pour sa chimiorésistance, a été de développer une forme d'administration locale biocompatible, capable d'effectuer une délivrance contrôlée, progressive, au sein du tissu tumoral. La forme choisie fut la pastille. Deux polymères différents ont été testés dans un modèle de gliome chez le rat, ils ont tous deux montré une excellente biocompatibilité, une bonne efficacité dans la délivrance de la carmustine ainsi qu'une efficacité antitumorale. Le polymère retenu pour la production industrielle des implants de carmustine est le polycarboxyphenoxy-propane (polifeprosan 20). La majorité de la drogue est relarguée en 5 à 7 jours[42,43] , les pastilles sont complètement dégradées en 6 à 8 semaines[42,44,45].

Figure 6 : vue per-opératoire de la mise en place des pastilles de carmustine

MATERIELS

ET

METHODES

Les critères d'inclusion de cette étude étaient l'ensemble des patients ayant bénéficié de l'exérèse d'une tumeur cérébrale avec une implantation de pastilles de carmustine (Gliadel®) au sein de la cavité opératoire, après diagnostic extemporané de tumeur gliale maligne. Les implantations n'étaient réalisées que lorsque que l'exérèse était macroscopiquement complète ou subtotale. Les interventions se repartissent de 2006 à 2008, ce qui représente un total de 82 patients. La fin d'inclusion a été définie à cette date pour avoir un recul de suivi suffisamment important pour ne pas biaiser les analyses de survie. N'étaient retenus pour cette étude que les patients dont l'examen anatomopathologique avait conclu à une tumeur gliale de grade 4 selon l'OMS (glioblastome, glioblastome à cellules géantes, gliosarcome et tumeur glioneuronale maligne), ce qui représente 46 patients sur le nombre total d'implantations.

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. La population comprenait 33 hommes et 13 femmes, âge moyen à l'inclusion de 59,5 ans (30 à 79 ans), avec un indice de Karnofski pré opératoire médian de 90 (70-100). Les critères d'inclusion dans l'étude étaient : tumeur gliale de grade IV selon l'OMS, exérèse chirurgicale, associée à une radiothérapie externe et chimiothérapie adjuvante par Témodal, implants de carmustine après analyse anatomopathologique extemporanée. Tous les patients ont été inclus avant octobre 2008. La date des dernières nouvelles était septembre 2011. Un suivi par IRM a été réalisé en pré opératoire, puis à 1 mois et ensuite tous les 4 mois.

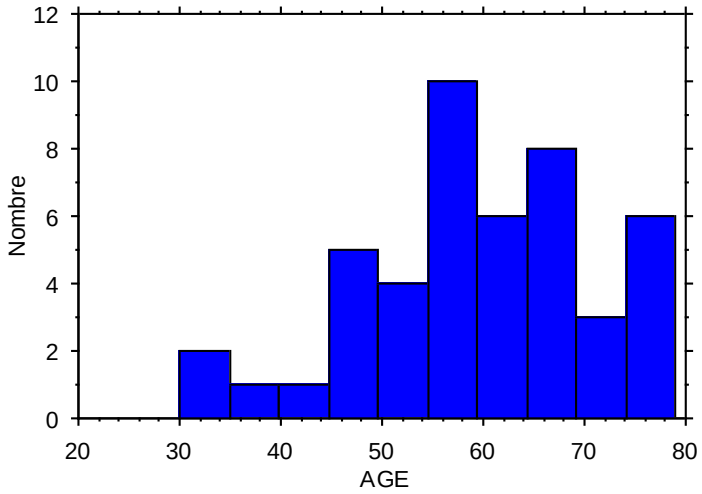

Figure 7 : histogramme représentant la répartition de l'âge des patients

La topographie des tumeurs était temporale dans 14 cas, frontale dans 12 cas, 4 étaient placées dans le carrefour temporo-occipito-pariétal, le reste des tumeurs étaient de localisation pluri-lobaires. Les tumeurs étaient latéralisées à gauche dans 26 cas et à droite dans 20 cas.

La mise en place des implants s'est faite lors d'une chirurgie première dans 40 cas, dans 3 cas lors d'une reprise chirurgicale et dans 2 cas à deux reprises.

L'étendue de la résection a été évaluée par une IRM post-opératoire à 1 mois. La résection a été macroscopiquement complète dans 23 cas.

33 patients ont bénéficié d'une intervention de résection chirurgicale et 13 patients à deux reprises.

Les deux critères de jugement principaux étaient la survie sans récidive (ou progression en cas d'exérèse incomplète) et le décès.

La récidive a été déterminée sur des critères d'imagerie uniquement en suivant les critères de MacDonald : augmentation de la taille tumorale estimée par le produit de 2 diamètres perpendiculaires sur une coupe IRM ou apparition d'une deuxième lésion.

Le traitement à la récidive était chirurgical dans 13 cas, le traitement médical quant à lui faisait appel à une association campto-avastin dans 29 cas. VP 16 carboplatine dans 3 cas, 6 cas par fotemustine.

Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Statview®

La normalité de la distribution des données a été vérifiée par analyse des paramètres d'aplatissement et d'asymétrie. L'homoscedasticité des variances a été vérifiée à l'aide de la table de Fischer-Snedecor. Les données répondant à ces critères de distribution gaussienne ont été analysées avec un test paramétrique de Student ou ANOVA lorsque plus de 2 moyennes étaient comparées. Dans le cas contraire un test non paramétrique de Mann-Whitney était utilisé.

Résultats

3.1 - Survie sans récidive

Sur la population étudiée, la survie sans progression médiane était de 34 semaines, la moyenne étant de 44,3 semaines (+/- 39,6).

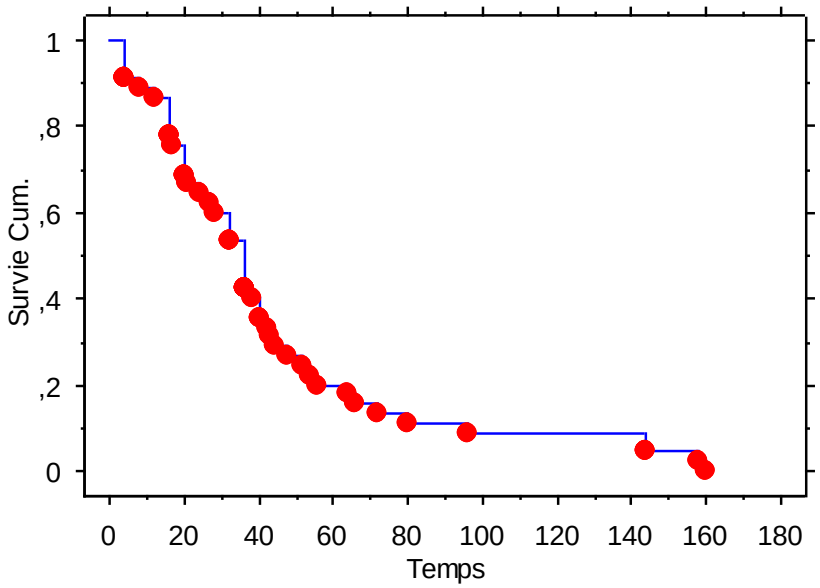

Figure 8 : courbe de survie sans récidive ou reprise évolutive (en semaines)

L'âge

L'âge du patient au moment du diagnostic ne semble pas être un facteur influençant significativement la survie sans récidive/progression dans cette série si l'on prend un seuil à 50 ans comme pour l'étude de l'EORTC/ RTOG, p = 0,48.

La qualité de la résection :

Il existe une tendance à la récidive plus tardive pour les résections macroscopiquement complètes sans pour autant que cette différence soit significative (p = 0,14), avec une

médiane de survie sans progression de 38 semaines dans le groupe avec exérèse complète contre 32 semaines dans l'autre partie de la population.

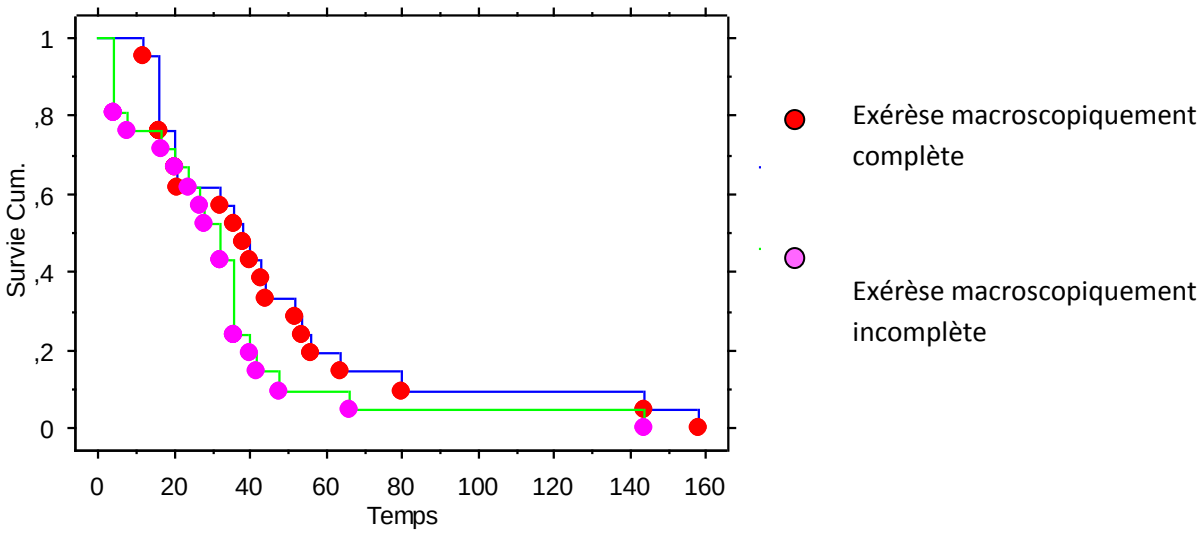

Figure 9 : courbe de survie sans récidive des patients selon le caractère complet ou non de l'exérèse de la prise de contraste

Topographie de la récidive :

Lors de la récidive ou de la progression tumorale, l'étude des IRM de suivi s'est attachée à comparer le site de la récidive et la localisation initiale de la tumeur. En effet, les glioblastomes étant des tumeurs infiltrantes, il est possible d'observer une récidive tumorale à distance du foyer opératoire, donc à distance des pastilles de carmustine. Une telle éventualité pourrait minorer artificiellement l'efficacité de ce traitement ayant pour but d'éviter les récidives locales.

Au sein de la population étudiée au moment du recueil des données, 33 patients ont récidivé ou progressé. Sur ces 33 patients seulement 3 progressions ont été décrites à

distance du foyer opératoire (2 récidives et une progression dans le cadre d'une exérèse incomplète).

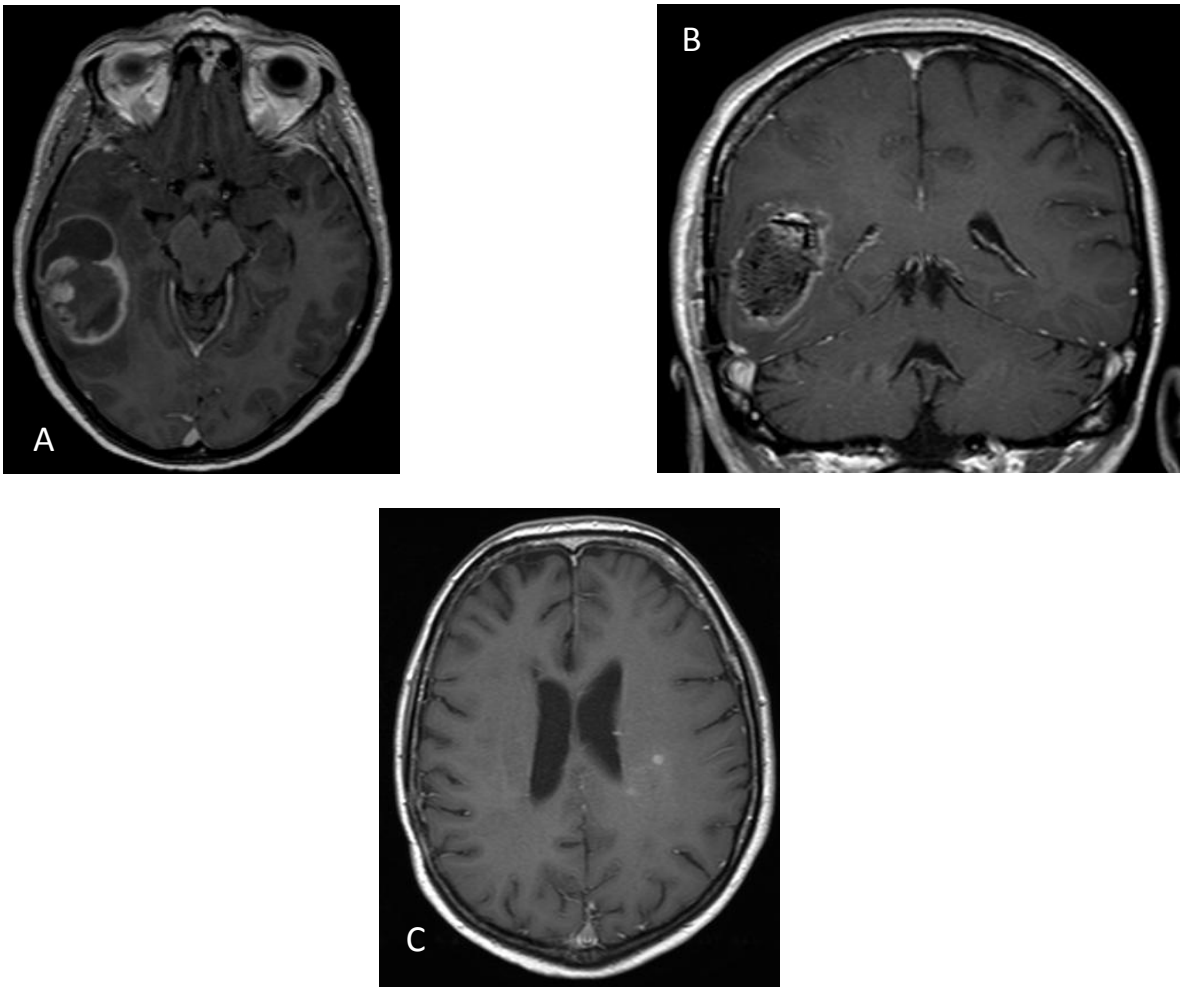

Figure 10 : IRM A pré-opératoire montrant une tumeur temporale droite, IRM B post-opératoire immédiate, la tumeur est remplacée par les pastilles et le surgicel au sein de la cavité, IRM C à la rechute, montrant une récidive tumorale à distance, controlatérale péri-ventriculaire.

3.2 - Survie globale

Sur la population étudiée, la durée de suivi médiane est de 70 semaines, avec une moyenne de 88,95 (+/- 54,9).

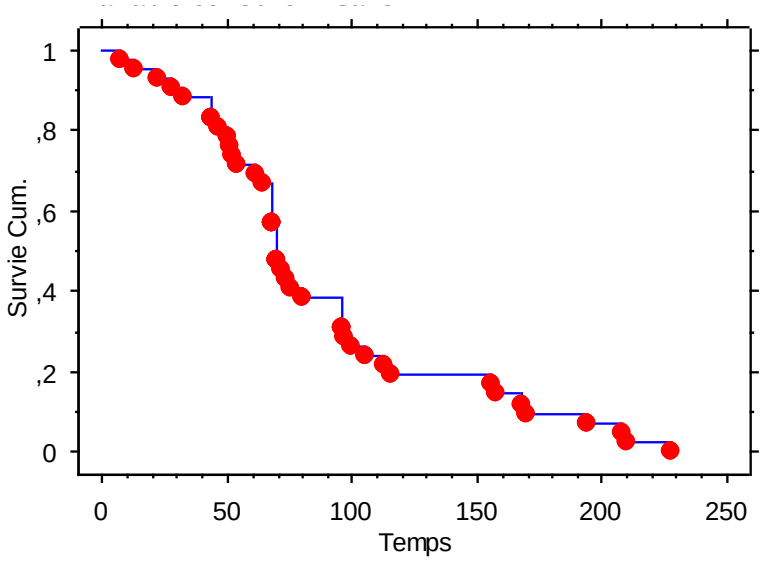

Figure 11 : Courbe de survie des patients depuis le diagnostic.

L'âge :

L'âge, en prenant un seuil à 50 ans n'est pas un facteur pronostic significatif dans notre série (p=0,84).

Etendue de la résection :

La survie moyenne dans le groupe ayant bénéficié d'une exérèse complète est de 90 semaines (+/- 9,8) et de 87,8 (+/- 14,1) dans le groupe exérèse incomplète. Les survies de ces deux groupes ne sont pas statistiquement différentes (p=0,95).

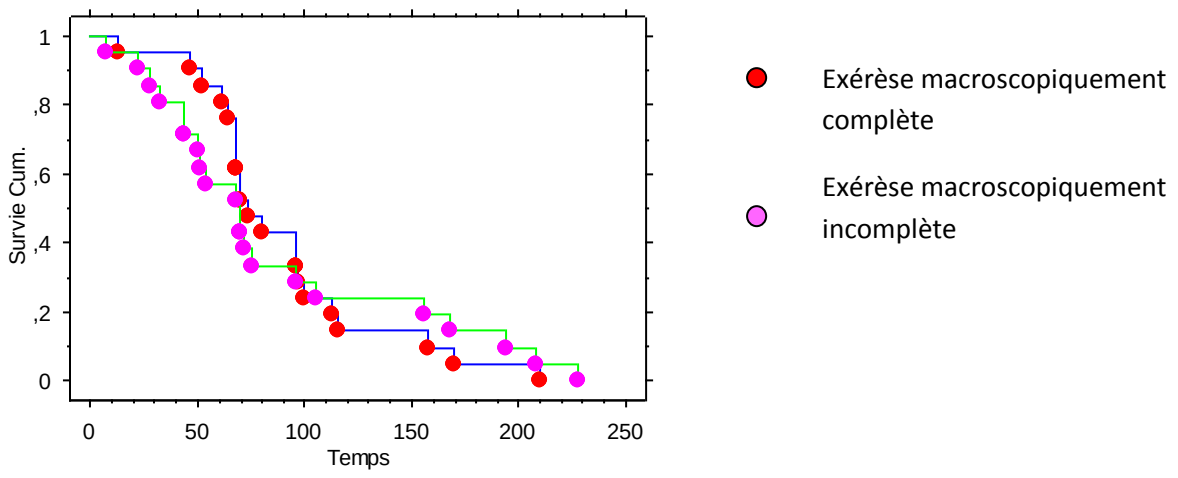

Figure 12 : courbe de survie des patients selon le caractère complet ou non de l'exérèse de la prise de contraste

3.3 - Complications

Les complications directement en lien avec la procédure chirurgicale ou l'implantation de pastilles de carmustine sont : une poussée d'œdème post-opératoire nécessitant une réhospitalisation à 3 semaines, soulagée par une majoration de la corticothérapie (2,12%), deux hématomes au sein du foyer opératoire sans nécessité de reprise chirurgicale (4,24%), un hématome sous-dural chronique (2,12%) et une fuite de LCS nécessitant une reprise chirurgicale (2,12%). Le taux de complications d'ordre chirurgical ou directement lié à l'utilisation des pastilles est de l'ordre de 10,6%.

DISCUSSION

Cette étude étant rétrospective et non randomisée, elle sera comparée aux séries de la littérature pour les deux critères principaux de l'étude que sont la survie sans récidive et la date des dernières nouvelles (estimant la survie globale). Le principal écueil de cette comparaison est de ne pas mettre face à face deux populations similaires, d'autant plus que la population étudiée ici, ne reflète pas la population globale des glioblastomes mais uniquement les patients chez qui une exérèse macroscopiquement complète était envisagée (pré-requis pour une implantation de pastille de carmustine). En effet, une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète ou subtotale est un facteur de bon pronostic indépendant[3,4,5]. De plus, la population incluse est très probablement en meilleur état général que la population des patients atteints de glioblastome dans son ensemble, compte tenu du fait qu'un mauvais état général peut être une contre-indication à une intervention chirurgicale d'exérèse maximaliste. Nous utiliserons donc pour évaluer l'efficacité du traitement, les groupes pronostics développés par l'EORTC[46] : les classes RPA (Recursive Partitioning Analysis). Il s'agit d'une étude qui se focalise sur la survie des patients atteints de gliomes malins traités par radiothérapie et témodal en fonction de critères pronostics dont l'âge, le type histologique de la tumeur, le score au minimental test (MMSE), l'état général (indice de karnofski) et le type d'intervention chirurgicale (exérèse/biopsie).

Table 1. Original and Adapted RTOG/EORTC RPA Class III-V

RPA Class	RTOG (original)	EORTC (adapted)
III		
Age, years	< 50	< 50
Tumor type	Anaplastic astrocytomas	Glioblastoma multiforme
Mental status	Abnormal	
Performance status		WHO PS 0
or		
Age, years	< 50	
Tumor type	Glioblastoma multiforme	
Performance status	KPS 90-100	
IV		
Age, years	< 50	< 50
Tumor type	Glioblastoma multiforme	Glioblastoma multiforme
Performance status	KPS < 90	WHO PS 1-2
or		
Age, years	≥ 50	≥ 50
Tumor type	Anaplastic astrocytomas	Glioblastoma multiforme
Performance status	KPS 70-100	
Treatment status	≤ 3 from time of first symptom to start of treatment	Complete/partial surgery
Mental status		MMSE ≥ 27
or		
Age, years	≥ 50	
Tumor type	Glioblastoma multiforme	
Mental status	Good neurologic function	
Treatment status	Surgical resection	
V		
Age, years	≥ 50	≥ 50
Tumor type	Glioblastoma multiforme	Glioblastoma multiforme
Performance status	KPS 70-100	
Mental status	Neurologic function that inhibits the ability to work	MMSE < 27
Treatment status	Surgical resection or biopsy only followed by at least 54.4 Gy radiotherapy	Biopsy only
or		
Age, years	≥ 50	
Tumor type	Glioblastoma multiforme	
Performance status	KPS < 70	
Mental status	Normal	

RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; RPA, recursive partitioning analysis; PS, performance status; KPS, Karnofsky performance status; MMSE, Mini-Mental Status Examination.

Figure 13 : Tableau décrivant les différents critères et grades RPA

La médiane de survie dans le groupe RPA III de notre série est de 70 semaines, soit 16,06 mois contre 21,4 mois dans la série de l'EORTC. La survie moyenne de ce groupe est de 88 semaines, (+/- 52) soit 20,19 mois. Au sein du groupe RPA IV la médiane de survie est de 71 semaines, soit 16,29 mois contre 16,3 mois dans la série de l'EORTC, la survie moyenne au sein de ce groupe est de 89,2, (+/- 56,3) soit 20,5 mois.

Il en ressort donc que si l'on compare la survie au sein de notre série avec une population comparable en termes de facteurs pronostics et à traitement identique, excepté le traitement chirurgical local par pastilles de carmustine, la survie de notre série est très proche de celle de l'essai de l'EORTC.

Le principal écueil aurait été de comparer notre population avec la population générale des patients atteints de glioblastomes, comprenant les patients avec un état général initial plus sévère ainsi que les patients traités uniquement par radiothérapie (cette étude confirmant l'avantage de traitement combiné dans l'ensemble de ces classes pronostiques RPA).

Table 4. Comparison of Survival Data Among RPA Classes in the RTOG Database and in Two Trials Using TMZ

	Phase II Survival With RT/TMZ (15)		Phase III Survival* (18)		RTOG Database (4,5)	
RPA Class	Median, Months	2-Year, %	Median, Months	2-Year, %	Median, Months	2-Year, %
III	24+	51	21.4	43.4	17.9	35
IV	13.8	32	16.3	27.9	11.1	15
V	9.2	0	10.3	16.5	8.9	6

Abbreviations: RPA, recursive partitioning analysis; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; TMZ, temozolomide; RT, radiation therapy.
*EORTC 26981/22981-NCIC CE3 study, RT/TMZ arm.

Figure 14 : Tableau résumant la survie en fonction des classes RPA, encadré en rouge, le bras témodal et radiothérapie de l'EORTC.

En ce qui concerne les longs survivants, ce qui est un élément important, la combinaison concomitante radio-chimiothérapie selon le protocole stupp (qui représente l'innovation thérapeutique la plus marquante dans le traitement de cette pathologie) permet une augmentation de la survie globale d'environ 2,5 mois (14,6 dans le groupe radio-chimiothérapie versus 12,1 dans le groupe radiothérapie seule) ce qui semble modeste. Cependant le pourcentage de survivants à 2 ans est de 26,5 % dans le groupe radio-

chimiothérapie contre 10,4 % dans le groupe radiothérapie. Il s'agit d'un bénéfice qui peut sembler limité sur l'ensemble de la population, mais qui est une avancée majeure pour les patients qui seront « répondeurs » à ce traitement.

Dans la série de l'EORTC il existe 43,4 % de patients survivants au sein du groupe RPA III contre 25% dans notre série. Dans le groupe RPA IV il y a 29,7% de survivants chez les patients traités avec les pastilles de carmustine alors que la série de l'EORTC en compte 27,9%.

En analysant les résultats de notre série, et en prenant en compte les facteurs pronostics de la population a priori, il est difficile d'en conclure un avantage pour le traitement local par pastilles de carmustine par rapport à un traitement standard associant radio-chimiothérapie après exérèse chirurgicale.

Plusieurs points attirent toutefois notre attention en analysant les résultats de la série ; le fait que l'âge inférieur à 50 ans et le caractère complet de la résection chirurgicale ne soient pas retrouvés comme étant des facteurs de bons pronostics lors de l'analyse statistique.

En ce qui concerne l'âge, il s'agit d'un facteur pronostic robuste et indépendant[46], le nombre limité de patients inclus dans cette étude monocentrique est probablement l'explication de ce résultat surprenant. En effet, cette pathologie est somme toute assez rare chez les patients jeunes, notre population ne comprenant que 8 patients de moins de 50 ans, ce qui limite la puissance des tests statistiques.

Le fait que la qualité de l'exérèse ne soit pas retenue comme facteur pronostic dans cette étude vient du fait que, n'étaient retenues comme complètes que les exérèses englobant la totalité de la prise de contraste, alors qu'il suffit que 94 % de la prise de contraste soit

retirée pour apporter un avantage significatif sur la survie[3]. La mise en place de Gliadel® présuppose une exérèse la plus large possible, si ce n'est macroscopiquement complète. Notre population n'est pas superposable aux populations étudiées dans les grandes séries de glioblastomes car toutes les exérèses étaient au minimum subtotales. Il en résulte que le groupe « exérèse incomplète » ne voit pas sa survie moyenne chuter en raison des survies courtes de patients n'ayant pu bénéficier que d'une exérèse très partielle. Ceci, ajouté à la petite taille de la population permet très probablement d'expliquer ces résultats.

En ce qui concerne la survie sans récidive, ce critère de jugement pourrait être un élément intéressant, le glioblastome étant une pathologie infiltrante, une exérèse aussi large que possible laisse en place un gradient de cellules infiltrées au sein des berges du foyer opératoire. Il est intéressant de voir dans cette étude que si l'on s'intéresse à la topographie de la récidive tumorale, elle a eu lieu au niveau du foyer opératoire dans 30 cas et à distance de celui-ci dans 3 cas seulement. Ceci est un argument supplémentaire en faveur de la limite d'efficacité du traitement. En effet, on pourrait imaginer que, compte tenu du fait que la carmustine imprègne les berges opératoires, son effet serait maximum à ce niveau et que les récidives seraient observées à distance de l'action potentielle des pastilles, ce qui n'a pas été le cas.

Les complications au sein de notre série restent modestes et dans des proportions similaires, voir plus basses que celles relatées au sein de la littérature[47,48,49,50] dans le cadre d'exérèse de gliomes. Une complication est à souligner : une poussée d'œdème à trois semaines, rapidement contrôlée. La procédure semble fiable et peu risquée au sein de notre série, il n'y a notamment pas d'infection du site opératoire à déplorer.

Nous nous proposons donc d'analyser la littérature sur ce sujet afin de comprendre les principales différences existant entre les études ayant montré une efficacité du traitement et notre population.

ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE

L'analyse de notre série n'a pas permis de mettre en évidence une efficacité nette de la chimiothérapie locale par pastille de carmustine. Cependant plusieurs études rapportent une augmentation de la survie grâce à cette stratégie thérapeutique, nous les analyserons afin de comprendre cette différence ainsi que les études contradictoires.

5.1 – Etudes randomisées prospectives

Il existe actuellement trois études prospectives, randomisées étudiant l'efficacité de l'implantation de pastilles de carmustine au sein de la cavité d'exérèse de gliomes de haut-grades contre un placebo montrant une supériorité du traitement. Ces trois études sont : l'étude de Brem et al en 1995[51], celle de Valtonen en 1997[52] et celle de Westphal en 2003[53] puis 2006[54].

L'article de Brem et al[51] :

THE LANCET

Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placébo.

Le groupe d'étude est l'équipe ayant travaillé sur la validation préclinique des pastilles de carmustine[55,56,57].

Le but de ce travail est d'étudier l'efficacité des pastilles de carmustine implantées lors d'exérèses de récidives de gliomes de haut-grades.

Le critère de jugement principal est la survie depuis la mise en place des pastilles. Les critères de jugement secondaires sont : la fréquence des complications, la toxicité et l'effet sur la qualité de vie.

La méthodologie initiale est de très bonne qualité car, en plus de la randomisation, les auteurs s'assurent que les populations étudiées sont uniformes en ce qui concerne les principaux facteurs pronostiques connus.

Characteristics	Carmustine polymer (n=110)	Placebo polymer (n=112)	p
Mean (SD) age (years)	48·1 (12·3)	47·6 (13·6)	0·75
Sex (male)	74 (67%)	69 (62%)	0·38
Race (white)	100 (91%)	103 (92%)	0·78
Mean (SD) Karnofsky performance score	77·0 (13·1)	74·6 (12·1)	0·17
Mean (SD) mini-mental state exam score	24·1 (7·2)	22·6 (8·5)*	0·16
Previous treatment			
Operations			
1	83 (75·5%)	79 (70·5%)	
2	20 (18·2%)	30 (26·8%)	
≥3	7 (6·4%)	3 (2·7%)	0·17
Median interval from first operation	12·9 mo	11·3 mo	0·19
Amount of radiation therapy			
≥45 Gy	108 (98·2%)	110 (98·2%)	
<45 Gy	2 (1·8%)	2 (1·8%)	
None	0 (0·0%)	0 (0·0%)	0·99
Type of radiation therapy			
Local	53 (48·2%)	54 (48·2%)	
Whole brain	28 (25·5%)	23 (20·5%)	
Local and whole brain	29 (26·4%)	34 (30·4%)	
Unknown	0 (0·0%)	1 (0·9%)	0·60
Chemotherapy	58 (52·7%)	54 (48·2%)	0·50
Immunotherapy	7 (6·4%)	5 (4·5%)	0·53
Brachytherapy	2 (1·8%)	5 (4·5%)	0·45
Tumour histopathology at implantation			
Glioblastoma	72 (65·5%)	73 (65·2%)	
Astrocytoma (anaplastic)	15 (13·6%)	16 (14·3%)	
Oligodendroglioma (anaplastic)	4 (3·6%)	5 (4·5%)	
Oligodendroglioma	2 (1·8%)	2 (1·8%)	
Other glial tumours	16 (14·5%)	16 (14·5%)	
Necrosis	1 (0·9%)	0 (0·0%)	
>75% resection at reoperation	88 (79·9%)	87 (78·0%)	0·54

*n=108, scores were missing for 4 patients.

Figure 15 : tableau des principales caractéristiques des deux populations étudiées

Puis l'analyse des résultats initiaux annonce une survie médiane de 31 semaines pour le bras traité contre 23 pour le bras contrôle avec une différence de survie à 6 mois (qui n'était pas un critère de jugement annoncé) en faveur du traitement par pastilles de carmustine mais sans être statistiquement significatif (p=0,061). Les auteurs étudient ensuite la sous population des glioblastomes : ils trouvent, pour ce critère, un avantage pour le traitement avec 64 % de décès à 6 mois pour le placebo contre 44% pour la carmustine (p=0,02). Cependant la survie à 6 mois n'a pas été annoncéeinitialement comme critère de jugement. D'autre part il s'agit d'une analyse de sous-groupe (en sachant que les glioblastomes ne représentent que 65 % de la population dans chaque groupe) dont on ne sait pas si les facteurs pronostic sont répartis de manière homogène.

L'analyse de la survie globale des deux groupes ne permet pas de démontrer un avantage du traitement sur la survie des patients (p=0 ,19).

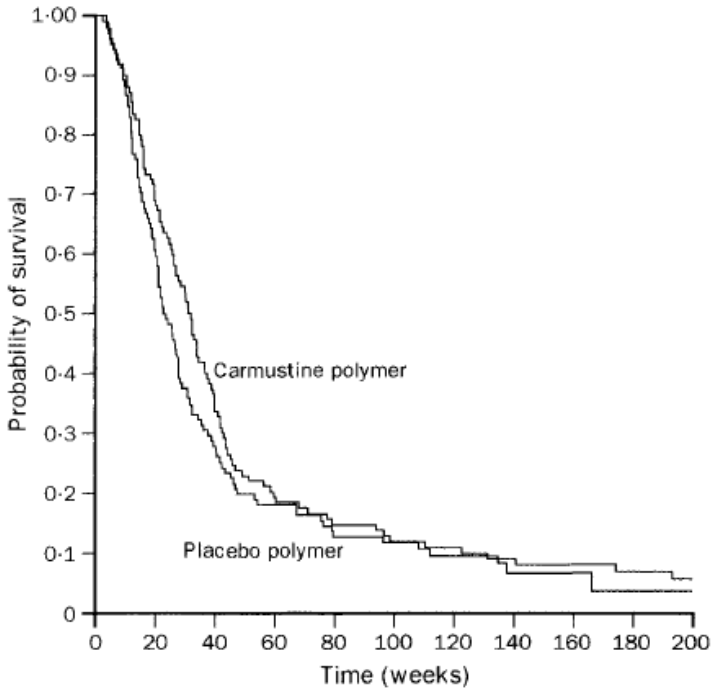

Figure 16 : courbe de survie des patients depuis l'intervention chirurgicale (placebo vs Gliadel®)

Les auteurs décident donc de poursuivre leurs analyses en pratiquant une régression multiple, ce qui est plutôt un gage de solidité statistique permettant de s'affranchir de certains biais. Cependant les auteurs ont annoncé lors de la description des matériels et méthodes que certains facteurs pronostics étaient exclus de l'analyse s'ils n'étaient pas retenus comme statistiquement significatifs dans cette analyse. Or, exclure un facteur de régression dont on connait a priori l'importance, parce qu'il ne sort pas comme statistiquement significatif dans une étude de population restreinte avec de grands écarts types, est un biais important pouvant modifier les résultats par « effets indirects ». Les auteurs ne précisent pas quels facteurs sont ainsi retirés de l'analyse. Après cette analyse multivariée, tronquée de certains facteurs pronostics, l'utilisation de pastilles de carmustine augmente la survie globale de la population (0,006) ainsi que dans la sous-population « glioblastome » (P=0,02).

Les auteurs vont jusqu'à simuler les courbes de survie d'une population « idéale », constituée uniquement de patients possédant toutes les caractéristiques d'un « bon répondeur » et estiment un gain de 9 semaines sur la survie médiane.

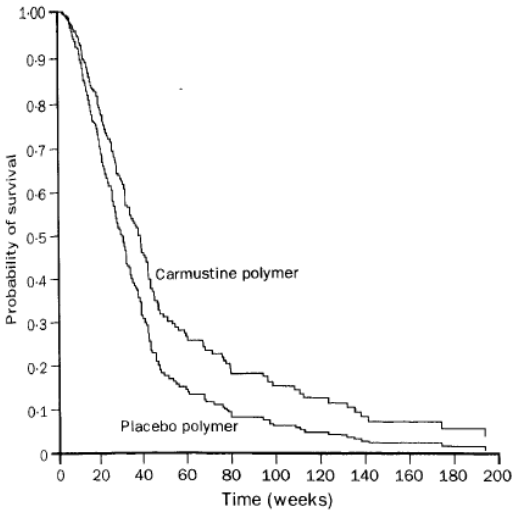

Figure 17 : Courbe de survie virtuelle d'une population composée de l'ensemble des facteurs pronostics positifs avec et sans pastilles de carmustine.

La valeur statistique d'une telle hypothèse est très fragile d'autant plus que la population « idéale » ne représente qu'un très petit échantillon non compatible avec la démonstration d'un faible bénéfice nécessitant des populations étudiées très larges.

On peut conclure que l'analyse univariée sur une population correctement randomisée ne retrouve pas de différence significative sur la survie et que les auteurs ont besoin d'analyses multivariées tronquées afin de conclure à un faible bénéfice du traitement avant d'émettre des hypothèses sur la survie d'une large population « idéale ».

En ce qui concerne les conflits d'intérêt, il est important de noter qu'il s'agit du groupe d'étude qui a mis au point le développement préclinique de la molécule et que cette étude est en partie financée par Guilford Pharmaceutical Inc, laboratoire produisant les pastilles de carmustine.

L'article de Valtonen et al[52] :

Interstitial Chemotherapy with Carmustine-loaded Polymers for High-grade Gliomas : A Randomized Double-blind Study. Neurosurgery 1997.

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placébo. Cette étude prévue au départ pour une inclusion de 100 patients a été limitée à 32 (16 dans le bras carmustine et 16 dans le bras placebo) du fait d'une impossibilité pour les centres de se fournir en pastilles de carmustine.

Le critère de jugement principal est la survie globale.

Analyse de la population : les deux groupes sont comparables en ce qui concerne la répartition de l'âge, du sexe, du volume tumoral, l'index de karnofski semblant être plus elevé dans le bras placebo. En ce qui concerne l'histologie, 16 patients sur 16 se révèlent être des glioblastomes alors que dans le bras carmustine, la répartition est la suivante : 11 glioblastomes, 4 gliomes de grade 3 de l'OMS et un épendymome.

L'étude de la survie est réalisée en utilisant une régression multivariée, les facteurs de régression utilisés sont : le sexe, l'âge, l'index de karnofski, l'histologie, le volume tumoral, la dose totale de radiothérapie appliquée.

L'analyse de la survie globale montre une survie médiane de 39,9 semaines pour le groupe placebo et 58,1 semaines pour le groupe carmustine (p=0,012)

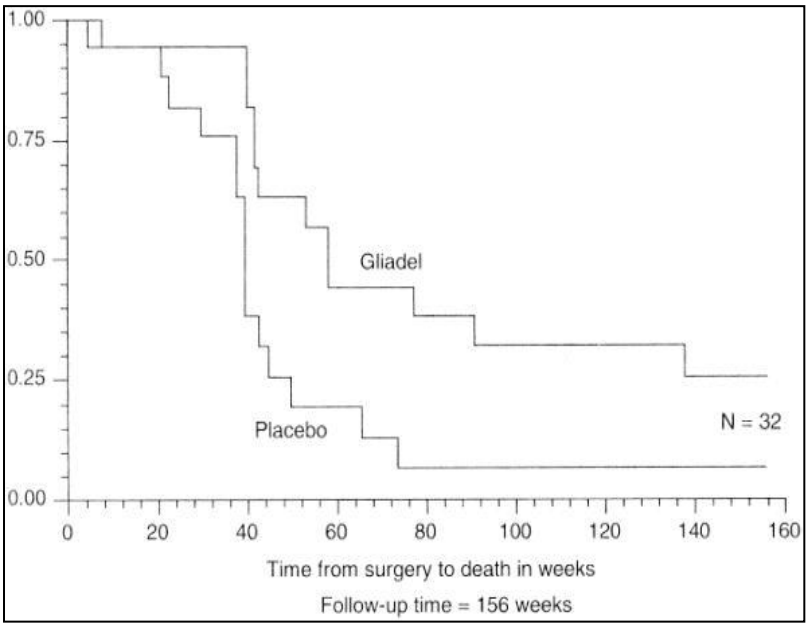

Figure 18 : courbe de survie des populations complètes Gliadel® vs placébo

Puis les auteurs effectuent une analyse de sous groupes en limitant l'analyse aux gliomes de grade 4 de l'OMS. La survie médiane du bras carmustine dans ce sous groupe est de 53,3 semaines et de 39,9 semaines dans le groupe placebo (p=0,008).

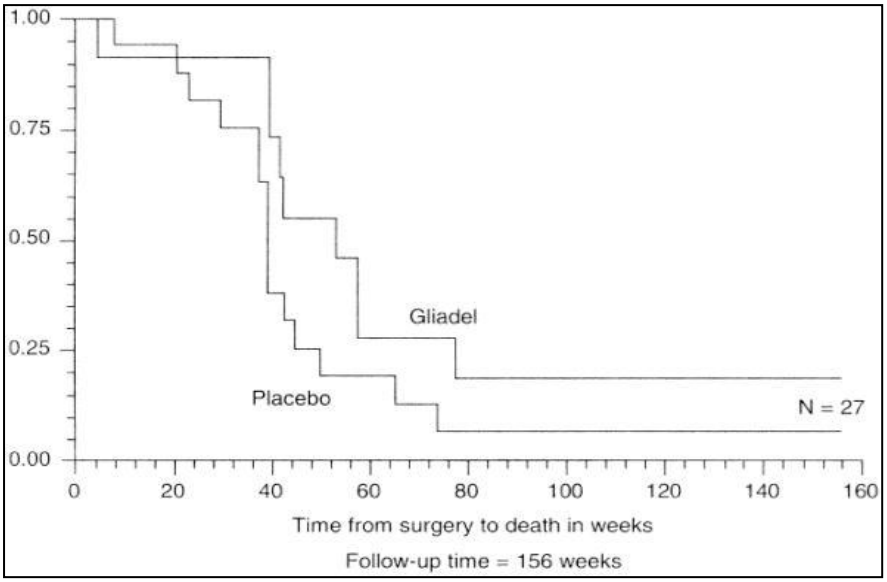

Figure 19 : courbes de survie des patients se limitant aux gliomes de grade 4 selon l'OMS, Gliadel® vs placébo

Les résultats obtenus semblent intéressants cependant plusieurs problèmes méthodologiques viennent limiter ces résultats.

Il a été calculé, a priori, l'effectif nécessaire pour avoir une puissance statistique suffisante, calculée à 100 patients. Cependant uniquement le tiers de cet effectif a été réuni, ce qui crée des très petits groupes (n=16). La probabilité qu'une allocation non équilibrée soit réalisée entre les deux groupes devient élevée. Ce qui est d'ailleurs le cas, car si 100% des patients au sein du bras placebo sont porteurs de tumeurs de grade 4, 31% des patients du groupe

carmustine sont porteurs de grade 3 ce qui introduit un biais majeur, car l'histologie représente un facteur pronostique établi. Il n'est donc pas possible de conclure sur ces données.

Dans un deuxième temps, pour s'affranchir de ce biais majeur, une analyse du sous groupe « glioblastome » est réalisée (avec les limites d'une analyse de sous groupe additionnée à des échantillons très petits). Cette analyse démontre un avantage clair pour le bras traité par carmustine, cependant un élément vient limiter ce résultat. L'étude multivariée n'a pas pris en compte un élément pronostic majeur : l'étendue de la résection. Les auteurs ne mentionnent d'ailleurs jamais la proportion d'exérèse complète ou sub totale dans leur série alors que nous avons vu que cela conditionnait la survie de façon majeure[3,4]. Ces données ont été récupérées par la fondation Cochrane[58]. Il se trouve qu'au sein de la série il n'y a eu que 6% d'exérèse totale (2 dans la série complète), ce qui est étonnamment faible.

On peut donc conclure que l'analyse de la population globale est réalisée sur de très petits échantillons, non adaptés au calcul a priori de la puissance de l'étude, sur des populations non comparables en terme de facteurs pronostics et qu'une analyse de sous-groupe avec de si petits échantillons n'a que très peu de validité, d'autant plus qu'un facteur pronostic majeur a été omis : l'étendue de la résection. On est également surpris du très petit nombre d'exérèses complètes.

L'article de Westphal et al[53] :

Neuro-Oncology

A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma[1,2]

Manfred Westphal,[3] Dana C. Hilt, Enoch Bortey, Patrick Delavault, Robert Olivares, Peter C. Warnke, Ian R. Whittle, Juha Jääskeläinen, and Zvi Ram

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo. L'implantation était réalisée si l'analyse extemporanée confirmait le diagnostic de gliome de haut-grade. La radiothérapie était débutée dans les 15 jours suivant l'intervention. Il n'était pas instauré de chimiothérapie avant la récidive, définie par, une progression radiologique, un index de karnofski devenant inférieur à 60 ou une dégradation neurologique. Le critère de jugement principal était la survie globale, les critères secondaires étaient la survie sans récidive, la dégradation neurologique, la fréquence d'éventuels effets secondaires.

La population étudiée était de 240 patients, 120 dans chaque bras. Dans 207 cas le diagnostique histologique retenu était celui de glioblastome.

Il existe un bénéfice sur la survie globale pour les patients ayant reçu le traitement par pastilles de carmustine avec une survie médiane de 13,9 mois contre 11,6 dans le bras placebo avec un p = 0,03 après stratification de l'index de karnofski et l'âge.

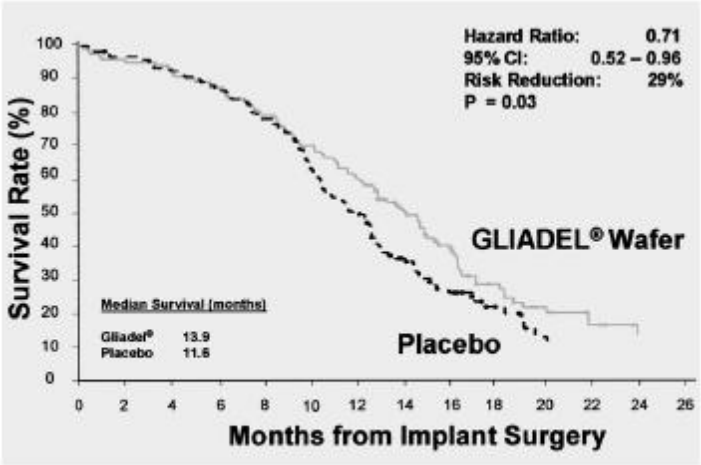

Figure 20 : courbe de survie Gliadel® vs placébo (population totale)

La grande différence avec notre population est la disparité de l'histologie, puisque notre étude se limite aux gliomes de grade 4 selon la classification de l'OMS alors que cette série étudiée en « intention de traiter » comprend des gliomes de grade 3 entrant à proprement parler dans le cadre des gliomes de haut-grades, mais aussi des lésions d'autres natures du fait de l'approximation de l'examen extemporané.

	Treatment group	
Tumor type	Gliadel wafer n = 120	Placebo n = 120
Anaplastic astrocytoma	1	1
Anaplastic oligodendroglioma	5	4
Anaplastic oligoastrocytoma	7	3
Glioblastoma multiforme	101	106
Metastasis/Brain Metastasis	2	1
Other*	4	5

*"Other" diagnoses consisted of a variety of histological types including astroblastoma, pleiomorphic xanthoastrocytoma, gemistocytic astrocytoma, and oligoastrocytoma.

Figure 21 : tableau des diagnostics histologiques définitifs

En effet, on ne peut pas comparer dans un même groupe la survie de patients atteints de glioblastomes avec des patients porteurs de gliomes de grade 3, compte tenu des grandes différences de chimio et radiosensibilité entre ces entités. Actuellement, on ne comparerait pas deux populations de gliomes de grade 3 sans précisions sur le statut 1p19q ou IDH1. Ceci est conforté par le fait que lorsque les auteurs analysent la sous population des glioblastomes, la différence de survie obtenue n'est pas statistiquement différente (p=0,10) quand bien même cette population est extrêmement majoritaire.

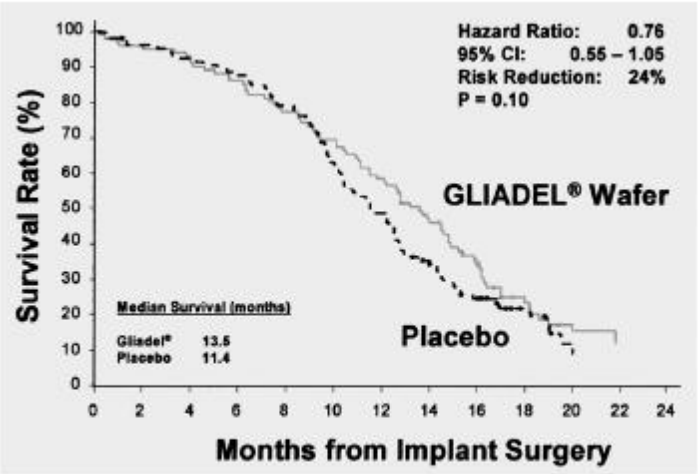

Figure 22 : courbe de survie Gliadel® vs placebo du sous-groupe « glioblastome »

Il est donc logique de penser que la différence obtenue en termes de survie dans ces deux groupes était liée à l'allocation non équitable de patients de meilleurs pronostics histologiques.

Cette supposition est confortée par l'analyse d'un critère de jugement secondaire, la survie sans récidive. En effet le but principal des implants de carmustine n'est pas curatif du fait de

la nature infiltrative à distance de la pathologie mais d'avoir un effet cytotoxique sur l'infiltrat tumoral à l'endroit où le gradient est le plus élevé, c'est-à-dire sur les berges de l'exérèse. On peut donc présupposer que l'efficacité du traitement serait évaluable par le retardement des récidives tumorales. Or l'analyse de la survie sans récidive n'a pas permis de mettre en évidence d'avantage pour les patients traités par pastilles de carmustine (p=0,90). Un autre point intéressant concerne les conflits d'intérêt présents puisque l'étude à été initiée et financée par « Guilford Pharmaceuticals Inc », qui est l'entreprise produisant les pastilles de carmustine. Les 2ème et 3ème auteurs étant d'ailleurs employés par cette firme. Les pastilles sont produites en association avec les laboratoires Rhône Poulenc. Les 4ème et 5ème auteurs sont employés par Aventis pharma qui est née de la réunion de la branche pharmaceutique de Rhône-Poulenc Rorer avec Hoechst Marion Roussel. Quatre des neuf auteurs sont donc employés par les laboratoires produisant les pastilles, ce qui constitue un conflit d'intérêt manifeste. Nous comprenons mal dans ces conditions comment les auteurs ont pu se retrouver dans une situation de rupture de stock après 32 kits utilisés.

5.2 – Etudes rétrospectives

L'article de Mc Girt et al[59] :

J Neurosurg 110:583–588, 2009

Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme

Clinical article

MATTHEW J. MCGIRT, M.D.,[1] KHOI D. THAN, M.D.,[1] JON D. WEINGART, M.D.,[1,2]
KAISORN L. CHAICHANA, B.S.,[1] FRANK J. ATTENELLO, M.S.,[1] ALESSANDRO OLIVI, M.D.,[1,2]
JOHN LATERRA, M.D., PH.D.,[1,2] LAWRENCE R. KLEINBERG, M.D.,[3]
STUART A. GROSSMAN, M.D.,[1,2] HENRY BREM, M.D.,[1,2]
AND ALFREDO QUIÑONES-HINOJOSA, M.D.[1,2]

Departments of [1]Neurosurgery, [2]Oncology, and [3]Radiation Oncology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique (John Hopkins Hospital), comparant deux populations se succédant temporellement. Elle concerne les patients traités pour un glioblastome, ayant bénéficié d'une implantation de Gliadel® lors de la première exérèse. Les deux cohortes comparées sont : les patients traités par exérèse chirurgicale avec dépôt de Gliadel® puis radiothérapie (78 patients, inclus entre 1997 et 2004) et les patients traités par le même schéma avec du témodal en supplément (33 patients), inclus de 2004 à 2006.

Il est aussi étudié, au sein de la population de patients inclus de 2004 à 2006, la survie des patients traités par le protocole Stupp avec et sans Gliadel®.

La population traitée par Gliadel®, témodal et radiothérapie présente une survie médiane de 21,3 mois contre 12,4 mois (p=0,005) pour le groupe sans témodal. Ce résultat apporte peu d'informations car il reproduit les résultats de l'étude princeps de Stupp et al[5] démontrant la supériorité du témozolomide concomitant d'une irradiation externe. Le biais principal de ce résultat est que les chimiothérapies à la récidive diffèrent entre les deux populations car analysées à des périodes différentes.

Lorsque les auteurs se focalisent sur la population des patients inclus à partir de 2004 (donc recevant à priori le même traitement à la récidive) ils notent que la survie du groupe radiothérapie-Témodal et Gliadel®présente une survie médiane de 20,7 mois pour 14,7 mois pour le groupe sans Gliadel® (p<0,05) ce qui est une information pertinente. Il existe toutefois un biais majeur. Durant cette période, les patients ne recevant pas de Gliadel®étaient les patients présentant un gliome multifocal, une exérèse à priori incomplète ou une large ouverture ventriculaire. Le taux de résection macroscopiquement complète était de 60% dans le groupe Gliadel®,contre 30 % dans le groupe sans Gliadel®. On ne peut donc pas tenir compte de ce résultat, d'autant plus que, lorsque les auteurs restreignent

leurs analyses aux exérèses macroscopiquement complètes, la différence de survie n'est plus statistiquement différente (21,5 mois contre 19,8 mois, p=0,30).

L'article de Affronti et al[60] :

Overall Survival of Newly Diagnosed Glioblastoma Patients Receiving Carmustine Wafers Followed by Radiation and Concurrent Temozolomide Plus Rotational Multiagent Chemotherapy

Cancer August 1, 2009

Mary Lou Affronti, RN, MSN, ANP[1]; Christopher R. Heery, MD[1]; James E. Herndon, II, PhD[2]; Jeremy N. Rich, MD[1,3]; David A. Reardon, MD[1,3,4]; Annick Desjardins, MD[3]; James J. Vredenburgh, MD[1,3]; Allan H. Friedman, MD[1,5]; Darell D. Bigner, MD, PhD[1,5]; and Henry S. Friedman, MD[1,3,4,5]

Il s'agit d'une étude rétrospective comparant la survie médiane ainsi que la survie à 1, 2 et 3 ans du diagnostic. Les critères d'inclusions sont, un patient porteur d'un gliome de grade 4 ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale avec ou sans apposition de Gliadel®, n'ayant jamais reçu de chimiothérapie préalablement à l'intervention.

La population étudiée est de 85 patients, inclus entre 2000 et 2005, 36 ont effectivement reçu une chimiothérapie interstitielle par Gliadel®, 49 le même traitement sans Gliadel®.

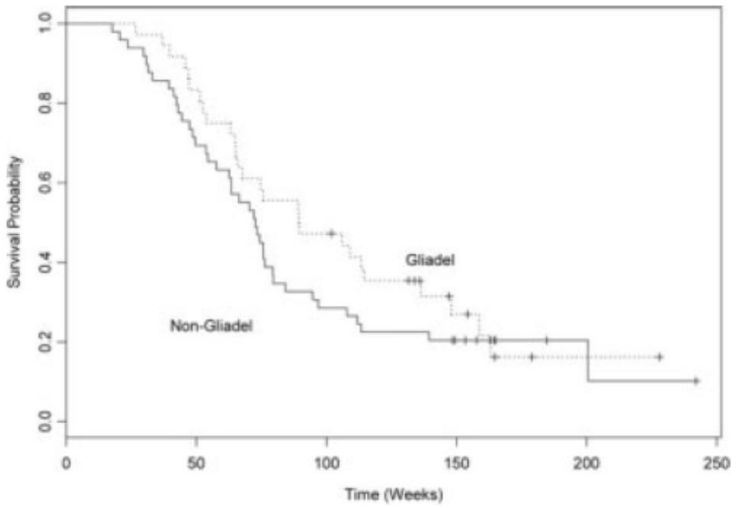

Figure 23 : Courbe de survie Gliadel®vs placébo

La survie au sein du groupe traité par Gliadel®semble plus longue, en ce qui concerne la survie à 1 et 2 ans, ainsi que la survie globale. Cependant ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

Les auteurs décident ultérieurement de comparer leur cohorte avec la cohorte historique de l'article de Stupp et al[5], la première constatation des auteurs est qu'il existe une grande différence en terme de qualité de résection chirurgicale entre leur cohorte et cette cohorte historique. En effet, la taux de résection macroscopiquement complète est de 69 % au sein de leur population pour 39 % au sein de celle de l'article de Stupp. Une comparaison est donc faite entre les populations ayant bénéficié d'une exérèse maximale des 2 études, la survie médiane est de 76,3 semaines pour leur étude contre 81,5 semaines dans le groupe historique, cette différence n'est pas statistiquement significative (p=0,346).

Les auteurs se focalisent sur les patients en bon état général (Classe RPA 3 et 4) et comparent au sein de cette population les survies de la population ayant bénéficié d'un implant de pastille de carmustine dans leur cohorte à la population RPA 3 et 4 de l'article de Stupp et de la population traitée uniquement par radiothérapie d'une série du RTOG (Radiotion Therapy Oncology Group)[61], ceci en utilisant le Cochran-Armitage trend Test.

Ce test permet de comparer une variable binomiale à une variable ordinale, il est principalement utilisé dans des études cas-témoins en génétique à la recherche d'une association entre un génotype et une pathologie. Ici, l'hypothèse nulle testée est que, si la survie médiane des populations est la même, la moitié de survivra moins longtemps que la population comparée et la moitié plus longtemps. Si l'hypothèse nulle est vérifiée les différences observées ne sont pas statistiquement significatives. Les auteurs montrent que la population exposée au Gliadel®au sein des classes RPA 3 et 4 ont une survie supérieure aux

populations RPA 3 et 4 de l'étude de Stupp (p=0,06) et RTOG (p=0,01). Ces résultats plaideraient en faveur de l'adjonction de pastilles de carmustine pour les patients en bon état général. Plusieurs biais ne permettent pas de valider cette hypothèse. Premièrement, la proportion d'exérèse macroscopiquement complète est non comparable entre l'étude de Stupp et la cohorte de cette étude car elle varie du simple au double (39% contre 69%), deuxièmement, quant à la comparaison avec l'étude RTOG, il s'agit d'une étude réalisée en 1993, avant l'utilisation de témozolomide, les patients étaient traités uniquement par une irradiation externe. Ces populations ne sont donc pas comparables .Une limite supplémentaire peut être opposée aux auteurs : il s'agit de l'utilisation du test des tendances de Cochrane et Armitage qui n'est pas adapté pour construire des intervalles de confiance d'un Odds ratio[62]. L'utilisation Wald seriat plus convaincante.

Nous ne pouvons donc pas tirer de conclusion sur l'éventuelle efficacité de l'implantation de pastilles de Gliadel®sur la survie des patients de la cohorte étudiée.

L'article de Giese et al[63] :

Journal of Neuro-Oncology **66**: 351–360, 2004.
© 2004 *Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands.*

Clinical Study

Pattern of recurrence following local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) implants in patients with glioblastoma

Il s'agit d'une analyse de sous populations de l'étude multicentrique de Westphal et al avec comme principal objectif l'étude de profils de récidives des tumeurs après résection et dépôt de pastilles de carmustine ou d'un placebo. Les conclusions de cette étude sont qu'il n'y a pas de différence sur le profil de récidive (local/ diffus/ à distance) avec le Gliadel®. Les

auteurs avancent un avantage net des implants de carmustine sur la survie globale des patients (14,7 mois pour le traitement contre 9,5 pour le placebo avec p= 0,007) et une espérance de vie sans détérioration neurologique supérieure (12,9 mois contre 9,4, p=0,034). Cependant plusieurs points attirent notre attention, la population étudiée est très limitée puisqu'elle concerne 24 patients soit uniquement 10 % de la population globale de l'étude, en sachant que les critères de choix de ce sous groupe ne sont pas détaillés et qu'il a pu être réalisé non aléatoirement. De plus, les auteurs insistent sur le fait que les patients sont semblables en ce qui concerne l'âge, l'index de Karnofski, la nature anatomopathologique de la tumeur mais il n'est mentionné nulle part la qualité de l'exérèse par groupe, ce qui semble étonnant pour une étude se focalisant sur une technique chirurgicale. Sur les 24 patients seulement 11 ont bénéficié d'une exérèse macroscopiquement complète, soit près de 50 %. La probabilité pour que ce facteur pronostic majeur soit réparti de manière non homogène est grande. Le mode de sélection de la population, ainsi que son inhomogénéité sur une population aussi faible ne permet de tirer aucune conclusion fiable. Cette population étant tirée de l'étude de Westphal, elle a été financée par le groupe Guiltford pharmaceutics. Le point le plus sujet à caution réside dans le fait que les auteurs remercient Enoch Bortey pour le traitement statistique des ces données, alors que celui-ci est un salarié du groupe commercialisant le produit étudié.

L'article de Subach et al[50] :

Morbidity and survival after 1,3 bis(2 chloroethyl)-1-Nitrosourea wafer implantation for recurrent glioblastoma : a retrospective case-matched cohort Series. Neurosurgery 1999

Il s'agit d'une étude monocentrique (Pittsburgh, USA), prospective, non randomisée, étudiant l'efficacité de l'implantation de pastilles de Gliadel®pour récidive de glioblastome, comparée à une population possédant des caractéristiques similaires en ce qui concerne l'âge, l'indice de karnofski. Les critères d'inclusion sont un glioblastome, confirmé en anatomopathologie, une exérèse macroscopiquement complète, une radiothérapie menée à terme, pas de chimiothérapie dans les 4 semaines précédant l'intervention chirurgicale, confirmation d'une progression radiologique, index de Karnofski ≥ 70.

Le groupe implanté est composé de 17 patients contre 45 contrôles.

L'objectif principal était l'étude des effets secondaires liés à l'utilisation d'implants de carmustine dans le cadre de glioblastomes en récidive comparé à une population contrôle.

En ce qui concerne les complications au cours des six premières semaines, 21 ont été dénombrées, réparties en 13 pour le groupe Gliadel® (sur huit patients 47 % des inclusions) et 8 pour le groupe témoin (13,3 % des patients).

Les complications majeures relevées ont été : une infection du site opératoire pour quatre patients dans le bras Gliadel® (23,7 %) et une dans le bras contrôle (2,2%), un œdème cérébral malin dans le groupe Gliadel® (5,8%), aucun dans le groupe comparé. Il y a eu deux fuites de LCS dans le groupe traité avec pastilles de carmustine (11,8%) contre 1 dans le bras contrôle (2,2%).

Pour ce qui est de la survie, deux éléments sont comparés : la survie depuis le diagnostic initial et la survie depuis l'intervention chirurgicale de récidive.

Pour la survie depuis le diagnostic de la maladie, la survie médiane est de 48 semaines pour le groupe avec les implants de carmustine contre 133 pour le groupe témoin ($p<0,001$).

Pour la survie depuis l'intervention d'exérèse de la récidive, la survie médiane est de 14 semaines pour le groupe gliadel et de 54 pour le groupe témoin.

Cette étude avance un pourcentage de complications extrêmement préoccupant pour concerne les patients ayant bénéficié d'une implantation de pastilles de carmustine au sein du foyer opératoire : 47%. Ce chiffre est à relativiser, car il comprend des complications difficilement attribuables directement au produit (infections urinaires, évenements thrombo-emboliques). Les complications directement liées (infection du site opératoire, fuite de LCS et oedeme cérébral malin) restent tout de même à un taux inacceptable pour les auteurs : 41, 2 % contre 4,4 % dans le groupe témoin. Ces résultats sont en contradiction avec les taux de complications avancés lors des études prospectives[51,53]. D'autant plus que cette surmorbidité n'est pas corrélée avec une majoration de la survie mais au contraire avec une survie plus courte dans le bras traité par Gliadel®.

Les résultats relatifs à la survie sont à interpréter avec prudence car si les populations sont similaires par rapport à la plupart des facteurs pronostics, deux critères ne sont pas pris en compte : la localisation de la tumeur et le caractère macroscopiquement complet de l'exérèse. D'une part, les auteurs avancent qu'il n'existe pas d'avantage pour le groupe témoins en ce qui concerne la localisation de la tumeur et annonce une absence de différence en ce qui concerne la qualité d'exérèse mais ne nous donnent pas les pourcentages respectifs d'exérèse maximale au sein des deux populations. D'autre part un

biais semble être inhérent à la politique locale d'inclusion dans le bras carmustine, les patients bénéficiant d'implants sont en général les patients ayant échappé aux autres chimiothérapies systémiques ; ceci pourrait expliquer la survie plus courte de ce groupe indépendamment du taux de complication supérieur.

L'article de Menei et du club de neuro-oncologie française[64] :

Biodegradable Carmustine Wafers (Gliadel) Alone or in Combination with Chemoradiotherapy: The French Experience

Philippe Menei, MD, PhD[1], Philippe Metellus, MD, PhD[2], Elsa Parot-Schinkel, MD[3], Hugues Loiseau, MD, PhD[4], Laurent Capelle, MD[5], Guy Jacquet, MD[6], Jacques Guyotat, MD[7] and The Neuro-oncology Club of the French Society of Neurosurgery

Ann Surg Oncol 2010.

Il s'agit d'une étude rétrospective au sein de 26 centres français, les patients ont été opérés entre janvier 2005 et mars 2006 avec un diagnostic extemporané de gliome malin (grade 3 et 4). Cette étude comporte 163 patients implantés, 83 lors de la première exérèse et 80 lors d'une exérèse à la récidive.

Les auteurs confirment les facteurs pronostics déjà connus pour ce type de pathologie : la qualité de l'exérèse, la radio-chimiothérapie concomitante selon le protocole Stupp. Le taux de complication est de 44,6 %. Un point est remarquable en ce qui concerne le groupe traité par Gliadel®à la récidive. Au sein de ce groupe, l'analyse multivariée ne retrouve que la qualité de l'exérèse comme facteur pronostic statistiquement significatif.

Cette étude peut être un très bon élément de comparaison avec la notre, car elle a été réalisée en France avec une période d'inclusion similaire donc avec des pratiques médicales comparables.

Les principales caractéristiques des 2 séries sont résumées dans ce tableau :

	Etude Ménei et al	Série Grenobloise
Patients inclus	163/83 première intention	46/41 première intention
Age	Médiane : 60 ans	Moyenne : 58
KPS médian	80	80
Résection macroscopiquement complète	57,8%	46%
GBM	86,7%	100% (+TGNM)
Stupp	51,8%	100%

Tableau 1 : principales caractéristiques des populations de l'étude de Ménei et al et de la série grenobloise (GBM : glioblastome), Stupp : radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide).

Les caractéristiques des populations sont similaires, la médiane de survie au sein des patients ayant bénéficié d'une implantation de pastilles au diagnostic est de 17 mois dans l'étude de Ménei et de 16 mois pour notre série en considérant qu'il existe 15 % de gliome de grade inférieur au sein de l'étude Ménei ; nous sommes sur des survies équivalentes. Cependant les conclusions des auteurs semblent différentes des notres puisqu'en comparant avec la survie médiane des patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale au sein de l'étude de Stupp et al[5], il semblerait exister un avantage en termes de survie : 17 mois contre 15,8 pour la série historique.

Il est important de noter toutefois que ces deux populations ne sont pas comparables. En effet, en étudiant la population de comparaison, il est frappant de noter que celle-ci est beaucoup moins hétérogène en ce qui concerne la nature des lésions puisque 92 % des tumeurs sont des glioblastomes contre 86,7 % ce qui peut expliquer une différence faible comme 15,8 et 17 mois de survie d'autant plus qu'aucun test statistique ne confirme la réalité de cette différence. De plus, si l'on compare cette population extrêmement proche de la notre avec la survie de groupes RPA similaires, il sera difficile de trouver une différence patente puisqu'il s'agit de patients RPA 3 et 4 dont la survie médiane avec un protocole Stupp varie entre 16,3 et 21,4 mois.

L'article de Noël et al[65] :

RETROSPECTIVE COMPARISON OF CHEMORADIOTHERAPY FOLLOWED BY ADJUVANT CHEMOTHERAPY, WITH OR WITHOUT PRIOR GLIADEL IMPLANTATION (CARMUSTINE) AFTER INITIAL SURGERY IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED HIGH-GRADE GLIOMAS

Georges Noël, M.D., Ph.D.,* Roland Schott, M.D.,† Sébastien Froelich, M.D.,‡ Marie-Pierre Gaub, M.D., Ph.D.,§ Patrick Boyer, M.D.,‡ David Fischer-Lokou, M.D.,‡ Patrick Dufour, M.D., Ph.D.,† Pierre Kehrli, M.D., Ph.D.,‡ and Daniel Maitrot, M.D.‡

Ce travail est une étude prospective, monocentrique, (Strasbourg) non randomisée. Les patients ont été inclus de mai 2007 à juin 2008, 65 patients atteints de gliomes de grade 3 et 4 selon l'OMS. Les critères d'implantation de Gliadel®étaient tous les cas où il existait une confirmation extemporanée de gliome de haut-grade, où la cavité opératoire était d'un volume suffisant pour accueillir 8 pastilles et qu'aucun risque de migration des pastilles au sein des cavités ventriculaires n'était présent. Si un de ces critères n'était pas rempli les

pastilles n'étaient pas implantées. 65 patients ont été opérés : 28 ont été implantés et 37 ne remplissaient pas les critères. La qualité de l'exérèse ne se basait pas sur des critères radiologiques dans ce travail mais sur l'impression subjective du chirurgien, un classement en trois groupe fut réalisé : exérèse macroscopiquement complète, exérèse macroscopiquement incomplète et biopsie large. Tous les patients ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante. Du fait de cette répartition non randomisées, des différences importantes apparaissent au sein des deux groupes : la proportion de grade 4 est plus importante dans le groupe Gliadel® (p=0,04), il y a plus d'exérèses incomplètes et surtout de biopsies larges dans le groupe contrôle car une cavité opératoire de faible volume était un motif de non implantation, ce qui est un biais de sélection majeur. Les deux critères de jugement utilisés sont la survie sans récidive et la survie globale.

Pour la survie sans récidive la médiane est de 20,6 mois pour le groupe Gliadel®contre 20,8 pour le groupe témoin (p=0,89).

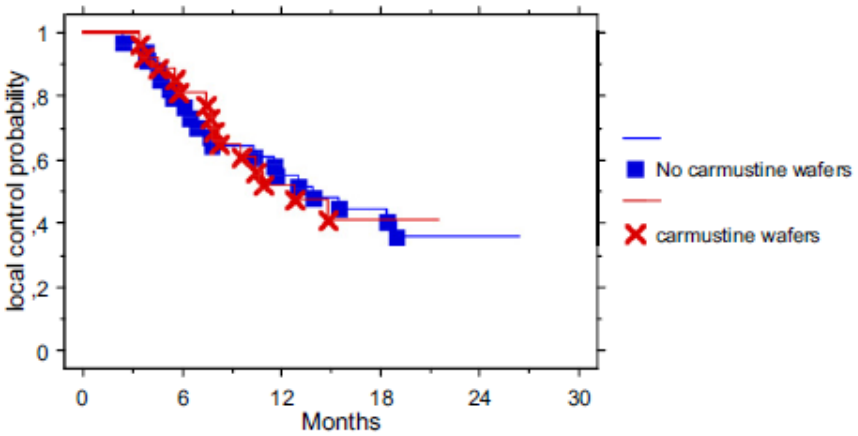

Figure 24 : courbes de survie sans récidive des patients ayant bénéficié d'une implantation de Gliadel®et du groupe témoin.

La survie globale, est de 20,6 mois pour le bras gliadel et 20,8 pour le bras témoin (p = 0,81).

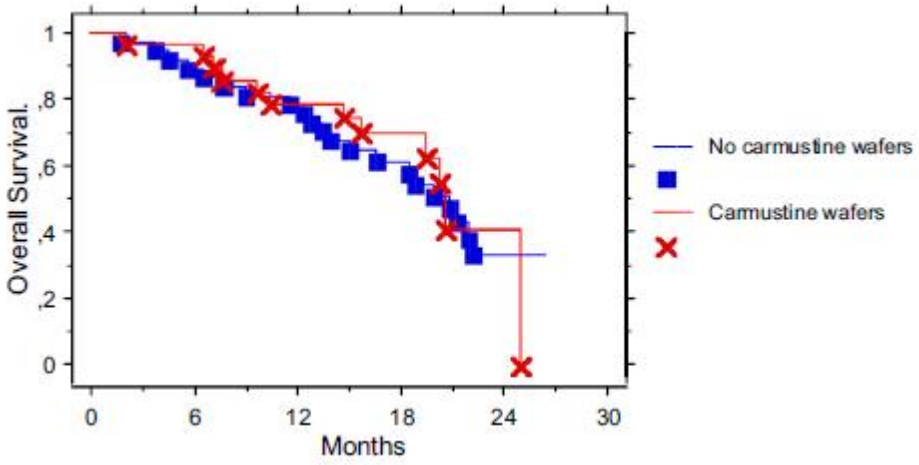

Figure 25 : courbes de survie des patients ayant bénéficié d'une implantation de Gliadel®et du groupe témoin.

Les auteurs concluent à une absence d'avantage en terme de survie sans récidive ou globale lors de l'implantation de pastilles de carmustine au sein de la cavité d'exérèse de gliomes de haut-grades.

Lors d'une analyse du sous-groupe « glioblastome » les résultats sont plus marqués car la survie globale est de 20,8 mois contre 13,8 en faveur du groupe implanté (p=0,067). Or il s'agit d'une analyse de sous-groupe dans une étude avec des biais de sélection majeurs dans un sous-groupe minoritaire dans le bras témoin (16/37 patients).

Cette étude ne permet pas de montrer une supériorité de l'adjonction de pastilles de carmustine au sein du foyer opératoire de gliomes de haut-grade avec cependant une nuance à apporter du fait des biais inhérents à cette étude rendant toute conclusion hasardeuse.

5.3 - Conclusion sur le bénéfice en termes de survie

L'analyse de la littérature en ce qui concerne la survie globale ou survie sans récidive des patients souffrant de gliomes de haut-grades ne fournit pas d'arguments assez solides pour soutenir l'hypothèse que l'implantation de pastilles de carmustine au sein du foyer opératoire apporte un avantage significatif sur ces deux paramètres. En effet, les études prospectives randomisées sont trop biaisées et trop marquées par des conflits d'intérêts pour que des conclusions fiables puissent en être tirées. De plus, nous pensons qu'il est illusoire d' étudier des populations comprenant à la fois des gliomes de grade 3 et 4 quand on connait la différence de survie au sein des gliomes de grade 3 en fonction de leur statut 1p19q, IDH1 ou de la nature histopathologique de la lésion (oligo, oligoastro ou astrocytome pur). C'est dans le but d'avoir une population aussi homogène que possible que nous n'avons gardé dans ce travail que les gliomes de grade 4. Les études rétrospectives ne fournissent pas plus d'éléments probants, certaines études (Ménei et al) obtiennent les mêmes résultats que notre centre, mais avec des conclusions différentes avec les réserves que nous avons déjà exprimées sur ce point.

5.4 - Complications

Les complications au sein de notre série sont faibles et superposables à celles de résections de glioblastomes sans utilisation de pastilles, ce qui semble être un argument en faveur de la sûreté du produit. Cependant, certains effets indésirables sont relatés par la littérature : un taux supérieur de fuites de liquide cérébro-spinal, des infections de site opératoire, des poussées d'œdème majeures en rapport avec la mauvaise tolérance du produit. Afin d'avoir

une vision claire sur ce point nous nous attarderons sur les résultats publiés concernant les complications de l'utilisation de Gliadel®.

Si les principales études prospectives[51,52,53] concordent avec nos données en ce qui concerne les complications inhérentes à ce traitement innovant, certaines études, au contraire, pointent du doigt un taux de complication bien supérieur.

Les études prospectives étudiées préalablement ne semblent pas retrouver de complications spécifiques au traitement. En effet, dans la série de Brem[51], il n'existe pas de différence sur le plan des effets secondaires hématologiques, ni en ce qui concerne la comitialité. Dans l'étude de Valtonen[52], il n'apparait pas de différence en termes de complications entre le groupe Gliadel®et placebo, avec la réserve d'un taux anormalement élevé de complications graves de l'ordre du tiers (5/16 pour le groupe Gliadel®et 4/16 pour le groupe placebo). L'étude de Whesphal[53] quant à elle, permet de retrouver une différence significative uniquement pour la survenue d'hypertension intracrânienne post-opératoire : 9,2 % dans le bras Gliadel®contre 1,7 % dans le bras témoin (p=0,019), ne sont prises en compte, toutefois, dans ces analyses, que les complications ne survenant dans plus de 5 % de l'ensemble des procédures. On peut remarquer cependant un nombre plus élevé de fuites de LCS dans le bras Gliadel®sans qu'un calcul statistique n'ait été réalisé.

5.4.1 - Réactions œdémateuses

Au sein d'autres études, le taux de complication semble plus élevé que celui décrit au sein de ces trois séries. Une complication notable déjà décrite pas Westphal[53] est l'existence d'une poussée d'œdème conduisant à une hypertension intra-crânienne. Cette complication est

retrouvée en général entre 5 à 10 % des patients implantés et semble être plus fréquente que lors d'une exérèse sans Gliadel®, 5,8 % contre 0% pour Subach[50], 7,3 % pour Ménei[64] et jusqu'à 25% pour Boch[49]. Dans la plupart des situations, une majoration du traitement antioedémateux suffit à gérer cet effet secondaire, mais certaines situations peuvent conduire à un œdème malin amenant à une nécessité d'intubation et d'osmothérapie ou au décès. La fréquence de ces œdèmes malins est peu détaillée et ils semblent exister aussi sans implantation de pastilles. Il ne s'agit donc pas uniquement de réaction inflammatoire à un matériel étranger. On peut noter qu'Attenello[47] la retrouve dans 2,3 % des exérèses sans adjonction de carmustine contre 2,1 % avec. Certains auteurs évoquent une récidive très précoce ou une poussée d'œdème post-opératoire en rapport avec l'intervention. Un point semble intéressant : il s'agit de l'intervalle libre entre l'intervention et la survenue de cet œdème malin. Weber[66] décrit un œdème malin apparaissant en post-opératoire immédiat (dans les 48 heures suivant l'intervention) qu'il attribue à l'effet cytotoxique de la carmustine dont l'effet se propage à l'ensemble de l'hémisphère par le flux convectif induit par cette cytotoxicité. La situation a pu être contrôlée par une osmothérapie intensive, nécessitant le transfert du patient en réanimation. L'auteur décrit, un cas d'œdème malin retardé apparaissant 19 jours après l'intervention, alors que le patient avait regagné son domicile 3 jours après la procédure chirurgicale. Malgré des thérapeutiques maximales pour lutter contre l'œdème, le patient ne survécut pas à cet épisode. Pour l'auteur, cette poussée d'œdème est liée à la nécrose tumorale en lien avec une concentration élevée de carmustine à la périphérie du foyer opératoire, ce qui est conforté par l'expérience de Brem[51] où un nombre restreint de patients avaient dû être réopérés dans les 2 semaines suivant l'implantation devant une dégradation neurologique. L'examen anatomopathologique était

en faveur d'une nécrose d'un reliquat tumoral, ce qui a conduit les auteurs à privilégier l'implantation de pastilles lors d'exérèses macroscopiquement complètes.

La survenue très précoce de ce type de complication n'est pas en faveur d'une récidive tumorale. Au sein de notre série, une poussée d'œdème nécessitant une réhospitalisation à été relevée, mais elle est apparue à plus d'un mois de l'intervention et était en rapport avec une récidive précoce de la maladie. Le patient est décédé rapidement dans les suites d'une progression tumorale extrêmement rapide.

Nous pensons qu'il faut distinguer les poussées d'œdème classique en post-opératoire, de poussées dites malignes. Ces dernières surviennent quasi immédiatement car elles sont liées à l'effet cytotoxique du traitement diffusé à l'ensemble de l'hémisphère par le flux d'œdème se propageant, probablement aussi, et peut-être majoritairement, aux médiateurs de l'inflammation libéré par la cytolyse diffusant de proche en proche. Les réactions plus tardives sont elles liées à une nécrose d'un reliquat tumoral. Les poussées d'œdème à distance sont quant à elles suspectes de récidives précoces dans le cadre de tumeurs à progression très rapide.

Nous n'avons pas expérimenté de complications de ce type au sein de notre série mais ceci tient probablement au fait que les poussées d'œdème immédiates, plus facilement jugulées par le traitement anti-oedémateux, peuvent passer inaperçues et que les nécroses tumorales sont rendues propices par le contact directe de la pastille avec un reliquat tumoral conséquent, libérant une quantité importante de cytokines pro-inflammatoire lors de la nécrose. Nous n'avons pas eu à en déplorer aucune du fait que l'existence d'un reliquat tumoral important constitue, pour notre centre une non-indication à l'implantation.

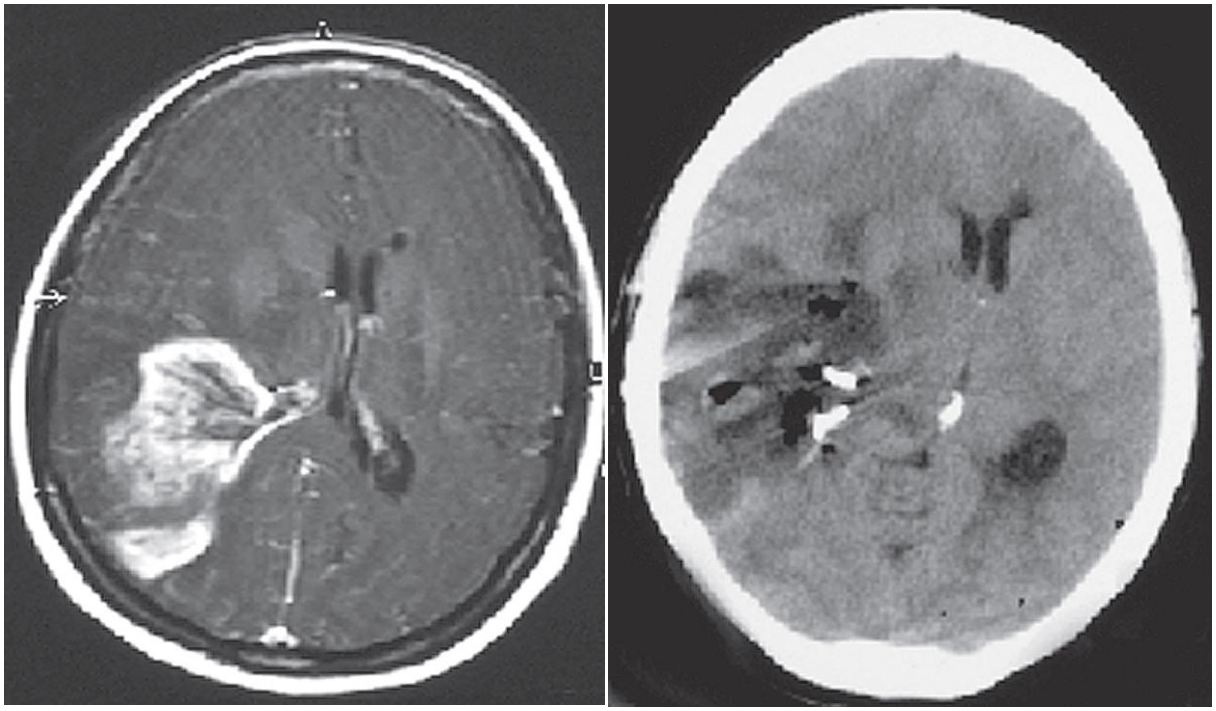

Figure 26 : à gauche, IRM pré-opératoire d'un gliome du carrefour droit, à droite, scanner post-opératoire (J19) montrant une poussée d'œdème malin, la localisation tumorale initiale fait suspecter l'existence d'un reliquat au contact des pastilles. (Weber et al[66])

5.4.2 - Evolutions kystiques précoces :

Une autre complication qui semble spécifique à l'utilisation de Gliadel® qui n'est pas décrite dans notre série ni au sein des grandes séries prospectives, est la constitution de formation kystique au sein des cavités opératoires. Ce type de complication reste relativement rare puisque décrite comme survenant dans 1,8 % des implantations dans la série française[64]. Elle semble plus fréquente lors d'implantation de première résection (2,4%) que lors d'une implantation à la récidive (1,3%). Cet événement est retrouvé jusque dans 11 % des cas au sein de la série de Dörner et al[67]. Ce type d'évolution kystique post-opératoire semble

survenir le plus souvent dans les 15 jours suivant l'intervention mais peut être retrouvé jusqu'à 9 semaines[67]. Elles sont responsables d'un effet de masse et restent très rarement asymptomatiques. La stratégie de prise en charge est peu consensuelle car, si certains auteurs[48] les traitent médicalement avec une majoration de la corticothérapie, d'autres prônent une attitude plus agressive avec des ponctions à l'aiguille à travers un trou de trépan ou, en cas de récidive par la mise en place d'un réservoir rendant possible des ponctions itératives permettant de passer un cap avant que le kyste ne se tarissent spontanément[67]. Cette évolution sous corticothérapie ou après plusieurs ponctions n'est pas en faveur d'une évolution tumorale mais corrobore l'hypothèse inflammatoire, en effet ces phénomènes kystiques ont pu être reproduits lors de l'injection au sein de glioblastomes d'interleukine 2 et de leucocytes[68]. Il est donc une fois de plus possible que cette complication soit liée à une réaction inflammatoire entre un résidu tumoral et les pastilles, ce qui pourrait expliquer le fait que nous n'avions pas à déplorer ce type de complication dans notre série (les exérèses incomplètes sont en fait subtotales et les exérèses incomplètes avec un reliquat important, non implantées).

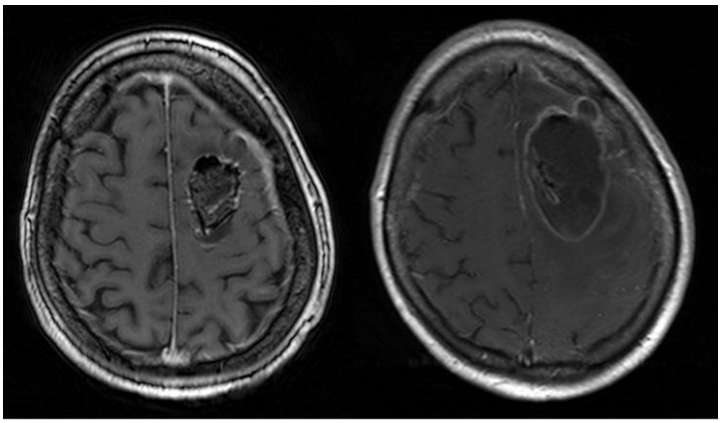

Figure 27: à gauche IRM post opératoire : on remarque une prise de contraste suspecte avec une suspicion de reliquat au contact de l'aire motrice primaire, à droite, IRM avec évolution kystique 16 jours plus tard (Dörner et al[67]).

5.4.3 - Hydrocéphalies

La survenue d'une hydrocéphalie dans les suites d'une exérèse et d'une mise en place de pastilles de Gliadel®est une complication décrite au sein de la série de Valtonen[52] sans que l'on sache quelle proportion des patients était touchée. Au sein de la série de Bock[49], cette complication était relatée dans 7 % des cas, bien que, cette série montre un taux particulièrement élevé de complications.

Il semble que le taux d'hydrocéphalie post-opératoire soit plus proche des 3 %[69] .

L'hypothèse physiopathologique avancée est une contamination par une forte concentration de carmustine lors d'une ouverture ventriculaire per-opératoire. Une telle hypothèse est confortée par les 4,9 % de méningites aseptiques au sein de la série française. Cette complication reste sévère puisque Gallego et al[69] présentent 3 cas de décès dans les suites de ce type d'hydrocéphalie survenues entre 1,5 et 5 mois après l'implantation. Une précaution particulière est portée à l'attention des utilisateurs par le fabricant en ce qui concerne une possible migration de pastilles à travers une ouverture ventriculaire pouvant conduire à une hydrocéphalie obstructive. Cependant, les cas décrits par cet auteur ne correspondent pas à ce type de mécanisme, car, les pastilles étaient sécurisée par de la colle biologique et la survenue la plus rapide est de 1,5 mois alors que la pastille est dégradée[42]. Il faut ajouter que tous les cas décrits présentent une hydrocéphalie tétraventriculaire. Un point n'a pas été soulevé par Gallego et semble toutefois important : il s'agit de la question de la méningite carcinomateuse qui survient également plus fréquemment lors d'une ouverture ventriculaire. Certains éléments anamnestiques attirent notre attention au sein de son article. Une des particularités de ces hydrocéphalies extrêmement sévères est que la dérivation ventriculaire externe est peu efficace et que l'on voit clairement sur une IRM de

cet article une dissémination épendymaire de la tumeur. Ceci pourrait expliquer la survie très courte de ces patients, ce qui n'est pas classique dans une hydrocéphalie purement « mécanique » par trouble de résorption du LCS.

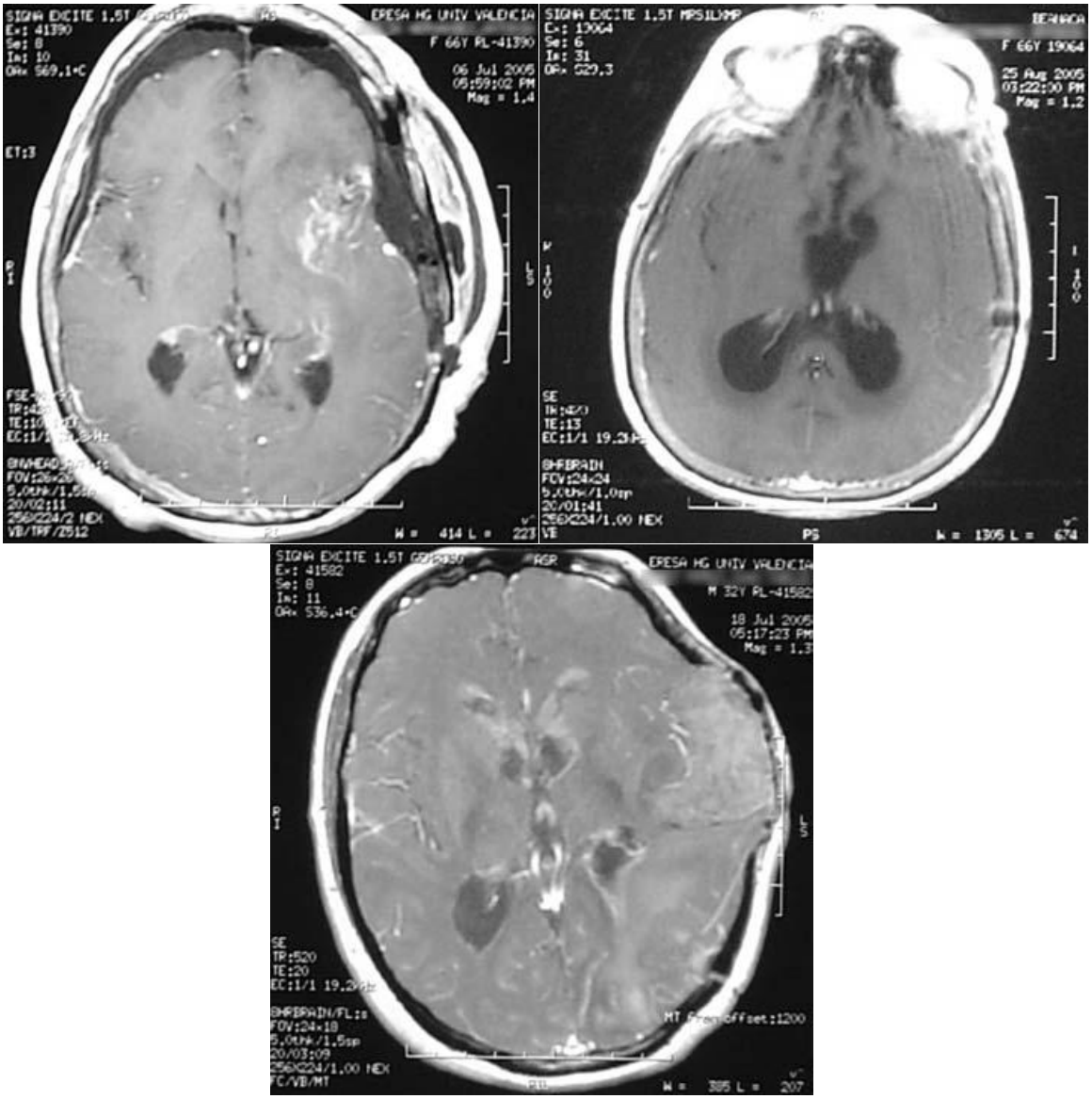

Figure 27 : à gauche, IRM post-opératoire immédiate montrant le volume ventriculaire initial, à droite : apparition d'une hydrocéphalie, en bas, prise de contraste épendymaire (Gallego et al[69]).

L'équipe de Della Puppa[70] expose une série de 43 patients ayant bénéficié d'une implantation de pastilles de carmustine dont neuf avec une large ouverture ventriculaire lors de l'intervention. Les auteurs proposent une technique de fermeture ventriculaire qui, pour eux, préviendrait ces phénomènes d'hydrocéphalie. Au sein de leur série aucune hydrocéphalie n'est à déplorer mais cela reste une petite série et une complication qui demeure rare.

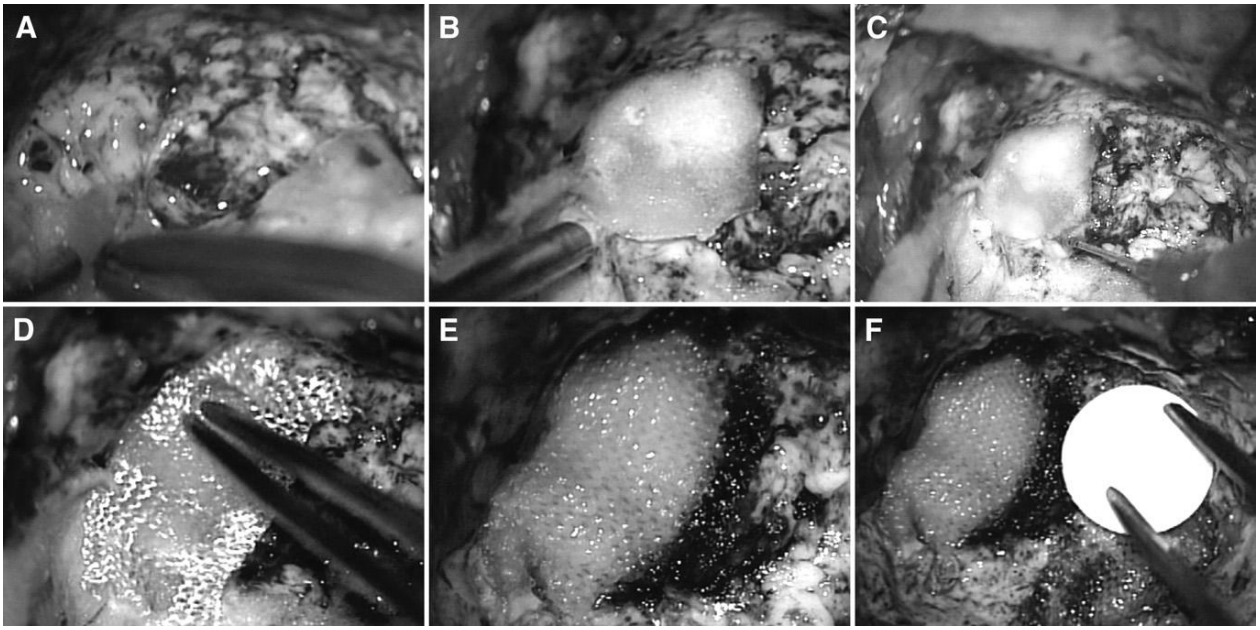

Figure 28 : illustration de la technique de fermeture ventriculaire, mise en place de pangen, puis mise en place de surgicel puis adjonction de colle avant la mise en place des pastilles (Della Puppa et al[70]).

5.4.4 - Infections

Les infections dans ce type de chirurgie sont des complications rares. Dans les suites d'une craniotomie, elles sont estimées à moins de 5 %[71,72]. Elles sont peu détaillées au sein des études de grandes populations, seule l'équipe du John Hopkins Hospital[47] qui, en comparant les effets secondaires au sein de leurs exérèses de gliome de haut-grades avec et sans Gliadel®,ne retrouve pas de différence significative en ce qui concerne les infections. Les

méningites sont décrites dans 0,3 % des cas, que les patients aient reçu des pastilles de carmustine ou non, alors que les infections du site opératoire sont de 1,2 % avec Gliadel®contre 0,7 % dans la population de comparaison. Certains auteurs retrouvent un taux d'infection supérieur : 7 % de méningite pour Bock[49] et al, alors que pour Subach et al[50] une infection de cicatrice est relevée dans 23 % des cas contre seulement 2,2 % dans la population contrôle (en prenant en compte les réserves déjà émises sur cette étude).

Les taux d'infection du site opératoire ou de méningite semblent similaires lorsque de grandes populations sont étudiées. Une étude de l'équipe de Philadelphie[73] a retrouvé quant à elle un taux d'infection du foyer opératoire de 28% pour les patients implantés entre 1996 et 1999 (32 patients) dont 44,4 % présentaient un abcès du foyer opératoire. La latence entre l'intervention et la déclaration d'un abcès cérébral est longue, en moyenne 23 jours avec une déclaration très tardive à 159 jours (germe peu pathogène : Propionibacterium Acnes). Il existe, de plus assez peu de signes cliniques spécifiques et il est possible qu'une partie des abcès cérébraux ne soient pas diagnostiqués et pris pour des récidives précoces.

Il est difficile d'avoir une idée fiable du taux d'infection dans les suites d'une implantation de pastilles de carmustine du fait des disparités du taux d'infection au sein de la littérature. Dans notre expérience il n'y a pas eu d'infection du site opératoire à déplorer.

Il existe cependant un point particulier à aborder, c'est celui de la colonisation des pastilles par des germes. Il est licite de se poser la question car en cas d'infection du site opératoire, si une colonisation bactérienne est possible, il sera nécessaire de retirer les pastilles afin d'optimiser l'action des traitements anti-infectieux. Or, celle-ci est possible car Muntasser et al[74] ont mis en évidence une colonisation à Staphylococcus aureus sur des fragments de

pastilles 8 semaines après une intervention. Il semble donc logique de proposer un retrait des fragments de pastilles après que le diagnostic d'abcès cérébral ait été porté.

5.4.5 - Retards de cicatrisation

Il s'agit probablement d'une des complications les plus décrites dans l'utilisation des pastilles de carmustine au sein du foyer opératoire. Il faut en effet prendre conscience qu'une partie des patients reçoivent ce traitement lors d'une exérèse itérative de la tumeur, donc dans des conditions de cicatrisation précaires : ré-incision, radiothérapie préalable, corticothérapie…

Ce retard de cicatrisation est le lit d'une infection du site opératoire et, est pour certains auteurs une possible explication d'un potentiel risque d'infection plus important. Ce risque peut être d'autant plus grave qu'il est accompagné d'une fuite de LCS.

L'étude D'Attenelo et al[47] retrouve 2,8 % de fuites de LCS pour les patients du bras Gliadel®contre 1,8 % dans le bras témoin : ce chiffre est proche de celui de la série de Ménéi et al[64] qui retrouve 3 % de retard de cicatrisation dont 1,8% présentaient un écoulement de LCS. L'article de Westphal et al[53] ne compare pas le taux de fuite de LCS au sein des deux bras étudié car cette complication est inférieure à 5 % mais on sait qu'elle est de 0,83 % dans le bras placebo, contre 5% dans le bras Gliadel® (sans qu'un calcul de significativité ne soit disponible).

Une situation semble néanmoins favoriser cette complication, c'est la mise en place des pastilles lors d'une exérèse d'une récidive tumorale, puisque si 3 % des patients ont présenté des problèmes de cicatrisation au sein de la série française[64], ce retard est réparti en 2,4 %

lors d'une première exérèse contre 3,8 % lors d'une récidive, les fuites de LCS (1,8%) n'ont été retrouvée que lors d'une implantation à la récidive.

Le taux de retard de cicatrisation est faible dans notre population puisqu'un seul patient a du être repris chirurgicalement pour une déhiscence de cicatrice sans infection du site opératoire. Tout en sachant que nous nous plaçons au sein d'une population à plus faible risque puisque la majorité de nos patients ont bénéficié d'une implantation au diagnostic (40 patients).

Les mêmes études citées précédemment avec un taux extrêmement important de complications[49,50] relatent un taux de retard de cicatrisation dans 16% avec 11 % de fuite de LCS, sans que l'on puisse comparer avec une population témoin.

Il n'y a pas d'argument fiable permettant de penser qu'une implantation de pastilles de carmustine favorise un retard de cicatrisation. Une intervention itérative semble être à contrario un facteur de risque non négligeable du fait de facteurs favorisant tel que la radiothérapie et une corticothérapie majorée en situation de récidive tumorale.

5.4.6 - Complications systémiques

Il existe peu de données sur les complications systémiques de l'implantation de pastilles de Gliadel®. En effet, c'est un paramètre peu étudié au sein des différentes études car il n'existe a priori, pas d'éléments d'inquiétude d'une toxicité systémique d'un traitement local, qui représente une faible dose systémique à délivrance progressive dans un espace protégé par la barrière hémato-encéphalique.

Cependant, certains auteurs relèvent des toxicités hématologiques supérieures. Dans la série de Affronti et al[60] les toxicités de grade 3 et 4 sont présentes chez 8 % des patients traités par le protocole Stupp contre 31 % lorsque les patients ont été implantés avec des pastilles de carmustine avant ce protocole. Ces données sont confortées par la série de Noël et al[65], dans laquelle toute les toxicités hématologiques grade 3 et 4 sont au sein du bras Gliadel®, Limentani et al ont atteint 53 % des patients implantés[75]. Ce type de complications, assez inattendu du fait du caractère local de la délivrance a priori de la carmustine, vient de deux éléments à notre sens : la délivrance retardée et les caractéristiques de la carmustine vis-à-vis de son passage à travers la barrière hémato-encéphalique, éléments que nous détaillerons plus loin.

5.4.7 - Conclusion sur les complications

L'utilisation de pastilles de carmustine au sein de foyer opératoire d'exérèse de gliomes de haut-grades semble corrélée à une morbidité faible dans notre expérience. Certaines complications sévères : poussées d'HTIC malignes ou développement de kyste au sein de la cavité opératoire sont très probablement intimement liées à l'existence d'un reliquat tumoral d'un volume conséquent, ce qui pourrait expliquer les disparités dans le cadre des différentes études, en fonction des indications d'implantation.

Une exérèse itérative semble être un facteur de risque de retard de cicatrisation et de fuite de LCS faisant le lit d'une infection du site opératoire. Il ne semble pas y avoir de lien fort entre cette complication et l'implantation des pastilles.

De façon surprenante, il existe une toxicité hématologique du Gliadel®lorsqu'il est associé à une chimiothérapie adjuvante (ce qui n'était pas le cas lors des premières études antérieures à l'utilisation du témozolomide) qui est méconnue des chirurgiens car survenant lors de la radio-chimiothérapie et pouvant être sévère.

5.5 - Conclusion de la revue de la littérature

L'étude de la littérature ne permet pas de conclure à un effet bénéfique des pastilles de carmustine sur la survie globale ou la survie sans récidive. Cette utilisation est associée à une toxicité modérée mais à pondérer avec un bénéfice incertain.

Si le concept de carmustine délivrée localement ne semble pas être une stratégie fiable, cela ne signifie en aucun cas qu'une stratégie de délivrance loco-régionale d'agents anti-cancéreux est une stratégie inopportune car ce manque de résultats possède un fondement physiologique et pharmacologique. Nous nous proposons d'étudier ces éléments afin de comprendre les points faibles de cette stratégie et de proposer une alternative au Gliadel®.

5.6 – Paramètres influençant la biodisponibilité d'un agent thérapeutique au sein du parenchyme cérébral

Nous nous focaliserons, ici, uniquement sur la biodisponibilité d'un agent actif au sein du parenchyme cérébral lorsque celui-ci y est déposé directement. Nous ne discuterons les passages à travers la barrière hémato-encéphalique que pour rendre compte des effets systémiques d'une telle approche, donc dans le sens parenchyme vers la circulation cérébrale.

Plusieurs mécanismes entrent en jeux : la diffusion passive de la molécule au sein de l'interstitium tumoral et parenchyme infiltré, le passage de la molécule du parenchyme cérébral vers la circulation systémique, la demi-vie de la molécule.

5.6.1 – La diffusion

Le transport de molécules au sein de l'interstitium est réalisé selon deux modalités : la convection et la diffusion, selon des proportions variables. Pour la diffusion, le moteur du mouvement est une différence de concentration de la molécule au sein du milieu de transport alors que pour la convection le moteur est l'application d'une force extérieure au milieu (pour l'interstitium cérébral, le flux naturel de LCS ou l'œdème cérébral depuis la tumeur vers la périphérie).

La diffusion fait intervenir le poids moléculaire, conditionnant la diffusivité de la molécule. Ce mécanisme de transfert passif fait intervenir la loi de Fick conditionnant les transferts massiques :

$$\vec{j}_A = -D_{AB} \cdot \overrightarrow{\mathrm{grad}}\, C_A$$

Avec :

$\vec{j}_A$ (molécule $s^{-1}m^{-2}$) le « vecteur densité de courant de particules » des particules de *A*

D_{AB}(m^2s^{-1}) est le coefficient de diffusion de *A* dans le milieu *B* considéré

C_A est la concentration de A en un point donné

Le BCNU possédant une faible masse moléculaire (214 KDa) il possède une diffusivité importante (pour comparaison, la masse moléculaire d'une immunoglobuline est de l'ordre de 146 000 KDa). Son choix parait donc judicieux dans la mesure où les conditions sont

réunies pour que la diffusion soit maximale : faible masse moléculaire, diffusivité importante et grand différentiel de concentration entre la pastille et la périphérie de l'exérèse.

5.6.2 - La convection

Le principal moteur de la convection au sein des tumeurs cérébrales est le gradient de pression entre la tumeur et la périphérie tumorale, en effet, les modélisations mathématiques[76] ainsi que les mesures de pression intratumorales[77] valident l'hypothèse que la densité cellulaire importante dans des zones de prises de contrastes crée un gradient de pression entre la tumeur solide (prise de contraste) et la zone d'infiltrat périphérique[78]. De plus, il existe, du fait de la perméabilité vasculaire altérée résultant d'une néoangiogénèse anarchique[79], un flux important de liquide entre le secteur vasculaire et le parenchyme, créant un courant convectif supplémentaire depuis les zones de prises de contraste vers les zones d'infiltrat.

Cette voie de transport répond à la loi de Darcy appliquée aux écoulements en milieux poreux saturés :

$$\vec{v}_i = -\kappa \, \overrightarrow{grad} \, p_i$$

Avec :

$\vec{v}_i$ ($m.s^{-1}$) est la vitesse interstitielle du fluide

k ($m^3.s.kg^{-1}$) la conductivité hydraulique pour un fluide donné

Pi : la pression interstitielle

Les conditions semblent donc réunies pour un transport vers les zones d'infiltrat tumorales qui sont la cible du traitement. Cependant les deux moteurs de transport convectif que sont

la perméabilité vasculaire majorée du fait de la néoangiogénèse et la pression interstitielle importante au sein des zones de densités maximales, disparaissent avec l'exérèse chirurgicale, se devant d'être, par définition, macroscopiquement complète, donc comprenant l'ensemble des zones prenant le contraste en IRM.

La proportion du transport convectif par rapport à la diffusion est définie par le nombre de Peclet :

$$Pe_M = \frac{L_c \cdot v}{D}$$

Avec :

Pe_M, nombre de Peclet massique

L_c, longueur caractéristique

V, la vitesse

D, coefficient de diffusion

5.6.3 - Application au Gliadel®

Nous sommes donc dans une situation où le coefficient de diffusion est élevé, la vitesse faible car les moteurs de flux convectifs ont disparu ; le transport de BCNU est donc quasi exclusivement réalisé par une diffusion qui devrait être de bonne qualité.

Cependant, en étudiant la concentration de BCNU en fonction de la distance de la pastille lors d'une implantation au contact de l'infiltrat tumoral, on s'aperçoit que, malgré une délivrance continue assez homogène, la concentration au-delà de 2 mm est quasiment nulle[80].

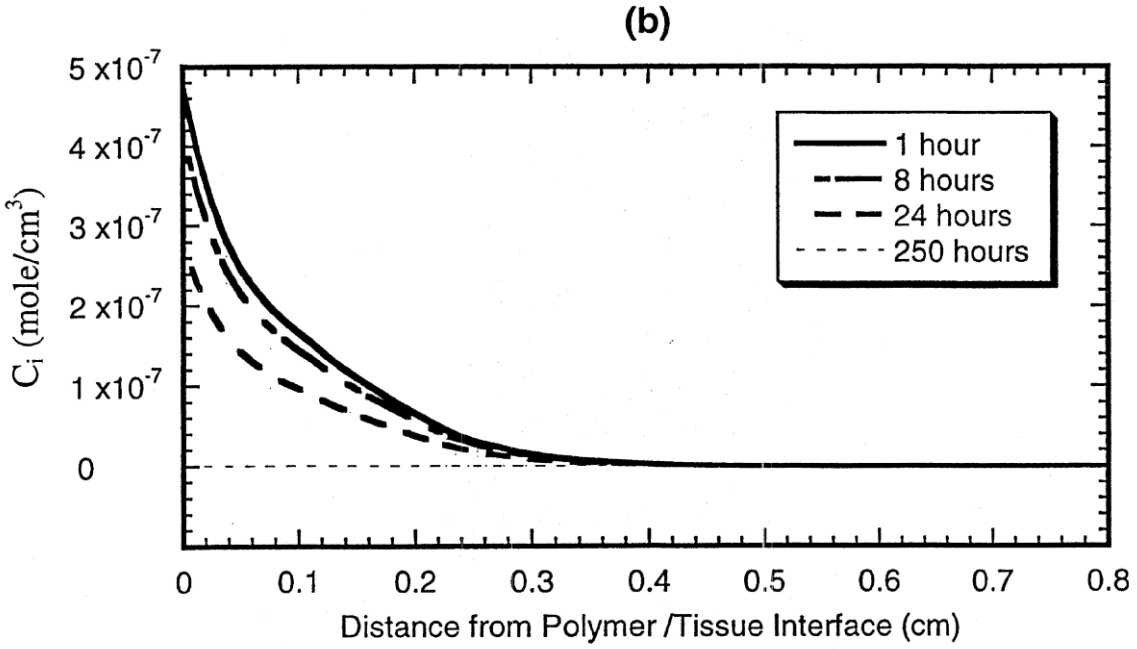

Fig 29 : concentrations de BCNU en fonction de la distance de la pastille à différents intervalles de temps (Wang et al[81]).

En effet, bien que les conditions soient réunies pour une diffusion satisfaisante du BCNU au sein du parenchyme cérébral, celui-ci est transporté sur une très courte distance.

L'explication réside dans le fait que la carmustine est une molécule de petit poids moléculaire, liposoluble et passant très facilement la barrière hémato-encéphalique[81]. Malgré sa capacité à diffuser rapidement, elle est quasi-immédiatement réintégrée dans la circulation systémique. Ceci est en accord avec les données pharmacocinétiques connues de cette molécule qui, une fois injectée, passe rapidement l'endothélium vasculaire cérébral pour diffuser dans le parenchyme mais pénètre peu, car rapidement réintégrée au sein de la circulation systémique où elle est promptement métabolisée (concentration indétectable après 5 minutes[82]).

L'ensemble de ces éléments font de la carmustine un mauvais candidat pour un traitement local. Wang et al[81] ont comparé le transport de 2 agents différents au sein du parenchyme cérébral selon un modèle mathématique, la carmustine et une IgG qui possède un coefficient de diffusion 10^6 fois plus petit mais qui passe assez mal la barrière hémato-encéphalique. Comme nous l'avons vu, la diffusion de la carmustine est limitée à 2 mm, alors que l'immunoglobuline possède elle un rayon de diffusion de 2,2 cm.

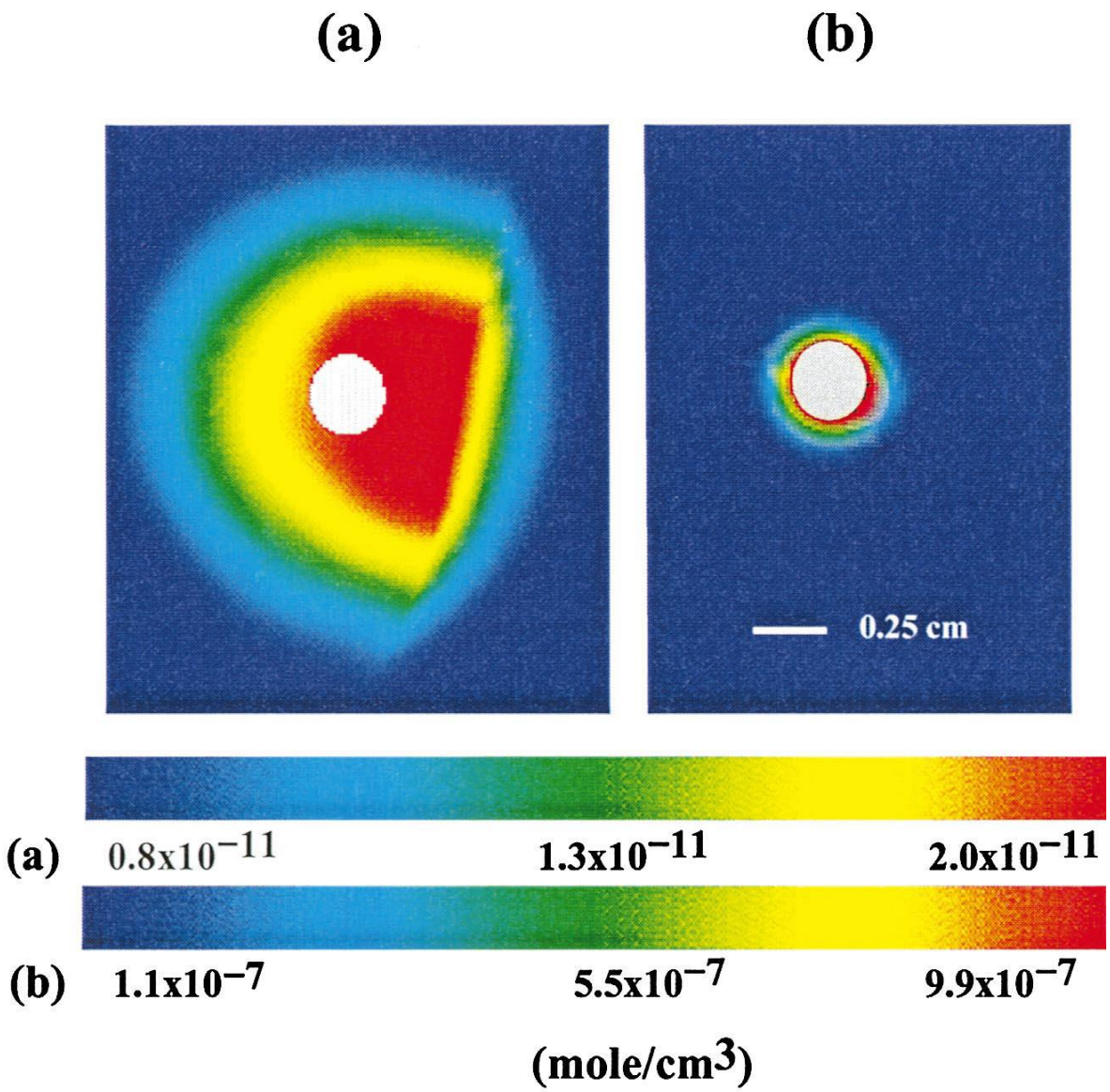

Figure 30 : Modélisation de la concentration en fonction de la distance lors d'une libération prolongée par le biais d'une pastille, à gauche une immunoglobuline, à droite, la carmustine.

5.6.4 - Conclusion

Les caractéristiques hydrodynamiques de la situation clinique d'utilisation du Gliadel®sont particulières. Il existe une disparition des principaux moteurs de flux convectifs, à savoir, l'augmentation de la perméabilité capillaire engendrée par une néoangiogénèse anarchique et une pression interstitielle élevée au sein du tissu tumoral de densité maximale, du fait de la résection chirurgicale maximaliste. Ceci engendre un transport de la carmustine par diffusion quasi-exclusivement.

Or, malgré un coefficient de diffusion élevé, la pénétration dans les tissus reste extrêmement modeste compte tenu du passage rapide de la molécule vers la circulation systémique où elle est très vite métabolisée.

Le choix de la carmustine ne semble donc pas le plus opportun pour une administration locale, ce passage rapide vers la circulation systémique peut éventuellement expliquer la proportion importante de toxicité hématologique lors de l'association avec une chimiothérapie par témozolomide.

L'utilisation de pastille de carmustine au sein de la cavité d'exérèse de gliomes de haut-grades ne semble pas donner un avantage de survie au sein de la population de notre série en comparaison avec des séries historiques de pronostic comparable.

Une étude des paramètres de délivrance au sein d'un interstitium après une résection chirurgicale ainsi que l'étude des caractéristiques physico-chimiques de la carmustine expliquent à notre sens cette absence de résultat positif.

Une question reste en suspens après ce travail, dans l'optique d'un traitement médicamenteux local (chimio, immunothérapie par exemple) : quels sont les paramètres à

modifier pour obtenir une pénétration significative au sein de l'infiltrat tumoral après une intervention d'exérèse pour espérer une efficacité clinique ?

JUSTIFICATION DU DEVELOPPEMENT DE TECHNIQUES D'INFUSION CONVECTIVE DANS LE TRAITEMENT DES GLIOMES

6.1 - Introduction

Nous avons vu qu'une des explications de l'absence d'efficacité d'un dépôt de chimiothérapie au sein de la cavité d'exérèse de gliome de haut-grade vient de la faible capacité de pénétration de la carmustine via la libération différée lors de la dégradation des pastilles. De plus, la pénétration d'une molécule au sein de l'interstitium cérébral est la résultante de deux modes de transport différents : la diffusion et la convection.

La situation particulière du dépôt des pastilles dans la cavité d'exérèse réduit la convection à un mode de transport extrêmement minoritaire. Le mécanisme principal est donc la diffusion, qui, malgré des propriétés physiques propices à l'optimisation de ce transport reste médiocre, car la carmustine de faible poids moléculaire et lipophile passe rapidement la barrière hémato-encéphalique pour rejoindre la circulation systémique ou elle est promptement métabolisée.

Pour optimiser la délivrance de l'agent thérapeutique, il semble logique d'améliorer ces deux points : majorer la part convective dans le transport, privilégier une molécule passant mal la barrière hémato-encéphalique pour garantir une forte concentration au sein du parenchyme cérébral et éviter les effets secondaires systémiques.

En ce qui concerne la majoration de la part convective dans le transport de la molécule, il faut changer de mode de délivrance. En effet une libération passive prolongée conduira obligatoirement à une diffusion prépondérante. Une stratégie mise au point afin d'optimiser la part convective au sein de l'intertitium cérébral est « l'infusion convective » (convection-enhanced delivery). Cette technique décrite par Bobo et al en 1994[83] consiste en une injection continue au sein du tissu cible avec des débits d'injections contrôlés. La plage de débit dans laquelle le transport est majoritairement convectif est définie par Morrison et al[84]

entre 0,5 et 6 µl/min. Pour des débits supérieurs, les injections échouent du fait de fuites autour du cathéter, pour des débits plus faibles, le nombre de Peclet (rapport transport convectif/diffusion) devient inférieur à 1. Il est admis qu'un débit optimal se situe entre 0,5 et 1 µl/min[85,86,87].

6.2 Tests d'injections préliminaires

Afin de confronter nos hypothèses avec une situation aussi proche que possible de la normale, nous injecterons un modèle de tumeur chez un gros animal, ainsi qu'un cerveau indemne de pathologie gliale, afin de simuler le transport convectif au coeur d'une masse tumorale et d'un parenchyme proche de l'infiltrat tumoral : un cerveau non tumoral. Nous avons réalisé des séries d'injections au sein d'un modèle de tumeur cérébrale chez le porc et obtenu une répartition assez homogène, qui semble compatible avec le traitement d'une tumeur en place (ce qui pourrait être le cas d'une tumeur non accessible à une intervention d'exérèse) avec une pénétration dépassant largement les 2mm obtenu par le Gliadel®.

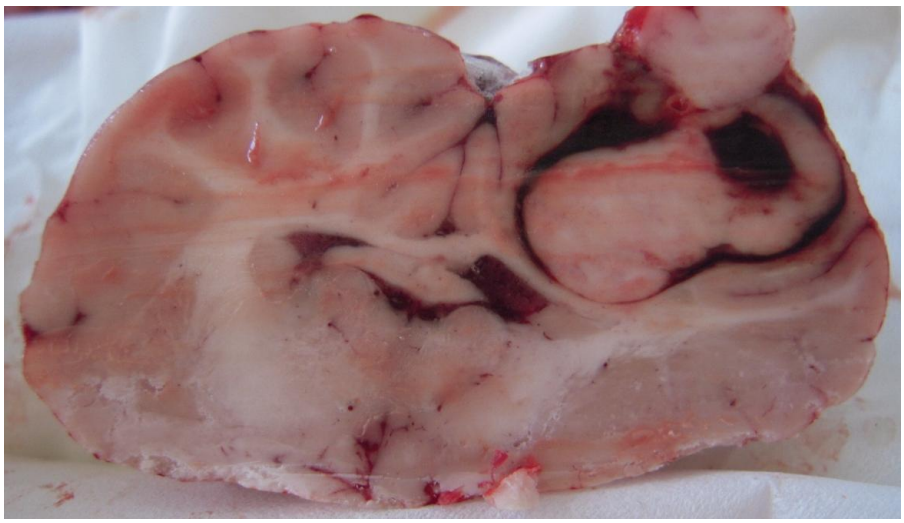

Figure 31 : coupe d'un encéphale de porc après une injection de 200 µl de colorant au sein d'une tumeur.

On peut noter la bonne diffusion du colorant (bleu trypan) au sein de la tumeur. Il est important de noter que la coloration périphérique vient d'une injection réalisée quelques jours plus tôt, s'accumulant en périphérie tumorale prouvant que l'ensemble de la tumeur a été couverte par le liquide injecté lors de la manipulation.

On peut se poser la question de la justification de ce mode de transport lors d'une exérèse préalable. Il se justifie par la nature même de la tumeur. En effet, le glioblastome est une tumeur composée d'une masse tumorale annulaire et d'un centre nécrotique associé à un front d'infiltration centrifuge. La résection chirurgicale intéresse la masse tumorale et la nécrose mais ne peut être remnologiquement complète du fait du front de migration des cellules tumorales le long des fibres de substance blanche. Les zones d'infiltrats étant du parenchyme « normal » avec quelques cellules tumorales sans que n'existe de néoangiogénèse, qui, par sa perméabilité altérée optimise le passage d'une chimiothérapie systémique. C'est donc la voie locale qui semblerait la plus appropriée pour atteindre cet objectif de concentration importante sans altération de la barrière hémato-encéphalique.

Il a été montré que la voie de migration des cellules tumorales est la substance blanche cérébrale[88]. Un élément intéressant lors d'injections par des techniques d'infusions convectives au sein du parenchyme cérébral est que ce transport est anisotrope : il suit préférentiellement les voies de substances blanches[83], donc la même voie que la migration tumorale. Il est donc logique de penser qu'en complément d'une exérèse, il pourrait être séduisant d'injecter un agent thérapeutique au sein des voies de substances blanches voisines afin de cibler le maximum de cellules en migration.

Cette hypothèse est vérifiée lors d'injection de colorant par des techniques d'infusion convective au sein de lobes frontaux de cadavres.

Une injection de 500 µl de colorant était réalisée à un débit de 1µl/min au sein de la corona radiata. A la fin de l'injection, les cerveaux étaient coupés. Il est intéressant de voir que contrairement à une injection au sein d'une tumeur (comme vu précédemment) la répartition n'est pas isotrope. On retrouve une concentration maximale de colorant autour du site d'injection puis une répartition à distance suivant les fibres de substance blanche.

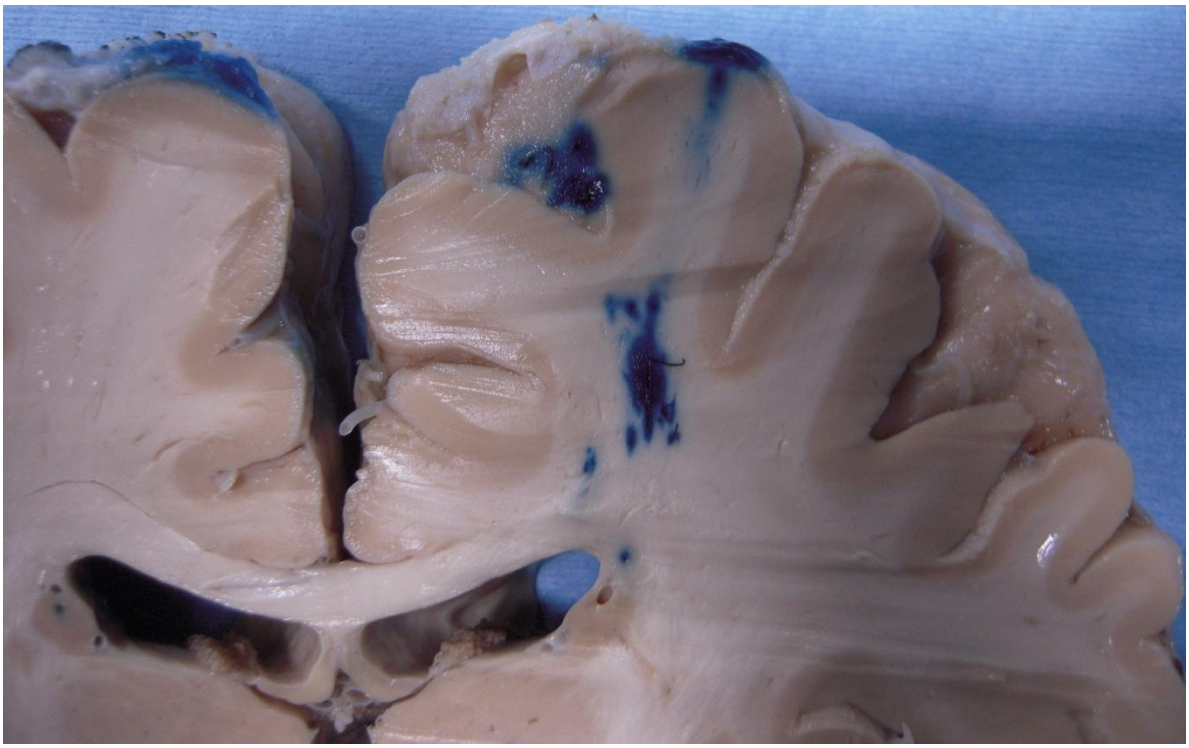

Figure 32 : coupe au niveau du site d'injection, il existe une forte concentration de colorant au niveau de la corona radiata

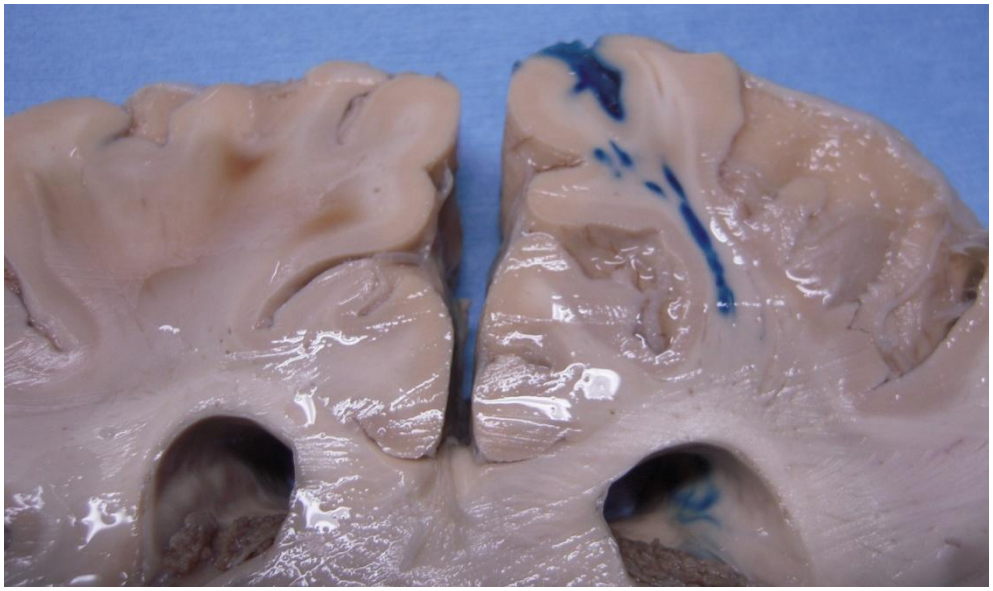

Figure 33 : Coupe coronale postérieure par rapport à l'image X montrant une répartition le long des fibres de la substance blanche

CONCLUSION GENERALE

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du dépôt de chimiothérapie, sous la forme de pastilles de carmustine au sein du foyer d'exérèse de glioblastomes, en termes de survie sans récidive et de survie globale.

Le principe de ce traitement est que, le glioblastome étant une pathologie infiltrante, une exérèse carcinologique n'est pas possible et que la récidive est systématique. Celle-ci survient en général au niveau des berges de l'exérèse où la concentration de cellules infiltrées est maximale. Le traitement complémentaire classique comprend une radio-chimiothérapie dont l'efficacité est limitée par la radiorésistance naturelle des cellules tumorales et la pénétration limitée de la chimiothérapie, du fait de la présence de la barrière hémato-encéphalique, nécessitant des doses importantes, exposants à des effets secondaires potentiellement graves. La mise en place d'un système de délivrance prolongée de chimiothérapie avait pour but, en augmentant la concentration locale et en minorant la concentration circulante, d'augmenter l'efficacité du traitement en diminuant les effets secondaires généraux.

La médiane de survie sans récidive de notre population composée de 46 patients est de 34 semaines et une survie globale médiane de 70 semaines. Ces résultats semblent encourageants mais ils concernent une population avec des facteurs pronostics positifs différents de ceux de la population globale des patients touchés par cette pathologie. Lorsque nous comparons nos données avec celles de groupes pronostics similaires nous n'obtenons pas de différences manifestes avec un traitement standard par radio-chimiothérapie classique de type Stupp sans chimiothérapie locale.

Au sein de notre série, les pastilles de carmustine n'ont pas permis d'obtenir l'efficacité escomptée en diminuant les récidives locales car la majorité des patients (30/33) ont récidivé au niveau des berges d'exérèse.

Une étude approfondie des données de la littérature nous a permis de mettre en évidence des biais majeurs dans la méthodologie des essais prospectifs sur l'efficacité de ce traitement qui, alliés à des conflits d'intérêts manifestes ne permettent pas de conclure à une efficacité du traitement, ce qui conforte notre analyse.

Nous n'avons pas eu à déplorer d'effets secondaires notables au sein de notre population, mais un nombre considérable d'auteurs décrivent des effets secondaires sévères locorégionaux : poussées d'œdème majeur, hydrocéphalie, infection. Une partie de ces complications sont évitables à notre sens si les conditions d'utilisation sont respectées (pas d'implantation s'il existe un reliquat significatif ou une ouverture ventriculaire). Des effets secondaires systémiques sont relatés, principalement hématologiques potentialisés par le traitement par témozolomide.

Cette absence d'efficacité s'explique par les propriétés physico-chimiques du médicament, de la situation de mise en place comme l'absence de moteur convectif du fait de l'exérèse tumorale et de la capacité que possède la carmustine à traverser aisément la barrière hémato-encéphalique.

Cependant le concept d'une chimiothérapie locale reste à notre sens pertinent car il répond aux principales nécessités du traitement de ce type de pathologie : concentration interstitielle élevée au sein du parenchyme infiltré et concentration sérique faible qui est compatible avec une tumeur dont l'extension reste localisée à l'encéphale. Afin d'optimiser

cette chimiothérapie locale, il nous semble primordial de travailler sur un mode de délivrance favorisant le transport convectif : l'infusion convective.

La mise en place de ce type de stratégie dans le cadre d'un essai clinique nécessite en préambule plusieurs mises au point préalables :

1) La mise au point d'un système d'injection implanté, permettant de délivrer à un débit de l'ordre du millilitre par heure. En effet, si l'on veut couvrir un volume suffisant pour atteindre l'ensemble des zones d'infiltrats, il faudra une injection se déroulant sur plusieurs jours, incompatible avec un système extériorisé.
2) Un modèle de gliome chez le gros animal, afin de tester la molécule d'intérêt avec le dispositif de délivrance embarqué, afin d'étudier l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique d'une administration intracérébrale inconnue jusqu'alors.
3) Définir clairement sur les examens d'imagerie ce qui relève de l'infiltrat tumoral et ce qui relève de l'œdème périlésionnel afin de planifier le nombre et la localisation des sites d'injection
4) Définir anatomiquement les « carrefours » stratégiques d'injection, afin de modéliser la diffusion de l'agent thérapeutique en fonction du trajet des fibres de substances blanches cibles et de définir un planning opératoire à priori.

REFERENCES

1. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-oncology*. 2002;4(4):278-299.

2. Ron E, Modan B, Boice JD, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N. Engl. J. Med*. 1988;319(16):1033-1039.

3. Bricolo A, Turazzi S, Cristofori L, et al. Experience in "radical" surgery of supratentorial gliomas in adults. *J Neurosurg Sci*. 1990;34(3-4):297-298.

4. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J. Neurosurg*. 2001;95(2):190-198.

5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med*. 2005;352(10):987-996.

6. Stummer W, Stepp H, Möller G, et al. Technical principles for protoporphyrin-IX-fluorescence guided microsurgical resection of malignant glioma tissue. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(10):995-1000.

7. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):392-401.

8. Sheline GE. The importance of distinguishing tumor grade in malignant gliomas: treatment and prognosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1976;1(7-8):781-786.

9. Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, Pizzutiello R. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1979;5(10):1733-1740.

10. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br. J. Cancer*. 1991;64(4):769-774.

11. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J. Clin. Oncol*. 2004;22(9):1583-1588.

12. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J. Neurosurg*. 1978;49(3):333-343.

13. Deutsch M, Green SB, Strike TA, et al. Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy,

and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1989;16(6):1389-1396.

14. Yung WK, Mechtler L, Gleason MJ. Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J. Clin. Oncol*. 1991;9(5):860-864.

15. Couldwell WT, Hinton DR, Surnock AA, et al. Treatment of recurrent malignant gliomas with chronic oral high-dose tamoxifen. *Clin. Cancer Res*. 1996;2(4):619-622.

16. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J. Clin. Oncol*. 2007;25(30):4722-4729.

17. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J. Clin. Oncol*. 2009;27(28):4733-4740.

18. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N. Engl. J. Med*. 2005;353(19):2012-2024.

19. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Hegi ME, Stupp R. Epidermal growth factor receptor inhibitors in neuro-oncology: hopes and disappointments. *Clin. Cancer Res*. 2008;14(4):957-960.

20. Bailey OT. Genesis of the Percival Bailey-Cushing classification of gliomas. *Pediatr Neurosci*. 1985;12(4-5):261-265.

21. Zülch KJ. Principles of the new World Health Organization (WHO) classification of brain tumors. *Neuroradiology*. 1980;19(2):59-66.

22. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol*. 1993;3(3):255-268.

23. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.

24. Daumas-Duport C, Szikla G. [Definition of limits and 3D configuration of cerebral gliomas. Histological data, therapeutic incidences (author's transl)]. *Neurochirurgie*. 1981;27(5):273-284.

25. Mittler MA, Walters BC, Stopa EG. Observer reliability in histological grading of astrocytoma stereotactic biopsies. *J. Neurosurg*. 1996;85(6):1091-1094.

26. Daumas-Duport C, Beuvon F, Varlet P, Fallet-Bianco C. [Gliomas: WHO and Sainte-Anne Hospital classifications]. *Ann Pathol*. 2000;20(5):413-428.

27. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol. Dis*. 2010;37(1):13-25.

28. JOHNSTON ID. THE TREATMENT OF MALIGNANT DISEASE BY REGIONAL CHEMOTHERAPY. *Ulster Med J*. 1963;32:151-159.

29. Schepartz SA. Early history and development of the nitrosoureas. *Cancer Treat Rep*. 1976;60(6):647-649.

30. SCHABEL FM, JOHNSTON TP, McCALEB GS, et al. Experimental evaluation of potential anticancer agents VIII. Effects of certain nitrosoureas on intracerebral L1210 leukemia. *Cancer Res*. 1963;23:725-733.

31. Weiss RB, Issell BF. The nitrosoureas: carmustine (BCNU) and lomustine (CCNU). *Cancer Treat. Rev*. 1982;9(4):313-330.

32. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer*. 1983;52(6):997-1007.

33. Green SB, Byar DP, Walker MD, et al. Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep*. 1983;67(2):121-132.

34. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery*. 2002;51(2):343-355; discussion 355-357.

35. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002;359(9311):1011-1018.

36. De Vita VT, Carbone PP, Owens AH, et al. Clinical trials with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, NSC-409962. *Cancer Res*. 1965;25(11):1876-1881.

37. Crittenden D, Tranum BL, Haut A. Pulmonary fibrosis after prolonged therapy with 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *Chest*. 1977;72(3):372-373.

38. Litam JP, Dail DH, Spitzer G, et al. Early pulmonary toxicity after administration of high-dose BCNU. *Cancer Treat Rep*. 1981;65(1-2):39-44.

39. Cohen RJ, Wiernik PH, Walker MD. Acute nonlymphocytic leukemia associated with nitrosourea chemotherapy: report of two cases. *Cancer Treat Rep*. 1976;60(9):1257-1261.

40. Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood*. 1985;65(6):1364-1372.

41. Oliverio VT. Pharmacology of the nitrosoureas: an overview. *Cancer Treat Rep*. 1976;60(6):703-707.

42. Grossman SA, Reinhard C, Colvin OM, et al. The intracerebral distribution of BCNU delivered by surgically implanted biodegradable polymers. *J. Neurosurg*. 1992;76(4):640-647.

43. Domb AJ, Rock M, Perkin C, et al. Excretion of a radiolabelled anticancer biodegradable polymeric implant from the rabbit brain. *Biomaterials*. 1995;16(14):1069-1072.

44. Wu MP, Tamada JA, Brem H, Langer R. In vivo versus in vitro degradation of controlled release polymers for intracranial surgical therapy. *J. Biomed. Mater. Res*. 1994;28(3):387-395.

45. Dang W, Daviau T, Brem H. Morphological characterization of polyanhydride biodegradable implant gliadel during in vitro and in vivo erosion using scanning electron microscopy. *Pharm. Res*. 1996;13(5):683-691.

46. Mirimanoff R, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol*. 2006;24(16):2563-2569.

47. Attenello FJ, Mukherjee D, Datoo G, et al. Use of Gliadel (BCNU) wafer in the surgical treatment of malignant glioma: a 10-year institutional experience. *Ann. Surg. Oncol*. 2008;15(10):2887-2893.

48. McGirt MJ, Villavicencio AT, Bulsara KR, Friedman HS, Friedman AH. Management of tumor bed cysts after chemotherapeutic wafer implantation. Report of four cases. *J. Neurosurg*. 2002;96(5):941-945.

49. Bock HC, Puchner MJA, Lohmann F, et al. First-line treatment of malignant glioma with carmustine implants followed by concomitant radiochemotherapy: a multicenter experience. *Neurosurg Rev*. 2010;33(4):441-449.

50. Subach BR, Witham TF, Kondziolka D, et al. Morbidity and survival after 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea wafer implantation for recurrent glioblastoma: a retrospective case-matched cohort series. *Neurosurgery*. 1999;45(1):17-22; discussion 22-23.

51. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet*. 1995;345(8956):1008-1012.

52. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery*. 1997;41(1):44-48; discussion 48-49.

53. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant

glioma. *Neuro-oncology*. 2003;5(2):79-88.

54. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(3):269-275; discussion 275.

55. Brem H, Tamargo RJ, Olivi A, et al. Biodegradable polymers for controlled delivery of chemotherapy with and without radiation therapy in the monkey brain. *J. Neurosurg*. 1994;80(2):283-290.

56. Yang MB, Tamargo RJ, Brem H. Controlled delivery of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea from ethylene-vinyl acetate copolymer. *Cancer Res*. 1989;49(18):5103-5107.

57. Tamargo RJ, Myseros JS, Epstein JI, et al. Interstitial chemotherapy of the 9L gliosarcoma: controlled release polymers for drug delivery in the brain. *Cancer Res*. 1993;53(2):329-333.

58. Hart MG, Grant R, Garside R, et al. Chemotherapeutic wafers for High Grade Glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD007294.

59. McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J. Neurosurg*. 2009;110(3):583-588.

60. Affronti ML, Heery CR, Herndon JE, et al. Overall survival of newly diagnosed glioblastoma patients receiving carmustine wafers followed by radiation and concurrent temozolomide plus rotational multiagent chemotherapy. *Cancer*. 2009;115(15):3501-3511.

61. Curran WJ, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J. Natl. Cancer Inst*. 1993;85(9):704-710.

62. Wellek S, Ziegler A. Cochran-Armitage Test versus Logistic Regression in the Analysis of Genetic Association Studies. *Hum Hered*. 2012;73(1):14-17.

63. Giese A, Kucinski T, Knopp U, et al. Pattern of recurrence following local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) implants in patients with glioblastoma. *J. Neurooncol*. 2004;66(3):351-360.

64. Menei P, Metellus P, Parot-Schinkel E, et al. Biodegradable carmustine wafers (Gliadel) alone or in combination with chemoradiotherapy: the French experience. *Ann. Surg. Oncol*. 2010;17(7):1740-1746.

65. Noël G, Schott R, Froelich S, et al. Retrospective comparison of chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, with or without prior gliadel implantation (carmustine) after initial surgery in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2012;82(2):749-755.

66. Weber EL, Goebel EA. Cerebral edema associated with Gliadel wafers: two case studies. *Neuro-oncology*. 2005;7(1):84-89.

67. Dörner L, Ulmer S, Rohr A, Mehdorn HM, Nabavi A. Space-occupying cyst development in the resection cavity of malignant gliomas following Gliadel® implantation--incidence, therapeutic strategies, and outcome. *J Clin Neurosci*. 2011;18(3):347-351.

68. Smith MM, Thompson JE, Castillo M, et al. MR of recurrent high-grade astrocytomas after intralesional immunotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(6):1065-1071.

69. Gallego JM, Barcia JA, Barcia-Mariño C. Fatal outcome related to carmustine implants in glioblastoma multiforme. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(3):261-265; discussion 265.

70. Puppa AD, Rossetto M, Ciccarino P, et al. Carmustine wafer implantation when surgical cavity is communicating with cerebral ventricles: technical considerations on a clinical series. *World Neurosurg*. 2011;76(1-2):156-159; discussion 67-68.

71. Blomstedt GC. Craniotomy infections. *Neurosurg. Clin. N. Am*. 1992;3(2):375-385.

72. Brown EM. Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery. *J. Antimicrob. Chemother*. 1993;31 Suppl B:49-63.

73. McGovern PC, Lautenbach E, Brennan PJ, Lustig RA, Fishman NO. Risk factors for postcraniotomy surgical site infection after 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (Gliadel) wafer placement. *Clin. Infect. Dis*. 2003;36(6):759-765.

74. Muntasser H, Liaquat I, Barlow A, Whittle I. Gliadel wafers acting as a lattice for bacterial growth: a case illustration. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(10):2099-2100.

75. Limentani SA, Asher A, Heafner M, Kim JW, Fraser R. A phase I trial of surgery, Gliadel wafer implantation, and immediate postoperative carboplatin in combination with radiation therapy for primary anaplastic astrocytoma or glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol*. 2005;72(3):241-244.

76. Jain RK, Baxter LT. Mechanisms of heterogeneous distribution of monoclonal antibodies and other macromolecules in tumors: significance of elevated interstitial pressure. *Cancer Res*. 1988;48(24 Pt 1):7022-7032.

77. Boucher Y, Salehi H, Witwer B, Harsh GR, Jain RK. Interstitial fluid pressure in intracranial tumours in patients and in rodents. *Br. J. Cancer*. 1997;75(6):829-836.

78. Baxter LT, Jain RK. Transport of fluid and macromolecules in tumors. I. Role of interstitial pressure and convection. *Microvasc. Res*. 1989;37(1):77-104.

79. Gerlowski LE, Jain RK. Microvascular permeability of normal and neoplastic tissues. *Microvasc. Res*. 1986;31(3):288-305.

80. Blasberg RG, Patlak C, Fenstermacher JD. Intrathecal chemotherapy: brain tissue profiles after ventriculocisternal perfusion. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1975;195(1):73-83.

81. Wang CC, Li J, Teo CS, Lee T. The delivery of BCNU to brain tumors. *J Control Release*. 1999;61(1-2):21-41.

82. Oliverio VT. Pharmacology of the nitrosoureas: an overview. *Cancer Treat Rep*. 1976;60(6):703-707.

83. Bobo RH, Laske DW, Akbasak A, et al. Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 1994;91(6):2076-2080.

84. Morrison PF, Chen MY, Chadwick RS, Lonser RR, Oldfield EH. Focal delivery during direct infusion to brain: role of flow rate, catheter diameter, and tissue mechanics. *Am. J. Physiol*. 1999;277(4 Pt 2):R1218-1229.

85. Saito R, Bringas JR, McKnight TR, et al. Distribution of liposomes into brain and rat brain tumor models by convection-enhanced delivery monitored with magnetic resonance imaging. *Cancer Res*. 2004;64(7):2572-2579.

86. Saito R, Bringas JR, Panner A, et al. Convection-enhanced delivery of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand with systemic administration of temozolomide prolongs survival in an intracranial glioblastoma xenograft model. *Cancer Res*. 2004;64(19):6858-6862.

87. Chen MY, Lonser RR, Morrison PF, Governale LS, Oldfield EH. Variables affecting convection-enhanced delivery to the striatum: a systematic examination of rate of infusion, cannula size, infusate concentration, and tissue-cannula sealing time. *J. Neurosurg*. 1999;90(2):315-320.

88. Giese A, Westphal M. Glioma invasion in the central nervous system. *Neurosurgery*. 1996;39(2):235-250; discussion 250-252.

ANNEXES

CONCLUSION

Thèse soutenue par : Laurent SELEK

Titre : Evaluation monocentrique de l'implantation de pastilles de carmustine au sein dufoyer opératoire de glioblastomes. Revue de la littérature. Justification du développement de techniques d'infusion convective dans le traitement des gliomes.

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du dépôt de chimiothérapie, sous la forme de pastilles de carmustine au sein du foyer d'exérèse de glioblastomes, en termes de survie sans récidive et de survie globale.

Le principe de ce traitement est que, le glioblastome étant une pathologie infiltrante, une exérèse carcinologique n'est pas possible et que la récidive est systématique. Celle-ci survient en général au niveau des berges de l'exérèse où la concentration de cellules infiltrées est maximale. Le traitement complémentaire classique comprend une radio-chimiothérapie dont l'efficacité est limitée par la radiorésistance naturelle des cellules tumorales et la pénétration limitée de la chimiothérapie, du fait de la présence de la barrière hémato-encéphalique, nécessitant des doses importantes, exposants à des effets secondaires potentiellement graves. La mise en place d'un système de délivrance prolongée de chimiothérapie avait pour but, en augmentant la concentration locale et en minorant la concentration circulante, d'augmenter l'efficacité du traitement en diminuant les effets secondaires généraux.

La médiane de survie sans récidive de notre population composée de 46 patients est de 34 semaines et une survie globale médiane de 70 semaines. Ces résultats semblent encourageants mais ils concernent une population avec des facteurs pronostics positifs différents de ceux de la population globale des patients touchés par cette pathologie. Lorsque nous comparons nos données avec celles de groupes pronostics similaires nous n'obtenons pas de différences manifestes avec un traitement standard par radio-chimiothérapie classique de type Stupp sans chimiothérapie locale.

Au sein de notre série, les pastilles de carmustine n'ont pas permis d'obtenir l'efficacité escomptée en diminuant les récidives locales car la majorité des patients (30/33) ont récidivé au niveau des berges d'exérèse.

Une étude approfondie des données de la littérature nous a permis de mettre en évidence des biais majeurs dans la méthodologie des essais prospectifs sur l'efficacité de ce traitement qui, alliés à des conflits d'intérêts manifestes ne permettent pas de conclure à une efficacité du traitement, ce qui conforte notre analyse.

Nous n'avons pas eu à déplorer d'effets secondaires notables au sein de notre population, mais un nombre considérable d'auteurs décrivent des effets secondaires sévères locorégionaux : poussées d'œdème majeur, hydrocéphalie, infection. Une partie de ces complications sont évitables à notre

sens si les conditions d'utilisation sont respectées (pas d'implantation s'il existe un reliquat significatif ou une ouverture ventriculaire). Des effets secondaires systémiques sont relatés, principalement hématologiques potentialisés par le traitement par témozolomide.

Cette absence d'efficacité s'explique par les propriétés physico-chimiques du médicament, de la situation de mise en place comme l'absence de moteur convectif du fait de l'exérèse tumorale et de la capacité que possède la carmustine à traverser aisément la barrière hémato-encéphalique.

Cependant le concept d'une chimiothérapie locale reste à notre sens pertinent car il répond aux principales nécessités du traitement de ce type de pathologie : concentration interstitielle élevée au sein du parenchyme infiltré et concentration sérique faible qui est compatible avec une tumeur dont l'extension reste localisée à l'encéphale. Afin d'optimiser cette chimiothérapie locale, il nous semble primordial de travailler sur un mode de délivrance favorisant le transport convectif : l'infusion convective.

La mise en place de ce type de stratégie dans le cadre d'un essai clinique nécessite en préambule plusieurs mises au point préalables :

1) La mise au point d'un système d'injection implanté, permettant de délivrer à un débit de l'ordre du millilitre par heure. En effet, si l'on veut couvrir un volume suffisant pour atteindre l'ensemble des zones d'infiltrats, il faudra une injection se déroulant sur plusieurs jours, incompatible avec un système extériorisé.

2) Un modèle de gliome chez le gros animal, afin de tester la molécule d'intérêt avec le dispositif de délivrance embarqué, afin d'étudier l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique d'une administration intracérébrale inconnue jusqu'alors.

3) Définir clairement sur les examens d'imagerie ce qui relève de l'infiltrat tumoral et ce qui relève de l'œdème périlésionnel afin de planifier le nombre et la localisation des sites d'injection

4) Définir anatomiquement les « carrefours » stratégiques d'injection, afin de modéliser la diffusion de l'agent thérapeutique en fonction du trajet des fibres de substances blanches cibles et de définir un planning opératoire à priori.

Vu et permis d'imprimer

Grenoble le 28/8/2012

LE DOYEN

JP ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR François BERGER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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.