

UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO



FACULTÉ DE MÉDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2024 – 2025

N :/

TITRE

Analyse de l'autonomie des patients de 80 ans et plus atteints de glioblastome au Service de Neuro-Oncologie du CHU de la TIMONE de 2016 à 2024

MEMOIRE

Présenté et soutenu le 16/09/2026 devant la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie par :

Dr KOTIOUMBE Mahamadou

Pour l'obtention du Diplôme d'Études Spécialisées en Neurologie (DES)

Président : Pr Youssoufa M. MAÏGA, Professeur

Directeur : Dr Adama Seydou SISSOKO, Maitre de conférences

Co-Directeur : Dr Alexandre BERTUCCI, Neuro-Oncologue

Membre : Dr Thomas COULIBALY, Maitre de conférences

Dr Guida LANDOURÉ, Maitre de conférences

Dr Seybou HASSANE, Maitre de conférences

Dédicace

Je dédie ce travail :

À Allah, Seigneur des mondes, le Tout-Puissant, le Clément et le Très Miséricordieux pour m'avoir prêté longue vie, m'avoir donné la chance et le courage d'arriver à ce niveau.

« Qui a enseigné par la plume [le calame], a enseigné à l'homme ce qu'il ne savait pas... »

(Coran, Chapitre 96 : L'ADHERENCE, versets 4 et 5)

Puisse Allah l'Omniscient :

Éclairer mon chemin de sa lumière divine ;

Donner à mes yeux la lumière pour voir ceux qui ont besoin de soins ;

Donner à mon cœur la compassion et la compréhension ;

Donner à mes mains l'habileté et la tendresse ;

Donner à mes oreilles la patience d'écouter ;

Donner à mes lèvres les mots qui réconfortent ;

Donner à mon esprit le désir de partage ;

Me donner le courage d'accomplir ce travail ardu et faire en sorte que j'apporte un peu de joie dans la vie de ceux qui souffrent. Amine !

À son Prophète MOHAMED (paix et salut soit sur lui)

« Apprend du berceau jusqu'à la tombe », telle était une de tes paroles qui nous a donné le goût de l'apprentissage. Nous te témoignons notre respect et notre gratitude pour ce que tu as fait pour l'humanité.

À mes sœurs : Fadimata KOTIOUMBE (in memoriam) et Djeneba KOTIOUMBE (in memoriam) dite « Inassinssin ». Vous êtes parties si jeunes. Reposez en paix !

À mon grand : Ichiaka KOTIOUMBE (in memoriam), mon défenseur contre toutes les agressions physiques, tu es parti sitôt, me laissant finalement sans défense. Repose en paix !

À mes grands-parents : Abdoulaye KOTIOUMBE (in memoriam) et Djeneba KARAGODJO (in memoriam), vos contes du soir et les repas de secours me manquent tellement. Reposez en paix !

-À mes parents, frères et sœurs : mon socle, mon fondement et mon soutien de tous les instants.

A mon épouse Aïssata GANA, mon âme soeur, ainsi qu'à mes très chères filles Zeinabou et Fadimatou, pour leur amour, leur patience et leur soutien indéfectible

-À mes grands frères Yaya Kouetioumbè et Boureima Sorry Kotioumbé et familles

-À Soungoura Tangara et toute la famille à Lafiabougou, Bamako

-À tous les patients, particulièrement ceux atteints de glioblastome, qui luttent chaque jour contre cette maladie à travers le monde.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Olivier CHINOT pour m'avoir accepté et accueilli au sein du service de Neuro-Oncologie du CHU de la Timone.

Je souhaite également adresser mes sincères remerciements au Professeur Émeline TABOURET et au Docteur Alexandre BERTUCCI pour leur disponibilité, leurs précieux conseils et leur accompagnement constant. Leur expertise, leur écoute et leur exigence scientifique ont grandement contribué à la réalisation et à la qualité de ce mémoire.

Ma reconnaissance s'étend à Madame Céline BEQUET-BOUCARD pour son soutien, sa gentillesse et son aide tout au long de ce travail.

À toute l'équipe de Neuro-Oncologie de la Timone :

Pr Olivier CHINOT, Pr Émeline TABOURET, Dr Maryline BARRIÉ-ATTARIAN, Dr Gregorio PETRIRENA HERNANDEZ, Dr Vincent HALAY, Dr Laurence Felana SCHENONE, Dr Alexandre BERTUCCI et Dr Dora HERZI ATEB, j'adresse mes remerciements pour leur accueil, leur bienveillance et la richesse de nos échanges, qui ont rendu cette expérience scientifique et humaine particulièrement intéressante et formatrice.

À mes autres collègues internes : Maha BEN MILED, Kassim SAMASSI, Alessia CERVETTI, Boris JACQUEMARD et Alix GAY avec qui j'ai partagé de précieux moments d'apprentissage et d'assistance mutuelle, mais aussi de nombreux instants de joie et de convivialité.

Aux attachés de recherche : Céline BEQUET-BOUCARD, Didier AUTRAN et Léa LUCIANA. Je vous exprime ma sincère reconnaissance pour votre disponibilité ainsi que pour l'accueil qui m'a été réservé à chacune de mes arrivées dans votre bureau au siège du « Prévenu ».

Aux infirmières coordinatrices, Emmanuelle Dolley « général Dolley » et Sophie LEVILLAIN, je vous remercie pour votre collaboration.

À la psychologue : Pauline HANNEQUIN, pour ta présence constante auprès de nos patients chaque fois que nous avons fait appel à toi.

À l'Infirmière en Pratique Avancée : Angélique DONATI, pour les moments de collaboration et de complicité dans la prise en charge de patients.

Aux Secrétaires : Madame Bernadette MARCHAND, Hélène Juge BOULOGNE et Tiguidé TRAORE. Chères secrétaires, merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et pour l'accueil constant que vous m'avez réservé. Madame Bernadette, je n'oublierai jamais tes encouragements et tes compliments, en particulier lorsque tu me disais : « Mahamadou, tu es un chef ! »

À toutes les autres équipes paramédicales du Service de Neuro-oncologie ; je vous remercie pour votre collaboration et pour les moments conviviaux partagés.

Au Professeur Guida Landouré : je vous exprime ma profonde gratitude pour votre soutien constant et votre accompagnement précieux. Puisse Allah vous en récompenser pleinement et vous accorder la réussite dans vos projets scientifiques et sociétaux. J'ai particulièrement admiré votre humilité ainsi que la richesse de vos connaissances scientifiques et culturelles. Merci, cher Maître, de m'avoir initié à la recherche biomédicale. Veuillez agréer l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

Au Professeur Cheick Oumar Guinto : notre éminent maître et enseignant modèle, plus que des leçons de neurologie ce sont des leçons de la vie que vous nous avez prodiguées. Merci pour votre façon exceptionnelle de transmettre le savoir. Nous vous souhaitons une retraite paisible ! Que le Tout Puissant Allah vous maintienne en bonne santé et vous garantisse une longévité « Amin ».

Au Professeur Thomas Coulibaly : cher maître, je vous remercie pour tout l'enseignement reçu et pour le soutien multiforme dont j'ai bénéficié. J'ai profondément admiré votre leadership ainsi que l'immensité de vos connaissances scientifiques. Qu'Allah vous accorde une très longue vie dans la santé.

Au Professeur Youssoufa Mamoudou Maïga : cher maître, merci pour tout l'enseignement reçu, le soutien inestimable et pour tous les conseils que vous nous avez donnés dans la quête de notre amélioration. Puisse Allah vous aider à accomplir vos projets et vous prêter une longévité, une bonne santé pour que d'autres aussi bénéficient de vos enseignements.

À tous mes enseignants du primaire au DES de Neurologie : Je remercie chaleureusement toutes celles et ceux qui ont contribué, directement ou indirectement, à ma formation. Je leur

exprime toute ma reconnaissance et leur souhaite plein succès dans leurs projets quotidiens. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Au Docteur Abdoulaye YALCOUYÉ : je te remercie infiniment pour ton soutien constant et tes précieux conseils. Plus qu'un aîné, tu es pour moi un véritable modèle. Qu'Allah t'aide à réaliser tes projets quotidiens !

Aux Docteurs : Toumany COULIBALY, Zeinab KONE, Salimata DIALLO, Samba Ogomaly DJIMDE, Awa Coulibaly, Mariam Daou, Salimata DIARRA, Cheick AK. SAO, Mohamed Emile DEMBELE, Abdoulaye BOCOUM, Alassane Baneye MAIGA, Oumou TRAORE, Moussa ZIGUIMÉ, Aïssata TOURE, Ibrahim GUINDO, Moussa Aly SANGARE, Mariama TOURE « Ma cheffe », et Samuel E. Mefoung, pour ne citer que ceux-ci. Je remercie les uns pour leur encadrement constant et les autres pour leur sincère et indéfectible amitié.

À toute l'équipe de Neurologie du CHU POINT G et de Gabriel TOURE : pour m'avoir inspiré et donné l'amour de la Neurologie.

À toute l'équipe de Neurogénétique du Mali : Je vous remercie pour la collaboration et le soutien multiforme. Puisse Allah, le Tout-Puissant, faire avancer la recherche dans l'intérêt des patients.

À tous mes aînés et collègues du DES de Neurologie, avec qui j'ai partagé de précieux moments d'apprentissage, de joie et de convivialité, je vous adresse mes sincères remerciements.

Et à toutes les personnes dont l'appui, de près comme de loin, a rendu ce travail possible.

Hommage aux membres du jury

A notre Maître et Président : Professeur Youssoufa Mamoudou MAÏGA

- Neurologue et Neurobiologiste ;
- Titulaire d'un doctorat d'université (PhD) en Neurosciences et Médecine de Douleur de l'université de Nantes ;
- Titulaire d'un diplôme de pédagogie et de communication Médicale ;
- Professeur titulaire de Neurologie du CAMES (FMOS/USTTB) ;
- Praticien Hospitalier et Chef du service de Neurologie du CHU Gabriel TOURE ;
- Président de la Société Malienne de Neurologie ;
- Membre de la ligue Malienne de lutte contre l'épilepsie ;
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences (SNM)
- Membre de la société Africaine de Neurosciences (PAANS) ;
- Membre de l'académie des 1000 de la Ligue de Lutte contre l'épilepsie ;
- Formateur à l'académie Européenne de l'Épilepsie (EUREPA) ;
- Chevalier de l'Ordre National du Mali.

Cher maître, merci pour tous les enseignements reçus, votre soutien inestimable et conseils que vous nous avez prodigués dans la quête de notre amélioration scientifique. Vos qualités pédagogiques font de vous un enseignant respecté et respectable de tous. Puisse Allah vous aider à accomplir vos projets et vous prêter une longévité, une bonne santé.

A notre maitre et Directeur de mémoire : Professeur Adama Seydou SISSOKO

- Spécialiste en Neurologie et Neurophysiologie ;
- Maitre de Conférence à la FMOS/USTTB ;
- Praticien Hospitalier au CHU du Point G ;
- Membre de la ligue Malienne de lutte contre l'épilepsie ;
- Membre de la Société de Neurologie du Mali ;
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences.

Cher Maître, nous vous remercions pour tous les enseignement reçus, mais aussi pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail en dirigeant ce travail scientifique. Permettez-nous cher maître de vous adresser l'expression de nos sentiments les plus distingués et nos plus hautes considérations. Puisse Allah vous aider à accomplir vos projets et vous prêter une longévité et une bonne santé.

A notre Maître et Juge : Professeur Thomas COULIBALY

- Spécialiste en Neurologie ;
- Titulaire d'un Certificat en Neurosciences et en Neuro-Oncologie ;
- Maître de Conférence à la FMOS/USTTB ;
- Praticien Hospitalier et Chef du Service de Neurologie du CHU du Point G ;
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences ;
- Membre de la ligue Malienne de lutte contre l'épilepsie ;
- Membre de la Société de Neurologie du Mali ;
- Membre de la Société Malienne de génétique humaine ;
- Membre et représentant Sub-Saharien de l'association des Neuro-Oncologues à Expression Française (ANOCEF).

Cher maître, merci pour tout l'enseignement reçu ainsi que pour vos précieux conseils et soutien multiforme dont nous bénéficions. Nous admirons profondément votre leadership mais également l'immensité de vos connaissances scientifiques. Puisse Allah vous aider à accomplir vos projets et vous prêter une longévité, pleine de santé. Cher maître, veuillez croire, en notre profonde gratitude.

A notre Maitre et Juge : Professeur Guida LANDOURÉ

- Spécialiste en Neurogénétique (MD, PhD) ;
- Praticien Hospitalier au CHU du Point “G”;
- Maître conférences à la FMOS/USTTB ;
- Investigateur principal de l’étude sur les pathologies neurologiques héréditaires au Mali ;
- Investigateur principal de l’étude sur la génétique des épilepsies (GENEP-Mali)
- Secrétaire général de la Société Malienne de Génétique Humaine ;
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences ;
- Membre de la Société Africaine de Génétique Humaine (afSHG) ;
- Membre de la Société Américaine de Génétique Humaine (ASHG) ;
- Membre de la société du nerf périphérique (PNS);
- Membre de la société Malienne de Neurologie (SMN) ;
- Membre de la ligue Malienne de lutte contre l’épilepsie ;
- Membre de Undiagnosed Diseases Network (UDN) ;
- Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa (H3Africa).

Cher maitre, votre passion pour la recherche, pour la neurologie et tout simplement pour la neuro-génétique font de vous un chercheur modèle. Votre modestie, votre attachement à la recherche scientifique et la transmission de vos connaissances ont construit autour de vous l’estime et l’admiration de tous. Qu’Allah puisse vous aider à accomplir vos projets et vous prêter une très longue vie, pleine de santé. Cher maître, veuillez trouver ici l’expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge : Professeur Seybou Hassane DIALLO

- Neurologue et praticien hospitalier au CHU Gabriel TOURE,
- Maître de Conférences, Agrégé à la FMOS/USTTB :
- Titulaire d'un DIU de Céphalées et de Migraine ;
- Titulaire d'un DIU de Neurophysiologie Clinique ;
- Membre de la ligue Malienne de lutte contre l'épilepsie ;
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences (SMN) ;
- Secrétaire général de la Société Malienne de Neurologie ;
- Chevalier de l'Ordre National du Mali.

Cher maître, merci pour tous les enseignement reçus. Nous vous remercions également de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail en acceptant de siéger dans ce jury. Votre simplicité, votre dynamisme et votre rigueur scientifique forcent notre admiration. Nous avons été émerveillés par vos connaissances scientifiques. Qu'Allah puisse vous aider à accomplir vos projets et vous prêter une très longue vie, pleine de santé.

Liste des abréviations

APHM : Assistance Publique des Hopitaux Hôpitaux de Marseille

CAR-T : Chimeric antigenic receptor lymphocyte T

CDKN2A/B : Cycline-Dépendent Kinase Inhibitor 2A/B

CHU : Centre Hospitalier Universitairehospitalier universitaire

CT : Chimiothérapie

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EMSP : Equipe Équipe mobile de soins palliatifs

GBM : Glioblastome

Gy : Gray

IDE : Infirmier (e) Diplômé (e) d'EtatInfirmier(e) Diplômé(e) d'État

IDH : Isocitrate déshydrogénase

IK : Indice de Karnofsky

IRM : Imagerie par résonance résonance magnétique

MGMT : O⁶-méthylguanine-DNA méthyltransférase

MS-PCR : Méthylation spécifique-polymérase chaine réaction

OMS : Organisation mondiale de la santesanté

PCR : Polymérase chaine réaction

RCT : radio-chimiothérapie

RT : Radiothérapie

SG : Survie globale

SNC : Système nerveux central

SP : Soin palliatif

TERT : Telomerase Reverse Transcriptase

TMZ : Temozolomide

TTF : Tumor Treating Fields

Tableau des figures

Figure 1 : Différents lobes du cerveau (https://tila.im/~al/recueil/neuro/2-Anatomie/)	25
Figure 2 : Schéma illustrant le mécanisme d'action de l'enzyme MGMT et du temozolomide (TMZ) au niveau cellulaire (d'après Quillien, et al. 2011) [47].	28
Figure 3 : Algorithme décisionnel de prise en charge d'un GBM nouvellement diagnostiqué[58].	38
Figure 4 : Graphique illustrant la proportion d'aidants et le taux d'institutionnalisation au cours du suivi.....	48
Figure 5 : Aspects radiologiques de glioblastome chez deux patients.....	49
Figure 6 : Évolution de la trajectoire de l'IK dans la population globale.....	34
Figure 7 : Évolution de l'IK initial et au cours du suivi (<70 et >70)	36
Figure 8 : proportion des aidants et taux d'institutionnalisation, selon la dichotomisation de l'IK.....	36
Figure 9 : Survie globale selon l'IK.....	37
Figure 10 : Graphique de survie globale et selon le statut <i>MGMT</i>	38
Figure 11 : Corrélation entre la durée d'autonomie et survie globale	39
Figure 12 : Diagramme montrant l'évolution individuelle des patients : autonomie, évènement de progression et décès.	40
Figure 13 : Complications thérapeutiques	41

Table des tableaux

Table 1 : Caractéristiques socio-démographique, clinique et radiologique des patients	50
Table 2 : Récapitulatif des profils moléculaires et thérapeutiques	33

SOMMAIRE

Dédicace.....	1
Remerciements.....	2
<i>Hommage aux membres du jury</i>	<i>5</i>
Liste des abréviations.....	10
Tableau des figures.....	11
Table des tableaux.....	11
1 Introduction :	15
2 Objectifs :.....	18
2.1 Objectif général :.....	18
2.2 Objectifs spécifiques :	18
3 Généralités.....	20
3.1 Définition :	20
3.2 Intérêt :.....	20
3.2.1 Épidémiologique :	20
3.2.2 Clinique :.....	21
3.2.3 Diagnostique :	21
3.2.4 Pronostique :.....	21
3.2.5 Thérapeutique :.....	21
3.3 Facteurs de risque :	22
3.4 Rappels	23
3.4.1 Historique :.....	23
3.4.2 Anatomique	23
□ Le pyroséquençage.....	29
3.5 Diagnostic.....	31
3.5.1 Signes cliniques.....	31
3.5.2 Signes paracliniques.....	32
3.6 Prise en charge.....	35
3.6.1 Chirurgie	35
3.6.2 Traitements oncologiques spécifiques	36
3.6.3 Perspective thérapeutique.....	41
4 Méthodologie :.....	45
4.1 Type lieu et période d'étude :.....	45
4.2 Critères d'inclusion :.....	45
4.3 Critères de non-inclusion :	45
4.4 Variables recueillies :	45
4.5 Analyse statistique :	46
4.6 Considérations Éthiques :.....	46
5 Résultats :	48
5.1 Profils socio-démographiques	48

5.2	Profils cliniques	48
5.3	Caractéristiques de l'imagerie cérébrale	49
5.4	Caractéristiques histologiques et moléculaires.....	32
5.5	Traitement.....	32
5.6	Autonomie	34
5.6.1	Évolution de l'IK dans la population globale	34
5.6.2	Évolution de l'IK selon la dichotomie < 70 vs ≥ 70	35
5.7	Survie.....	37
5.7.1	Survie globale selon l'IK	37
5.7.2	Survie globale et statut <i>MGMT</i>	38
5.7.3	Durée d'autonomie et survie globale	39
5.7.4	Trajectoires IK et prise en charge	39
5.7.5	Facteur pronostique et maintien d'autonomie.....	40
5.7.6	Toxicité liée au traitement.....	41
6	<i>Discussion et commentaire</i>.....	43
6.1.1	Profils socio-démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques	43
6.1.2	Évaluation onco-gériatrique	43
6.1.3	Autonomie et survie globale	44
	Toxicité.....	45
6.1.4	Limites.....	45
7	<i>Conclusion :</i>	45
8	<i>Recommandations</i>.....	46
9	<i>Références</i>	47
	Résumé	53

Introduction

1 Introduction :

Le glioblastome (GBM) *IDH*-non muté (gliome grade 4 selon la classification d'OMS 2021) est la tumeur primitive du système nerveux central, la plus fréquente et la plus agressive avec un pronostic défavorable chez l'adulte [1,2]. La survie des patients âgés atteints de GBM est plus faible comparée aux patients plus jeunes, avec une médiane de survie en général inférieure à 6 mois [3]. Le GBM représente 14,5 % de toutes les tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) et plus de 60 % des tumeurs cérébrales chez l'adulte, avec un taux d'incidence annuel ajusté à l'âge de 3,23 pour 100 000 habitants [3,4]. Parmi les facteurs pronostiques connus, l'âge demeure de loin le plus important [3]. Le sex-ratio est en faveur des hommes, oscillant généralement entre 1,5 et 1,8/1 [5,6]. La manifestation clinique des GBM n'est pas spécifique et inclut des signes tels que des céphalées, l'apparition subaiguë d'un déficit neurologique d'origine centrale, une première crise d'épilepsie, ou encore des troubles comportementaux et/ou cognitifs récents. Même frustes, ces signes doivent inciter à la réalisation d'imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique, l'examen de référence. Sur le plan de la localisation des lésions, les lobes frontaux et temporaux sont les plus souvent atteints, toutefois d'autres lobes peuvent être touchés voire de localisations sous-tentorielles sont également observées [7]. La confirmation du diagnostic s'appuie sur des arguments histologiques et l'analyse moléculaire.

Le traitement standard actuel, après résection chirurgicale ou biopsie, repose sur une radiochimiothérapie (RCT) concomitante suivie d'une chimiothérapie (CT) adjuvante par témozolomide (TMZ) [8]. Plusieurs protocoles ont été développés [9,10]. Classiquement, chez le sujet jeune nouvellement diagnostiqué ayant une autonomie réservée le protocole STUPP est la référence [9]. Cependant, chez les patients âgés, cette prise en charge doit être individualisée et réajustée en tenant compte de l'autonomie du patient, du statut moléculaire et fragilités associées [11].

Chez les patients octogénaires et plus, la prise en charge du GBM reste un enjeu médical et éthique, car les options thérapeutiques doivent concilier espérance de vie, qualité de vie, tolérance aux traitements mais aussi la décision de ces derniers et/ou celle de leur famille. Dans ce contexte, la méthylation du promoteur du gène *MGMT* (O⁶-méthylguanine-DNA méthyltransférase) s'impose comme un biomarqueur pertinent, prédictif de la sensibilité du TMZ, démontrée par de nombreuses études scientifiques [11]. Les grands essais cliniques notamment NOA-08, Nordic et CE.8 dédiés à des personnes âgées ont confirmé l'effet

bénéfique du TMZ observé chez les patients ayant une méthylation du promoteur *MGMT*, alors que ceux ne présentant pas cette méthylation tirent bénéfice de la radiothérapie (RT) seule [10,12,13]. Ceux-ci ont profondément changé l'arbre décisionnel en onco-gériatrie.

Toutefois, la plupart de ces essais cliniques incluent des patients de plus 65 ou 70 ans, très rarement la cohorte des patients 80 ans et au-delà, qui sont sous-représentés, limitant ainsi la transposabilité des résultats à cette tranche d'âge [11,14,15]. En plus, la majorité des travaux chez les patients de plus de 80 ans ont été menée sur l'évaluation de la survie sans progression ou encore l'évaluation onco-gériatrique laissant de côté l'évaluation de l'autonomie fonctionnelle [16–19]. D'une part, celle-ci est un facteur clé à prendre en compte dans la prise de décision visant la prise en charge surtout dans la population gériatrique nouvellement diagnostiqué du GBM [20]. D'autre part, la méthylation du promoteur *MGMT* conditionne la sensibilité à la CT par TMZ [11]. Dans cette tranche d'âge, la relation entre l'autonomie fonctionnelle, la survie globale et le statut de la méthylation demeure peu documentée en France. C'est pourquoi, nous avons entrepris ce travail afin d'analyser le pronostic fonctionnel de ces patients respectivement à l'annonce du diagnostic et au cours du suivi.

Objectifs

2 Objectifs :

2.1 Objectif général :

- Étudier l'autonomie des patients âgés de 80 ans et plus atteints de glioblastome pris en charge au sein du service de Neuro-Oncologie du CHU de la Timone entre 2016 et 2024.

2.2 Objectifs spécifiques :

- Déterminer la proportion de patients âgés de 80 ans et plus présentant une méthylation du gène *MGMT*.
- Déterminer la proportion de patients âgés de 80 ans et plus ne présentant pas de méthylation du gène *MGMT*.
- Décrire l'évolution de l'autonomie fonctionnelle de ces patients au moment du diagnostic, puis à 3 mois, 6 mois et 12 mois.
- Évaluer la survie globale dans cette population de patients.
- Déterminer des facteurs pronostiques plus spécifiques chez les patients de 80 ans et plus.

Généralités

3 Généralités

3.1 Définition :

Le glioblastome est une tumeur cérébrale primitive maligne de grade 4, infiltrant le parenchyme cérébral, défini comme un gliome diffus astrocytaire *IDH*-wildtype (non-muté) chez l'adulte selon la classification de l'OMS 2021 [2]. Les critères actuels de définition du glioblastome reposent sur au moins une des caractéristiques histologiques ou moléculaires suivantes :

- présence de nécrose ;
- présence d'une prolifération endothéliocapillaire (microvascularisation) ;
- mutation du promoteur du gène *TERT* ;
- perte du chromosome 10 associée à un gain du chromosome 7 ;
- amplification du gène *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*).

3.2 Intérêt :

L'étude de GBM revêt de multiples intérêts : épidémiologique, clinique, diagnostique, pronostique et thérapeutique.

3.2.1 Épidémiologique :

Le GBM est une maladie globalement rare mais représente plus de 60% des tumeurs cérébrales primitives malignes chez l'adulte [4]. Son incidence est variable selon les études et les régions géographiques. Elle est de 3,2 / 100 000 cas aux États-Unis et 4,6 / 100 000 en Angleterre [21,22]. En France, cette incidence varie entre 3 à 5 cas / 100 000 habitants [2]. En Afrique, les données épidémiologiques sont rares en raison de la faiblesse des registres et d'accès limités aux moyens de diagnostic. Néanmoins, selon le registre des cancers de la région du Grand Casablanca au Maroc, l'incidence des tumeurs du SNC est estimée à 21 cas sur 100 000 habitants, dont environ 40% sont des glioblastomes [23]. L'âge, le sexe et la race/ethnie influencent le taux d'incidence qui augmente de manière exponentielle au-delà de 40 ans, avec un âge moyen de diagnostic de 65 ans et un pic entre 75 et 84 ans de 15,30 pour 100 000 habitants, en lien avec le vieillissement de la population et des outils diagnostiques de plus en plus performants [3].

3.2.2 Clinique :

Sur le plan clinique, le GBM se manifeste par divers signes en fonction de la localisation de la lésion tumorale et ces signes ne sont pas spécifiques [24].

3.2.3 Diagnostique :

Le diagnostic repose sur des arguments cliniques et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique. Cependant, le diagnostic de certitude repose sur l'analyse histologique et moléculaire après la résection chirurgicale ou la biopsie [25].

3.2.4 Pronostique :

Malgré les avancées thérapeutiques majeures, le pronostic des GBM reste sombre. Toutes les tranches d'âge confondues, la survie médiane oscille entre 12 et 15 mois, tandis que la survie à cinq ans reste limitée à 7 % [26,27]. Chez les patients de 80 ans et plus, elle excède rarement six mois.

Des études antérieures ont identifié des facteurs pronostiques majeurs incluant:

- L'âge du patient (jeune âge = meilleur pronostic),
- Le statut fonctionnel pré-thérapeutique,
- L'étendue de la résection chirurgicale,
- Le profil moléculaire (méthylation du promoteur *MGMT* entraîne une sensibilité à la chimiothérapie par le TMZ).

3.2.5 Thérapeutique :

Le traitement du GBM repose sur une prise en charge multidisciplinaire associant : une chirurgie maximale sûre, une RT et une CT par TMZ, introduite par Stupp et al. 2005, qui reste le standard thérapeutique chez le sujet jeune [9]. Cependant, la résistance au traitement et la récurrence précoce demeurent les principaux obstacles. Les recherches actuelles s'orientent vers des approches innovantes telles que :

- Les thérapies ciblées : inhibiteurs d'*EGFR*, *PI3K*, *mTOR*,
 - Les thérapies géniques,
 - L'immunothérapie (anticorps monoclonaux, cellules CAR-T, vaccins tumoraux).
- Ainsi, l'intérêt thérapeutique de l'étude du GBM réside dans le développement de

stratégies personnalisées et l'identification de biomarqueurs prédictifs permettant d'adapter les traitements à chaque profil moléculaire [28].

3.3 Facteurs de risque :

Le GBM est la tumeur primitive du SNC la plus fréquente chez l'adulte avec un pronostic péjoratif. Le mécanisme moléculaire des GBM demeure complexe et insuffisamment élucidé. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés mais également des facteurs protecteurs potentiels.

Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque de survenue d'un GBM, et identifiés comme tels, sont l'appartenance ethnique, l'âge, le sexe, l'existence d'un syndrome de prédisposition génétique, certains polymorphismes génétiques, et les radiations ioniques (survivant des bombes atomiques, radiothérapie encéphalique) [5]. Les personnes d'origines caucasiennes sont décrites plus atteintes que celles d'origines africaines ou asiatiques [29,30]. L'âge, le sexe et la race/ethnie influencent le taux d'incidence qui augmente de manière exponentielle au-delà de 40 ans, avec un âge moyen de diagnostic de 65 ans et un pic entre 75 et 84 ans de 15,30 pour 100 000 habitants, en lien avec le vieillissement de la population et des outils diagnostiques de plus en plus performants [3]. Le sex-ratio est en faveur des hommes, variant habituellement entre 1,5 et 1,8/1 [5,6]. Environ cinq pour cent (5 %) des GBM ont une histoire familiale [31]. Un syndrome génétique est identifié dans 1% des cas, notamment le syndrome de Li-Fraumeni, de Turcot, de la neurofibromatose de type 1 ou 2 ou la sclérose tubéreuse de Bourneville [32,33].

Au-delà de ces facteurs de risque, certains éléments en revanche semblent avoir des effets protecteurs. Notamment, les terrains auto-immuns, les maladies auto-immunes, la consommation d'antioxydants, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et de traitements hormonaux substitutifs et des infections par certains virus sont des facteurs susceptibles de diminuer le risque de survenue d'un GBM [5,34,35]. De nombreux travaux scientifiques ont été menés afin d'identifier d'autres facteurs tels que l'exposition aux champs électromagnétiques, notamment ceux générés par les téléphones portables, les pesticides, ainsi que d'autres facteurs impliqués dans la survenue des tumeurs cérébrales y compris les gliomes [36–38]. Les résultats sont, actuellement, discordants ou non confirmés [39,40].

3.4 Rappels

3.4.1 Historique :

La première description reconnue du GBM date de 1926 par Percival Bailey et Harvey Cushing dans des hôpitaux Johns Hopkins et Peter Bent Brigham, qui ont distingué cette entité par son comportement agressif et son hétérogénéité morphologique [41]. Depuis la première classification de l'OMS en 1979, la compréhension et les critères nosologiques de définition des gliomes notamment du GBM ont connu une évolution majeure. La classification de 1979, proposée par Zülch, reposait exclusivement sur des critères histologiques, le GBM y étant décrit comme une tumeur astrocytaire de grade IV, caractérisée par une cellularité marquée, un pléomorphisme, des mitoses nombreuses et une nécrose [42]. La version de 1993, dirigée par Kleihues et collaborateurs, a introduit une gradation standardisée en quatre niveaux (I à IV) et reconnu distinctement les astrocytomes, les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes mixtes. Le GBM restait défini comme l'astrocytome de grade IV, avec une distinction entre les formes primaires et secondaires [43,44]. En 2007, Louis et ses collaborateurs ont publié la quatrième édition de la classification, intégrant l'immunohistochimie et décrivant plusieurs variants de GBM tels que le gliosarcome ou le glioblastome à cellules géantes. L'approche demeurerait essentiellement morphologique [45]. Une avancée majeure est survenue en 2016, avec la révision de la quatrième édition. Pour la première fois, l'OMS a intégré des données moléculaires au diagnostic, introduisant les statuts *IDH*-mutant et *IDH*-wildtype, la co-délétion 1p/19q et la méthylation du promoteur *MGMT*. Le terme « multiforme » a été abandonné et les glioblastomes ont été divisés en deux entités principales : *IDH*-wildtype (forme de novo) et *IDH*-mutant (forme secondaire) [46]. La classification actuelle (OMS 2021) marque un tournant décisif : les gliomes sont désormais classés sur une base histo-moléculaire intégrée, et le terme de « glioblastome » est réservé exclusivement aux tumeurs *IDH*-wildtype de grade 4. Les astrocytomes *IDH*-mutants de grade 4, bien que morphologiquement similaires, constituent désormais une entité distincte. Des biomarqueurs génétiques comme l'amplification d'*EGFR*, la mutation du promoteur *TERT* et le profil chromosomique +7/-10 sont intégrés au diagnostic du GBM [2].

3.4.2 Anatomique

3.4.2.1 *Système nerveux central*

Le SNC est l'organe le mieux organisé mais aussi le plus complexe chez l'homme. Il comprend l'encéphale et la moelle épinière. Il est contenu dans les structures osseuses

protectrices (crâne et canal rachidien) et enveloppé par les méninges (dure-mère, arachnoïde, pie-mère). Le liquide céphalo-rachidien (LCR) joue un rôle de protection mécanique et participe à l'homéostasie du milieu neuronal.

3.4.2.1.1 Organisation anatomique

L'encéphale, elle-même, comprend le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet. Le cerveau est organisé en lobes qui sont au nombre de 6, notamment les lobes frontaux, occipitaux, temporaux, pariétaux, insulaires et limbiques. Le cortex cérébral présente 5 sillons primaires qui délimitent les 6 lobes du cerveau (**Figure 1**) :

- **Le lobe pariétal** recouvert par l'os pariétal est limité en avant par le sillon central, sur la face latérale en bas par le sillon latéral, en arrière la limite est floue ; sur la face médiale en arrière par le sillon pariéto-occipital, en avant par une partie du sillon cingulaire.
- **Le lobe frontal** est le plus gros lobe, situé sous l'os frontal. Limité en arrière par le sillon central, en bas et en dehors par le sillon latéral, en bas et en dedans par le sillon cingulaire, se place en avant du lobe pariétal.
- **Le lobe temporal** se situe au-dessous du lobe pariétal et du lobe frontal. Il est limité en haut par le sillon latéral et ne possède pas de limite nette postérieure ni en latéral ni en médial.
- **Le lobe occipital** est situé au pôle postérieur de l'hémisphère en arrière, sans limite nette avec le lobe temporal. Le sillon pariéto-occipital sépare les lobes pariétal et occipital sur la face médiale. Il contient le sillon calcarin qui n'est pas une frontière entre 2 lobes différents.
- **Le lobe limbique** comprend le gyrus cingulaire, situé au-dessus du corps calleux et au-dessous du sillon cingulaire, et l'hippocampe, localisé dans la région médiale du lobe temporal.
- **Le lobe de l'insula** est visible en écartant les deux berges du sillon latéral : les opercules du lobe frontal, pariétal et temporal recouvrent le lobe de l'insula.

Le tronc cérébral fait relais entre cerveau et moelle, contient les noyaux des nerfs crâniens. Le cervelet est impliqué dans la coordination motrice et l'équilibre.

La moelle épinière est un centre de transmission entre le cerveau et le corps, intégrant certains réflexes.

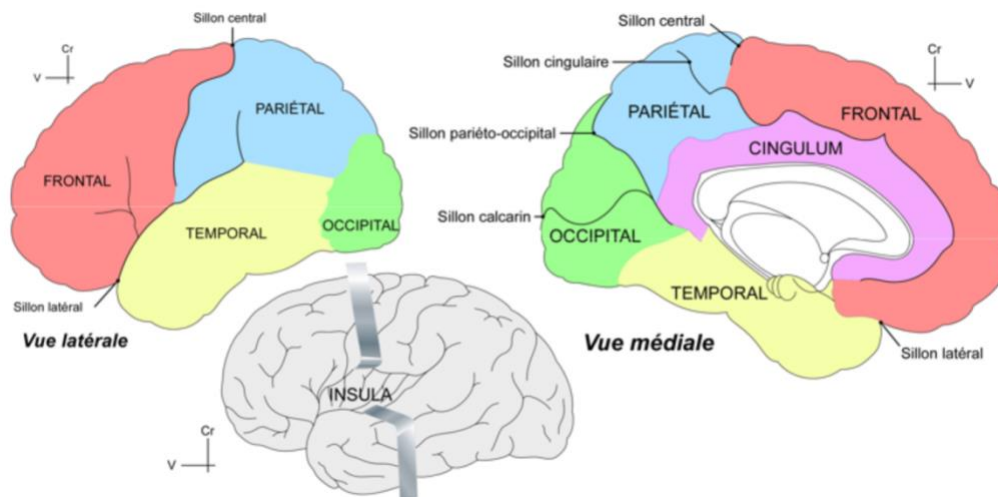


Figure 1 : Différents lobes du cerveau (<https://tila.im/~al/recueil/neuro/2-Anatomie/>)

3.4.2.1.2 Organisation fonctionnelle

Le SNC est organisé en substance grise et blanche. Il est le siège de l'intégration des informations sensorielles ; de la programmation motrice ; des fonctions supérieures (langage, mémoire, praxies, gnosies, fonctions exécutives, attention).

3.4.2.1.3 Organisation histologique du tissu cérébral

Le tissu cérébral présente une organisation histologique complexe et hautement spécialisée, composée de différents types cellulaires assurant le fonctionnement harmonieux du SNC. Ceux-ci sont associés à un réseau vasculaire dense permettant les échanges métaboliques nécessaires à l'activité neuronale.

3.4.2.1.3.1 Cellules du tissu cérébral

Le tissu cérébral comprend deux grandes catégories cellulaires : les **neurones** et les **cellules gliales**.

- **Les neurones**

Ils constituent les unités fonctionnelles du SNC et assurent la transmission de l'influx nerveux grâce à leurs prolongements : les dendrites, qui reçoivent les signaux, et l'axone, qui les transmet à d'autres cellules. Chaque neurone communique avec d'autres par l'intermédiaire des synapses, permettant une intégration rapide et coordonnée des informations sensorielles, motrices et cognitives. Les neurones sont également entourés de cellules de soutien gliales, indispensables à leur survie et à leur bon fonctionnement.

- **Les cellules gliales**

Les cellules gliales, ou névroglie, représentent près de 50 % du volume du cerveau et jouent un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie cérébrale. On distingue principalement quatre types de cellules gliales :

Les astrocytes : Ce sont les cellules gliales les plus abondantes. Elles assurent un rôle structural et métabolique, participant à la régulation du microenvironnement neuronal et au recyclage des neurotransmetteurs. Ils forment un élément essentiel de la barrière hémato-encéphalique (BHE), en contrôlant les échanges entre le sang et le tissu cérébral.

Leur capacité de prolifération et de réaction aux lésions explique leur implication dans l'origine des gliomes, notamment du glioblastome.

Les oligodendrocytes : Ils sont responsables de la myélinisation des axones dans le SNC, permettant une conduction rapide et efficace de l'influx nerveux. Chaque oligodendrocyte peut myéliniser plusieurs axones à la fois.

Les cellules microgliales : Dérivées de la lignée myéloïde, ce sont les cellules immunitaires résidentes du cerveau. Elles assurent la phagocytose des débris cellulaires et la réponse inflammatoire locale. Leur activation est fréquente dans les contextes pathologiques, y compris dans les tumeurs cérébrales, où elles participent au microenvironnement tumoral.

Les cellules épendymaires : Elles tapissent la paroi des ventricules cérébraux et participent à la sécrétion et à la circulation du liquide céphalo-rachidien (LCR).

3.4.2.1.4 Le réseau vasculaire cérébral

Le tissu cérébral est fortement vascularisé. Les capillaires cérébraux, entourés d'astrocytes et de péricytes, constituent la barrière hémato-encéphalique, structure clé assurant la protection du parenchyme cérébral contre les substances toxiques circulantes.

Dans le GBM, cette barrière est souvent altérée, favorisant l'angiogenèse tumorale intense et la perméabilité vasculaire anormale, deux caractéristiques histologiques majeures de la tumeur.

3.4.2.1.5 Aspects histologiques

Histologiquement, elle se caractérise par une forte cellularité, un pléomorphisme marqué des noyaux, des mitoses nombreuses, une prolifération microvasculaire et des zones de nécrose [2].

3.4.2.1.6 Aspects moléculaires

Parmi les biomarqueurs les plus étudiés, on retient : la mutation de l'enzyme isocitrate-déshydrogénase (*IDH1/2*), la méthylation du promoteur du gène *MGMT*,

l'amplification du gène *EGFR* ou de sa variante *EGFRvIII*, la mutation du promoteur de la télomérase (TERTp) ainsi que la perte combinée du chromosome 10 et le gain du chromosome 7 (+7/-10).

A) Gène *IDH*

La présence ou l'absence de mutation des gènes isocitrate déshydrogénase de type 1 ou 2 (*IDH1* et *IDH2*) est aujourd'hui l'un des éléments sine qua non requis pour l'établissement du diagnostic de gliome notamment le GBM [47].

La mutation du gène *IDH* (qui code l'enzyme déshydrogénase nicotinamide adénine dinucléotide phosphate [NADP]-dépendante) entraîne des modifications dans le métabolisme cellulaire, aboutissant à l'accumulation de l'oncométabolite-2-hydroxyglutarate, ce qui aboutit (par le biais d'inactivation enzymatique) à des modifications épigénétiques et à des blocages de différenciation cellulaire. Cette mutation *IDH* est un processus précoce dans l'oncogenèse de certains gliomes de l'adulte entraînant la formation de tumeurs initialement de bas grade, dans lesquelles survient un phénomène d'accumulation d'altérations génétiques qui aboutit à une transformation en grade plus élevé [25].

Chez l'adulte, la classification actuelle de l'OMS de 2021 différencie les oligodendrogliomes *IDH*-mutés, les astrocytomes *IDH*-mutés et les astrocytomes *IDH*-non mutés (ces derniers étant également appelés *IDH-wildtype*) [2]. Le GBM fait partie du groupe des *IDH*-non mutés.

B) Méthylation du promoteur *MGMT*

Le gène O⁶-méthylguanine-DNA méthyltransférase (*MGMT*) situé sur le chromosome 10 en position 10q26, code pour la protéine de réparation de l'ADN, appelée également O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransférase (AGT). Cette enzyme a pour rôle de réparer l'ADN en éliminant les groupements alkyles mutagènes fixés sur la position O⁶ des guanines et, dans une moindre mesure, sur la position O⁴ sur des thymines. Lorsque le promoteur du gène *MGMT* n'est pas méthylé, l'enzyme reste active et répare les lésions de l'ADN, rendant les cellules tumorales moins sensibles aux traitements à base d'agents alkylants (TMZ) [28].

À l'inverse, l'hyperméthylation du promoteur entraîne une réduction de l'expression génique de *MGMT* (« *silencing* » épigénétique) et les cellules ne produisent plus l'enzyme *MGMT* [48]. Environ 40 % des GBM présentent cette méthylation, accroît la sensibilité des cellules tumorales à la CT alkylante, se traduisant ainsi par une meilleure survie [49].

Sur le plan thérapeutique, le TMZ entraîne la formation d'une guanine méthylée (O⁶-met G) dans l'ADN (Figure 2). L'enzyme MGMT peut retirer ce groupe méthyle de la guanine, rendant ainsi le traitement par TMZ inefficace. Ce processus est représenté par la forme inactive de *MGMT* redevenant active et éliminant le groupe méthyle.

En cas d'inactivation ou d'absence de *MGMT* (MMR⁺), la guanine méthylée n'est pas réparée. Lors de la réplication de l'ADN, cela entraîne une erreur d'appariement où une thymine (T) est incorporée en face de la O⁶-méthyl guanine. Cette erreur déclenche une apoptose des cellules tumorales, qui constitue l'effet thérapeutique recherché de la chimiothérapie.

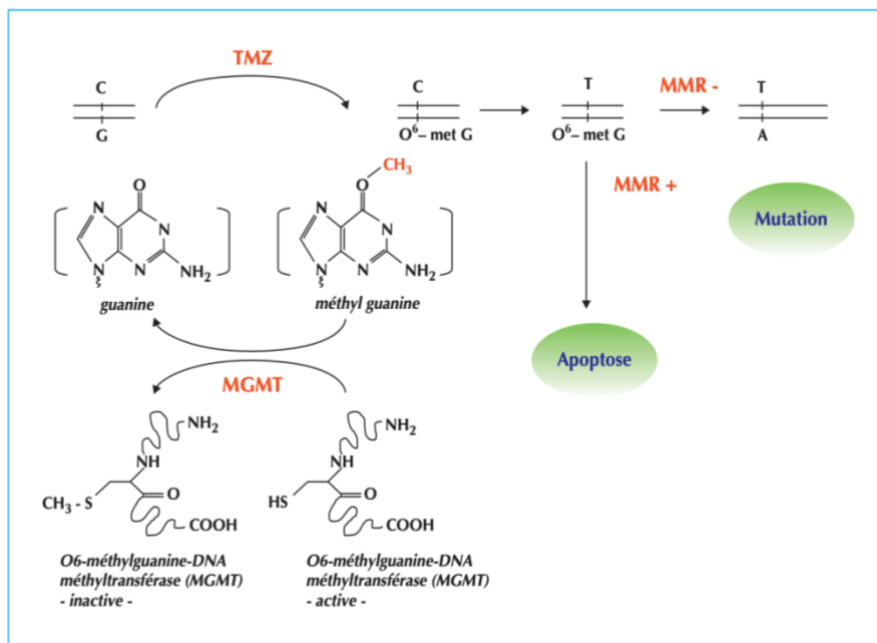


Figure 2 : Schéma illustrant le mécanisme d'action de l'enzyme MGMT et du temozolomide (TMZ) au niveau cellulaire (d'après Quillien, et al. 2011) [50].

Le TMZ ajoute des groupements de type alkyl au niveau de l'ADN, notamment des groupements méthyles au niveau des guanines. Si la cellule ne contient pas de *MGMT*, la guanine méthylée va s'apparier à une thymine lors de la duplication de l'ADN, ce qui va être reconnu comme une erreur et activer le système MMR (mismatch repair). L'inefficacité de la réparation va aboutir à l'apoptose cellulaire. En cas de système MMR inactif, lors de la réplication la thymine va s'apparier à une adénine, d'où l'apparition de mutations de type GC (Guanine-Cytosine) vers AT (Adenine-Thymine). S'il y a de la *MGMT* dans la cellule, l'enzyme va permettre à la guanine méthylée de retrouver son état natif et va donc ainsi contrecarrer l'action du TMZ.

➤ Méthode d'analyse de la *MGMT*

La détermination du statut de la méthylation du promoteur du gène *MGMT* constitue aujourd'hui l'un des examens moléculaires les plus couramment utilisés en neuro-oncologie.

Ce gène joue un rôle essentiel dans la réparation de l'ADN, et sa méthylation entraîne une inhibition de son expression, faisant de ce marqueur un facteur théranostique du GBM.

Les régions promotrices du gène *MGMT* comportent des îlots CpG dont la méthylation varie selon les tumeurs, influençant directement la transcription du gène. Tous les tests diagnostiques basés sur l'ADN nécessitent une étape de conversion au bisulfite, au cours de laquelle la cytosine non méthylée est convertie en uracile par le bisulfite, tandis que la 5-méthylcytosine est protégée de cette conversion [50].

De nombreuses méthodes permettent d'évaluer cet état de méthylation, mais les plus utilisées et les plus performantes demeurent la MS-PCR (Méthylation spécifique-polymérase chaîne réaction), le pyroséquençage et le méthylome. Les deux dernières approches se distinguent par leur complémentarité, leur haut niveau de précision et leur puissance d'analyse.

- **Le pyroséquençage**

C'est une méthode d'analyse quantitative permettant de mesurer le taux de méthylation de plusieurs sites CpG situés dans le promoteur du gène *MGMT*. Un kit commercial (Qiagen) est couramment utilisé pour étudier cinq sites CpG, dont trois sont partagés avec ceux analysés par la MS-PCR. Cette technique présente une reproductibilité meilleure et possède l'avantage de tenir compte de l'hétérogénéité de méthylation entre les différents sites CpG. Toutefois, elle nécessite l'utilisation d'un pyroséquençeur, appareil beaucoup moins répandu que les appareils de PCR en temps réel. D'autre part, la définition du seuil de positivité pour distinguer les échantillons méthylés des non méthylés demeure critiquable [50].

- **La MS-PCR** (Méthylation spécifique-polymérase chaîne réaction).

La MS-PCR est la méthode la plus ancienne et la plus couramment utilisée pour évaluer le statut de méthylation [50]. Elle repose sur l'amplification de séquences spécifiques après conversion au bisulfite, à l'aide d'amorces ciblant les ADN méthylés ou non méthylés. Les produits obtenus sont ensuite visualisés sur gel d'agarose, puis interprétés comme méthylés, non méthylés ou indéterminés [51].

Cette méthode est simple, économique et adaptée aux tissus fixés FFPE (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded) mais elle présente certaines limites :

- Perte importante d'ADN liée au traitement au bisulfite,
- Conversion incomplète pouvant entraîner des faux négatifs,
- Variabilité inter-observateur dans l'interprétation des résultats.

Malgré ces limites, la MS-PCR demeure la technique de référence clinique utilisée dans la majorité des grandes cohortes d'étude [52].

- **Le Méthylome**

L'analyse du méthylome correspond à une approche génomique globale visant à étudier les profils de méthylation de l'ADN sur l'ensemble de l'épigénome. Elle repose sur l'utilisation de puces à haute densité, telles que la puce Illumina Infinium Human Methylation 450K (HM450K) et la puce EPIC plus récente, capables d'évaluer respectivement plus de 450 000 et 850 000 sites CpG [53]. L'ADN tumoral extrait de tissus FFPE est hybridé sur ces puces, permettant d'obtenir une carte complète de la méthylation, incluant l'état du promoteur du gène *MGMT*. Les résultats sont interprétés à l'aide d'un algorithme de régression logistique, classant les échantillons en méthylés, non méthylés ou incertains, ce qui permet une standardisation et une fiabilité accrues des analyses [53]. Cette technique, bien que principalement utilisée dans un cadre de recherche, représente un outil puissant pour la classification moléculaire des gliomes et l'étude des altérations épigénétiques associées [53,54].

3.5 Diagnostic

3.5.1 Signes cliniques

Le glioblastome est suspecté devant l'apparition de signes neurologiques tels qu'un déficit neurologique central d'apparition subaiguë ou rapidement progressive, sur quelques semaines à quelques mois. Les signes cliniques sont fonction de la localisation cérébrale de la tumeur, de son volume et de l'importance de l'œdème péri-lésionnel [55]. L'examen neurologique doit inclure au minimum la cotation du déficit moteur, à l'aide de l'échelle MRC (Medical Research Council). L'état général doit être évalué soit par l'indice de Karnofsky (IK), soit par l'indice de Performance Status selon l'OMS. Une évaluation cognitive est encouragée, par le Montréal Cognitive Assessment (MoCA) si possible [56].

Les manifestations cliniques les plus typiques sont :

- **Syndrome d'hypertension intracrânienne** : associé classiquement des céphalées progressives, souvent accompagnées de nausées et de vomissements, auxquelles peut s'associer un œdème papillaire au fond d'œil
- **Déficit neurologique focal** : déficit moteur, sensitif, aphasie/dysphasie, trouble du champ visuel ou autre déficit en fonction de la localisation de la tumeur.
- **Crises épileptiques** : focales avec ou sans évolution vers une crise tonico-clonique généralisée ; elles peuvent constituer le mode de révélation.
- **Troubles cognitifs et comportementaux** : ralentissement psychomoteur, troubles de l'attention ou de la mémoire, désorientation, apathie, modification de la personnalité ou du comportement, particulièrement dans les localisations frontales.
- **Altération de l'état général** : asthénie, perte d'autonomie et déclin fonctionnel progressif, particulièrement importants chez le sujet âgé.
- À un stade avancé, une altération de la vigilance peut survenir en raison de l'effet de masse, de l'œdème cérébral et/ou de l'hypertension intracrânienne.

Même frustes, ces signes doivent inciter à la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique ou à défaut un scanner encéphalique, sans attendre l'installation de signes d'hypertension intracrânienne ou déficit neurologique marqué [56].

3.5.2 Signes paracliniques

La suspicion d'une tumeur cérébrale nécessite la réalisation d'une imagerie encéphalique [55]. Celle-ci permet d'avancer vers un probable diagnostic de tumeur gliale de haut grade et d'identifier sa localisation. Plusieurs modalités d'imagerie sont utilisées à savoir, l'IRM et la tomographie par émission de positons (TEP) [57]. Le scanner cérébral avec injection de produits de contraste est un bon examen de débrouillage avant la réalisation d'une IRM encéphalique. La confirmation diagnostique repose ensuite sur l'analyse anatomopathologique fondée sur des critères histologiques et moléculaires [25].

3.5.2.1 IRM cérébrale

L'IRM encéphalique est l'examen de référence dans le diagnostic du GBM. Elle possède les meilleures performances dans la caractérisation morphologique et détermination et dans la définition de l'extension lésionnelle. Il apparaît à l'IRM comme une masse majoritairement hétérogène infiltrante touchant le cortex et s'étendant dans la substance blanche vers les ventricules. C'est une tumeur mal délimitée, prenant le contraste avec la présence de centres nécrotiques et d'œdème péri-lésionnel [55]. Une composante kystique, des remaniements hémorragiques sont fréquents [57].

En vue d'une caractérisation optimale de la ou des lésions tumorales, l'IRM cérébrale doit comporter au minimum [56] :

- Séquences T1 avant, puis après injection de produit de contraste (gadolinium)
- Séquences FLAIR ou T2 STIR et T1 post-gadolinium pour une reconstruction standardisée
- Séquences T2 (FLAIR et/ou FST2, T2*) axiales et si possible coronales
- Séquences multimodales (avec tenseur de diffusion, ADC, perfusion)

Les trois plans de l'espace doivent être explorés avec une technique uniforme, dans le même plan et avec les mêmes épaisseurs et hauteurs de coupe (maximum 5 mm).

Au-delà des données morphologiques, les séquences multimodales (tenseur de diffusion, ADC, perfusion) sont particulièrement utiles au diagnostic [57]. Elles permettent d'écarter les diagnostics différentiels, et de connaître des informations concernant, pour :

- La perfusion, la présence d'une néoangiogenèse, marqueur du glioblastome.
- La diffusion et l'ADC (Apparent Diffusion Coefficient), la densité cellulaire.
- La spectroscopie par résonance magnétique protonique permet d'analyser le profil de concentration des métabolites dans la lésion tumorale [57].

Dans le GBM, elle met typiquement en évidence une diminution du pic N-acétylaspartate (NAA) associée à une augmentation du pic de Choline (Cho) et à une élévation du rapport Cho/NAA. Les pics de lipides et de lactate peuvent être également observés, ceux qui témoignent respectivement de la nécrose tumorale et du métabolisme anaérobie [58].

Une IRM précoce sans et avec injection est recommandée dans les 48 heures après le geste opératoire, afin d'apprécier le volume du résidu tumoral qui est un facteur pronostique [57]. Une tomodensitométrie (TDM) encéphalique avec injection ne doit être considérée qu'en cas de contre-indication à l'IRM, ou après biopsie [55]. Une IRM après 72h ne permet pas de faire la différence entre une prise de contraste d'origine tumorale ou inflammatoire post-opératoire [56]. Une nouvelle IRM est recommandée au moment de la simulation de RT. Le délai préconisé entre cette IRM et la première séance de RT est au maximum de 2 semaines [56]. En effet, certaines tumeurs, même réséquées, peuvent évoluer rapidement entre le geste chirurgical et la mise en route de la RT [25,56].

3.5.2.2 Tomodensitométrie (TDM)

À défaut de l'IRM encéphalique ou en cas de contre-indication à sa réalisation, la TDM cérébrale met en évidence généralement, une lésion intra-axiale infiltrante, hétérogène et mal limitée, comportant fréquemment une zone centrale de nécrose. Après injection de produit de contraste iodé, la lésion présente typiquement un rehaussement périphérique, irrégulier et hétérogène. Elle est souvent associée à un œdème péri-lésionnel important et à un effet de masse d'intensité variable. Des remaniements hémorragiques intratumoraux peuvent également être observés.

3.5.2.3 Imagerie nucléaire

La tomographie par émission de position (TEP) est une technique d'imagerie nucléaire non invasive. Elle peut compléter le bilan d'imagerie initial, à faire la distinction entre les tumeurs récurrentes post-traitement et les modifications liées à la RT, telles que les radionécroses aussi appelées pseudo-progressions [56]. Ces pseudo-progressions sont généralement observées dans les trois premiers mois suivant une RT et concernent 20% des patients atteints de GBM. Il existe de nombreux radiotraceurs pour la TEP permettant d'étudier l'évolution tumorale et de suivre la réponse thérapeutique du patient. Les radiotraceurs utilisés sont les acides aminés [18F]-FDOPA, [18F]-FET ou TEP au [18F]-FDG [57]. Ils ont chacun leurs propriétés et leurs spécificités [56]. Les indications de la TEP aux acides aminés ([18F]-FDOPA, [18F]-FET) dans les glioblastomes au diagnostic sont :

- La différenciation des tumeurs gliales « glioblastoma-like » des lésions non néoplasiques ou des autres types de gliomes en complément de l'IRM,
- Le pronostic des gliomes, avec une importance d'utiliser des acquisitions dynamiques dans ce cas,
- La définition du site de biopsie optimal (typiquement le site de fixation maximale du traceur),
- La délimitation de l'étendue de la tumeur pour la planification de la chirurgie et de la RT [57].

La TEP au [18F]-FDG joue un rôle plus limité que la TEP aux acides aminés dans l'imagerie des gliomes en raison de l'absorption physiologique élevée du FDG dans la matière grise cérébrale normale et de l'absorption variable par les lésions inflammatoires. Cependant, dans le cas des GBM, la TEP au [18F]-FDG a un rôle pronostique [56]. La TEP au [18F]-FDG peut être sensibilisée par des acquisitions tardives.

3.5.2.4 *Histologie et moléculaire*

Historiquement, les gliomes diffus de l'adulte étaient classés selon leur grade, du grade 2 qui correspondent aux bas grades et les grades 3 et 4 correspondants aux gliomes de haut grade [46]. Sur le plan moléculaire, le glioblastome *IDH*-non muté, présente fréquemment des mutations avec amplification ou gain de fonction de l'*EGFR*, gain du chromosome 7, perte du chromosome 10, mutation du promoteur de *TERT* [2]. La mutation du gène *IDH* est une altération oncogénique dans les stades précoces de la tumorigénèse dans les gliomes diffus de bas grade. Les astrocytomes *IDH* mutés évoluent vers un grade 4 par acquisition d'une des quatre altérations moléculaires suivantes : gain du chromosome 7 associé à l'amplification d'*EGFR*, perte du chromosome 10, mutation du promoteur de *TERT* ou perte homozygote de *CDKN2A/B* [2].

3.6 Prise en charge

La détermination de la stratégie de prise en charge et des options thérapeutiques les plus adaptées nécessite, avant tout, une évaluation précise de l'état clinique du patient [25]. Deux scores principaux sont disponibles pour évaluer l'état clinique général des patients : le score de performance OMS et l'IK, tous deux basés sur les capacités fonctionnelles et l'autonomie du patient (tableau 1).

Tableau 1 : Évaluation de l'autonomie fonctionnelle

Score OMS		Index de Karnofsky (IK)	
Activité normale	0	100%	Etat général normal, asymptomatique
Signes et symptômes mineurs de la maladie, patient ambulatoire	1	90%	Activité normale, signes mineurs de la maladie
		80%	Activité normale avec difficulté
Patient alité <50% de la journée	2	70%	Patient autonome mais incapable de travailler
		60%	Besoin intermittent d'une assistance et de soins médicaux fréquents
Patient alité >50% de la journée	3	50%	Besoin constant d'une assistance avec soins médicaux fréquents
		40%	Invalide, besoin de soins spécifiques et d'assistance
		30%	Invalide, hospitalisation indiquée, pas de risque de mort imminent
Patient confiné au lit	4	20%	Invalide, hospitalisation indiquée, soins de support intensifs nécessaires
		10%	Patient moribond
Patient décédé	5	0%	Patient décédé

À l'issue de l'évaluation de l'état clinique, la stratégie thérapeutique du GBM est définie en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de neuro-oncologie et repose sur trois approches principales : la chirurgie, la RT et la CT [55]. La RCP doit obligatoirement réunir un neurochirurgien, un neuro-oncologue, un radiothérapeute [59]. La présence d'un neuroradiologue, d'un anatomopathologiste et d'un médecin nucléaire est vivement recommandée [59].

3.6.1 Chirurgie

Le traitement de première intention du GBM du sujet adulte de 18 à 70 ans, ayant des fonctions hématologiques, rénales et hépatiques dans les normes est une exérèse chirurgicale le plus large possible, tout en assurant le maintien des fonctions neurologiques [57].

Une IRM post-opératoire doit être réalisée dans les 48 heures afin d'avoir une évaluation précise de la résection [56]. Dans les cas de contre-indications à l'exérèse chirurgicale une biopsie stéréotaxique à viser diagnostic doit être réalisée pour confirmation histologique [57].

- L'exérèse peut être qualifiée de :
 - Partielle si moins de 90% du volume a été réséqué (nécrose + prise de contraste) ;
 - Subtotale si 90 à 98% du volume tumoral a été réséqué (nécrose + prise de contraste) ;
 - Complète ou totale si l'IRM post-chirurgicale ne présente pas de prise de contraste résiduelle ;
 - Supratotale si l'exérèse est complète ou totale avec une marge notamment si la tumeur initiale était de petite taille ou lors de la réalisation d'une lobectomie réglée [56].

3.6.2 Traitements oncologiques spécifiques

3.6.2.1 Radiothérapie (RT)

Elle consiste à utiliser des radiations ionisantes afin de détruire les cellules tumorales, avec pour objectif de réduire au maximum l'atteinte des tissus sains. Ces radiations détruisent les cellules grâce à la production de particules secondaires chargées et de radicaux libres qui vont interagir avec les acides nucléiques. Son efficacité est liée à sa capacité à détruire les brins d'ADN. La sensibilité des tissus à ce traitement dépend de leur capacité à réparer ces dommages et de la nature de leurs cellules [60].

Trois modalités de délivrance de la radiothérapie peuvent être distinguées [60]:

- La radiothérapie externe**, au cours de laquelle les rayonnements ionisants (photons, électrons ou protons) sont générés par un accélérateur de particules ;
- La brachythérapie** (curiethérapie), qui consiste à introduire une source radioactive scellée, de manière temporaire ou permanente, directement au sein de la tumeur ;
- La radiothérapie interne vectorisée**, repose sur l'administration de radiopharmaceutiques ou d'isotopes permettant une irradiation ciblée des cellules tumorales.

Dans le GBM, la RT externe est la référence. Elle est généralement fractionnée avec une dose par jour. La dose totale prévue est administrée en plusieurs sessions. Le fractionnement du traitement optimise la balance bénéfice/risque liée aux dommages sur les cellules saines par rapport aux cellules tumorales [56]. Elle débute entre 2 et 6 semaines après la chirurgie, en association avec CT à base de TMZ, la dose est de 60 Gray (Gy) en 30 fractions de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine.

Pour les patients de plus de 70 ans, ou avec une autonomie conservée ($IK \geq 70\%$ sans tenir compte du *MGMT*), plusieurs modalités de traitement peuvent être envisagées :

- une dose de 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy, 5 jours par semaine
- une dose de 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy, 5 jours par semaine

3.6.2.2 *La chimiothérapie (CT)*

Le protocole de référence de première ligne (STUPP) pour le GBM nouvellement diagnostiqué, repose sur une association de RT et de CT concomitante puis adjuvante par TMZ [9]. La CT débute le premier jour de la RT et se termine le dernier de celle-ci. Un suivi clinique et biologique est mis en place durant cette période. Un mois après la fin de la RCT, une IRM cérébrale est réalisée afin de servir de référence pour le suivi. Ainsi, il a été observé dans 10 à 30 % des cas de pseudo-progression, une augmentation des dimensions de la lésion avec une séquence T1-gadolinium associée au traitement avec le TMZ [61]. Il peut alors être proposé de ne pas retenir de progression tumorale systématique dans cette situation, d'initier un traitement adjuvant et de faire un suivi rapproché [24]. En effet, une attention particulière devra être portée afin de différencier les « pseudo-progressions » de vraies progressions tumorales précoces [24,61].

Pour un patient de moins de 70 ans avec un bon état général ($IK \geq 70\%$), le protocole standard associe une RT à une dose de 60 Gy et un traitement concomitant par TMZ par voie orale de manière quotidienne [9]. Ce dernier est pris à jeun (ou 2 heures au moins après le repas précédent et 2 heures avant le repas suivant), une heure avant la RT, à la dose de 75 mg/m²/jour, durant la durée totale de la RT pouvant aller de 42 jours à 49 jours [9,56].

Une CT adjuvante dite de consolidation a débuté 4 semaines après la fin de la RCT concomitante. En ce moment, le TMZ est pris à la dose de 150 mg/m² par jour pendant 5 jours pour la première cure puis augmentée à 200 mg/m² par jour pendant 5 jours à partir de la 2^{ème} cure (en cas de bonne tolérance clinique et hématologique). Par la suite, les cures sont répétées tous les 28 jours durant 6 cycles au total (6 mois de traitements environ) [9]. Un traitement antiémétique par sétron est généralement mis en place pendant la prise du TMZ [24].

Le risque d'aplasie sévère et prolongée, de thrombopénie et de toxicité hépatique pouvant survenir pendant la RCT concomitante et la phase de CT adjuvante, une surveillance hebdomadaire de la NFS (Numération Formule Sanguine) et des enzymes hépatiques (avant chaque cure en phase concomitante et adjuvante) [9]. La Chimiothérapie (TMZ) est

interrompue en cas de thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ avec un risque élevé de saignement quand le taux de plaquettes est inférieur à 20 000/mm³ nécessitant une transfusion de plaquettes. Les lymphopénies sont fréquentes mais ne doivent pas faire interrompre le traitement. Une antibioprophylaxie orale systémique par sulfaméthoxazole/triméthoprime (400 mg/80 mg avec 1 cp/jour ou 800 mg/160 mg avec 3 cp/semaine) pendant la période de RCT est prescrite afin de prévenir le risque de pneumopathie sévère à *Pneumocystis Jiroveci* [9,56,61]. L'arrêt transitoire ou définitif du témozolomide peut se faire devant l'apparition d'une éruption cutanée sévère et/ou récidivante. En cas de récurrence, il n'existe pas de protocoles standardisés [24,56]. C'est l'avis des experts en RCP qui compte [56].

Au-delà de 70 ans, avec un IK ≥ 70 %, le protocole thérapeutique ajusté à l'âge (PERRY) est à considérer incluant une RT hypofraction associée à la CT concomitante étendue sur trois semaines [10]. Quelqu'en soit l'âge, les options thérapeutiques chez les patients ayant un mauvais état général (IK < 70) se limitent : soit à la CT seule par TMZ s'il présente une méthylation du promoteur *MGMT*, ceux n'ayant pas cette caractéristique moléculaire peuvent bénéficier de la RT exclusive soit aux soins palliatifs [61].

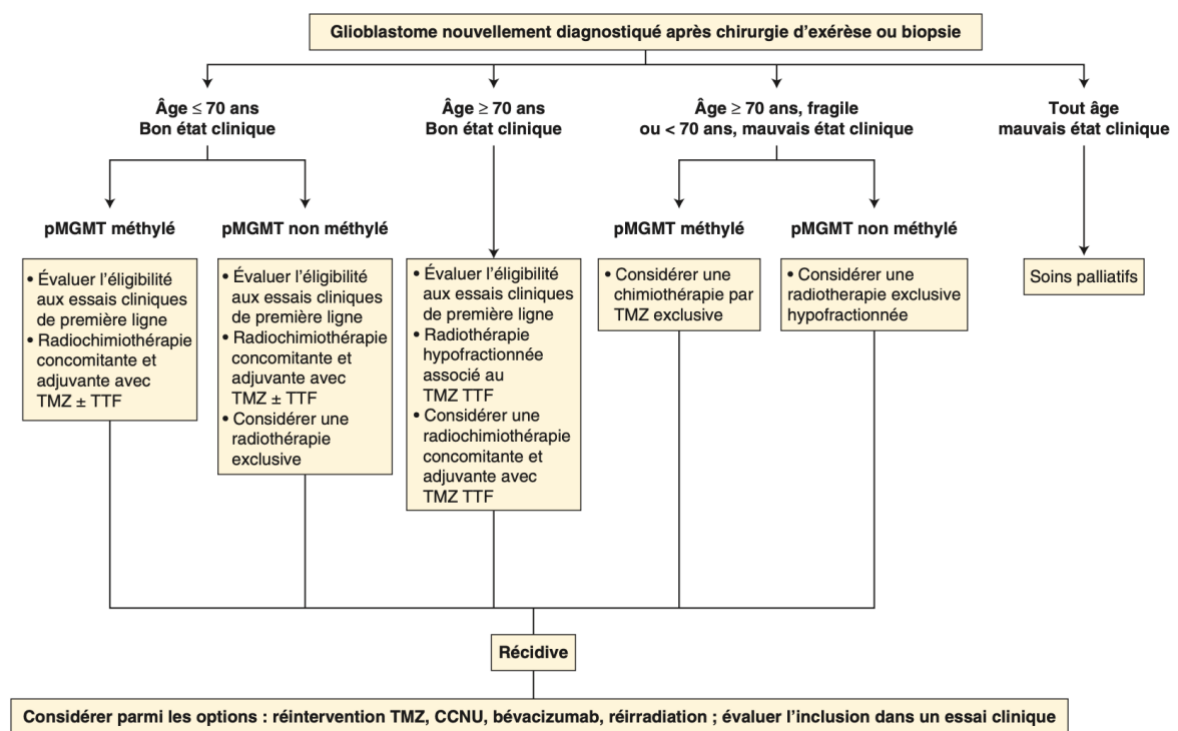


Figure 3 : Algorithme décisionnel de prise en charge d'un GBM nouvellement diagnostiqué [62].

3.6.2.3 Champs électriques antimitotiques

Les générateurs de champs électriques antimitotiques (TTF) (Optune Gio®) sont indiqués lors de la phase d'entretien du traitement du GBM, en association au TMZ adjuvant, si le patient l'accepte [7,63]. Les TTF provoquent un arrêt de la mitose des cellules en division, les faisant entrer en apoptose. Les champs électriques sont de basse intensité, de fréquence intermédiaire (200 kHz), et sont délivrés par des électrodes disposées sous forme de patchs (arrays) posés sur le cuir chevelu rasé, selon une cartographie déterminée par la localisation tumorale. Il est recommandé de porter le dispositif au moins 75 % du temps, soit au moins 18 heures sur 24 [63].

Une phase III a comparé l'ajout d'un dispositif de champs électriques antimitotiques, à la CT adjuvante par TMZ (après la chirurgie + RCT). Le dispositif était poursuivi jusqu'à la deuxième progression et pour un maximum de 24 mois. Il a été mis en évidence une amélioration significative de la médiane de survie sans progression après randomisation dans le bras expérimental (6,7 vs 4,1 mois) et de la survie globale (20,9 mois vs 16 mois). La tolérance semblait satisfaisante avec une toxicité cutanée de grade II fréquente (52 %) à type de dermabrasions sans impact négatif sur la qualité de vie malgré l'alopécie systématique nécessaire pour l'application du matériel, et la contrainte du port du dispositif [63].

En l'absence de test réalisé, Optune Gio® est contre-indiqué chez la femme enceinte, chez les personnes ayant un défaut osseux au niveau ou des fragments de balle et chez ceux chez lesquels un dispositif médical actif a été implanté. Le dispositif est également contre-indiqué en cas de maladie neurologique comme épilepsie primaire, encéphalite, hydrocéphalie etc, et en cas de sensibilité connue aux hydrogels conducteurs [56]. L'indication ne doit pas être retenue en cas de troubles cognitifs importants.

3.6.2.4 Traitements anti-angiogéniques

Le GBM est une tumeur hautement vascularisée, marquée par une surexpression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor* [VEGF]), entraînant une prolifération endothéliocapillaire qui soutient la croissance tumorale.

Dans cette perspective, les thérapies antiangiogéniques sont apparues comme une stratégie particulièrement innovante et prometteuse. Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé visant le VEGF circulant qui a été largement étudié pour le traitement des patients avec GBM nouvellement diagnostiqués et à la récurrence. Malgré des résultats initiaux

prometteurs issus des essais de phase II, l'administration de bévacizumab en combinaison avec la RCT n'a pas montré de bénéfice en termes de survie globale dans les deux études randomisées de phase III portant sur des patients atteints de GBM nouvellement diagnostiqués [64,65]. Dans les deux études, les patients dans le bras bévacizumab présentaient une survie sans progression significativement augmentée comparée au bras placebo, mais au prix d'un taux plus élevé d'effets indésirables tels que les événements thromboemboliques, les hémorragies, l'hypertension artérielle, les troubles de la cicatrisation et les perforations intestinales. Les données relatives à la qualité de vie étaient contrastées : l'étude AVAglio rapportait une plus longue période de survie sans progression clinique sous bévacizumab, tandis que l'étude RTOG 0825 observait une détérioration accrue de la qualité de vie et des fonctions cognitives [64,65].

Dans une population de patients âgés de plus de 65 ans présentant un GBM nouvellement diagnostiqué, une étude de phase II évaluant le bévacizumab en association à la radiothérapie hypofractionnée a mis en évidence un bénéfice limité à la survie sans progression, sans effet significatif sur la survie globale.

En outre, dans le contexte du GBM récidivant, le bévacizumab ne semble pas améliorer la survie globale lorsqu'il est associé à un traitement par lomustine, comme le soulignent les résultats d'une étude randomisée de phase III [66], qui n'ont pas confirmé les conclusions encourageantes rapportées dans la précédente étude de phase II [67].

À la lumière de ces résultats, l'Agence européenne des médicaments (EMA) n'a pas approuvé l'autorisation de mise sur le marché du bévacizumab pour le traitement du GBM, contrairement à la décision de l'agence américaine *Food and Drug Administration* (FDA) [56,68].

Parmi les autres agents antiangiogènes, plusieurs inhibiteurs des récepteurs de la tyrosine kinase agissant sur le récepteur du VEGF ont été évalués chez les patients avec GBM à la récurrence : le cediranib, le sorafenib, le sunitinib, le pazopanib et le cabozantinib, sans toutefois obtenir de résultats significatifs en termes de réponses et de survie [28].

3.6.2.5 Traitement symptomatique :

En complément du traitement spécifique, la prise en charge symptomatique est adaptée aux manifestations cliniques [57]. En présence d'un syndrome d'hypertension intracrânienne, une corticothérapie peut être indiquée. En cas de survenue d'une crise d'épilepsie, une

thérapeutique antiépileptique doit être instaurée. En revanche, celle-ci n'est pas indiquée à titre préventif [56,57].

3.6.3 Perspective thérapeutique

3.6.3.1 Thérapie ciblée

3.6.3.1.1 Inhibiteurs multikinases

Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) sont des protéines transmembranaires impliquées dans plusieurs processus cellulaires, tels que la différenciation, la prolifération, la survie, le métabolisme, le contrôle du cycle cellulaire et la migration. En raison de leur potentiel oncogénique, plusieurs agents thérapeutiques ciblés capables de bloquer leur activité ont été développés. De multiples études ont exploré l'efficacité de différents inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) dans le traitement du GBM, en particulier à la récurrence. Le régorafénib est un inhibiteur multikinases oral ciblant VEGFR1-3, PDGFR, TIE2, FGFR, RAF-1, KIT, RET et BRAF, qui a été évalué pour le traitement des patients atteints d'un GBM à la récurrence dans l'étude randomisée de phase II REGOMA [28]. Bien que les données disponibles présentent certaines divergences, les résultats préliminaires issus de plusieurs travaux dont l'essai REGOMA demeurent globalement encourageants et soutiennent l'intérêt du régorafénib dans cette indication.

3.6.3.1.2 Inhibition de la voie MAP-kinases

La protéine B-Raf (codée par le gène *BRAF*) est une kinase impliquée dans l'activation de la voie oncogénique des MAP-kinases (*mitogen-activated protein kinases*) qui peut être activée de manière aberrante dans différents cancers, y compris les tumeurs cérébrales. La mutation activatrice *BRAF* V600E est une altération récurrente dans les xanthoastrocytomes pléomorphes, les gangliogliomes, et autres formes plus rares de gliome circonscrit [69]. Dans les GBM, son incidence est considérablement plus faible (autour de 1 %), mais augmente chez les jeunes et dans des sous-types histologiques particuliers, tels que le GBM épithélioïde (où sa présence peut dépasser 50 % des cas) et le GBM à cellules géantes [69]. Son importance demeure dans son caractère activable et l'existence de traitements ciblés. Devant son implication thérapeutique majeure, bien que sa prévalence dans le GBM soit faible, le dépistage systématique des mutations *BRAF* V600E (faisable en routine par immunohistochimie et par séquençage ciblé ou dans le cadre de panels *next generation sequencing* [NGS]) est fortement souhaitable dès le diagnostic initial [70]. Le consensus actuel recommande l'utilisation des BRAFi/MEKi dans les gliomes *BRAF* V600E mutés à la

récidive après traitement standard de première ligne ; le traitement ciblé d'emblée pourrait être envisagé dans le cadre d'essais cliniques [70].

3.6.3.1.3 Inhibition de FGFR 1-3

Deux altérations des gènes *FGFR* ont été rapportées dans les GBM : les fusions des gènes *FGFR* et *TACC* (principalement *FGFR3-TACC3*), et les mutations hotspot N546 et K656 du gène *FGFR1* [28]. Les mutations *FGFR1* N546 et *FGFR1* K656 sont récurrentes dans les gliomes de la ligne médiane (affectant le thalamus, le diencéphale, le tronc cérébral et la moelle épinière), avec une incidence allant jusqu'à 18 %, indépendamment du type histologique (glioblastome, gliome diffus de la ligne médiane muté H3K27M) et des autres altérations moléculaires [71].

La recherche du gène de fusion *FGFR3-TACC3* et des mutations activatrices de *FGFR1* devrait être effectuée de manière systématique, respectivement, chez tous les patients atteints d'un gliome diffus *IDH*-non muté et chez les patients atteints d'un gliome diffus de la ligne médiane, car ces derniers sont potentiellement éligibles à des essais cliniques ou bien à une thérapie ciblée en cas de récurrence. Un bénéfice clinique par l'utilisation d'un inhibiteur de *FGFR* a été montré chez des patients porteurs d'un glioblastome avec fusion *FGFR3-TACC3* [72].

3.6.3.2 Thérapies géniques

Avec le terme de thérapie génique en oncologie, on indique la modification ou correction du matériel génique dans les cellules cancéreuses, visant à réactiver des gènes suppresseurs de tumeurs, inactiver des oncogènes, ou induire l'expression de molécules spécifiques telles que des molécules immunostimulantes ou des enzymes suicides (ces derniers convertissant des molécules non toxiques en molécules cytotoxiques). Le matériel génétique peut être administré à l'aide de virus ou de nanoparticules. Plusieurs approches d'induction d'expression d'enzymes suicides ont été explorées chez les patients atteints de glioblastome. Les résultats de ces études pour l'instant ne sont pas concluants [73,74].

3.6.3.3 Immunothérapie

L'immunothérapie est devenue un nouveau "axe" thérapeutique majeur dans la prise en charge oncologique. Elle vise à (re)induire une réponse efficace du système immunitaire contre les cellules cancéreuses.

3.6.3.3.1 Inhibiteur de checkpoints immunitaires

Différentes études ont évalué l'intérêt des traitements par inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICPI) dans le GBM. L'anti-PD1 nivolumab a été administré en première ligne en ajout au traitement par RT, plus ou moins chimiothérapie, chez des patients atteints d'un GBM (respectivement, *MGMT* méthylé et *MGMT* non méthylé) dans deux études de phase III [75,76]. Le traitement n'a pas montré de bénéfices en termes de survie sans progression et de survie globale comparé au bras placebo [75,76]. Le nivolumab n'améliore également pas la survie comparé au bévacizumab chez les patients avec GBM récidivant [77]. Des résultats encourageants ont été observés dans des essais de phase précoce par des approches d'immunothérapie « néoadjuvante » mais n'ont pas été confirmés dans une cohorte prospective [78–80].

3.6.3.3.2 Cellules CAR-T

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes modifiés génétiquement pour exprimer un récepteur CAR (*chimeric antigenic receptor*, récepteur antigénique chimérique) capable de reconnaître un antigène spécifique sans restriction HLA, et de causer leur activation et prolifération [81]. Les cellules CAR-T de nouvelle génération incluent des domaines de costimulation (CD28, 4-1BB) qui augmentent la survie et l'activation lymphocytaire [81]. Leur utilisation dans le cancer est fondée sur le ciblage de molécules de surface exprimées de façon aberrante par les cellules tumorales et qui peuvent être reconnues par le CAR, qui cause une activation lymphocytaire dirigée contre la tumeur.

Dans le GBM, plusieurs cibles ont été testées, notamment la sous-unité 2 du récepteur pour l'interleukine 13 (IL-13R2), le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (ou *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), le récepteur EphA2, et le variant III de l'*EGFR* (EGFRvIII), choisis pour leur expression plus ou moins sélective dans la tumeur par rapport au cerveau sain [82]. Des multiples approches de traitement par cellules CAR-T dirigées envers de nouvelles cibles sont à l'étude [82].

3.6.3.3.3 Vaccins

Les vaccins en cours de développement dans le traitement du glioblastome visent à réveiller ou induire une réponse immunitaire contre les antigènes tumoraux. Il existe plusieurs types de vaccins en cours d'exploration pour le glioblastome : les vaccins peptidiques, les vaccins à base de cellules dendritiques chargées d'antigènes tumoraux, les vaccins à base d'ADN ou d'ARN messager. Ils se présentent à différentes étapes d'avancement, avec des approches ayant atteint des études de phase II/III [62].

Méthodologie

4 Méthodologie :

4.1 Type lieu et période d'étude :

C'est une étude rétrospective monocentrique réalisée au sein du Service de Neuro-Oncologie, du Centre Hospitalier Universitaire de la Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, incluant tous les patients âgés de 80 ans et plus ayant un glioblastome IDH (Isocitrate déshydrogénase) non muté diagnostiqué entre mai 2016 et octobre 2024 inclus.

4.2 Critères d'inclusion :

- Âge ≥ 80 ans au moment du diagnostic.
- Diagnostic histologique confirmé de glioblastome IDH non muté (OMS grade 4).
- Statut MGMT disponible (méthylé / non méthylé).
- Évaluation fonctionnelle à l'annonce diagnostique (Indice de Karnofsky (IK))

4.3 Critères de non-inclusion :

- Âge < 80 ans au moment du diagnostic
- Diagnostic histologique non confirmé
- Astrocytome IDH muté grade 4
- Absence d'évaluation des IK

4.4 Variables recueillies :

Nous avons rétrospectivement collecté les données cliniques, chirurgicales, d'imagerie et anatomopathologiques lors du diagnostic et dans le suivi des patients.

Les variables socio-démographiques étudiées étaient : l'âge, le sexe, la dernière profession exercée, le statut matrimonial, la présence ou non des aidants y compris les enfants au moment du diagnostic. Sur le plan clinique, la présence de céphalée, de crises d'épilepsie, la présence de signes neurologiques focaux et globaux et leurs caractéristiques ont été collectées. En outre, les scores d'évaluations onco-gériatriques, le statut fonctionnel par l'IK à la consultation d'annonce de diagnostic, à 3 mois, à 6 mois et à 12 mois ont été recueillis. Les données d'imagerie initiale avant la résection chirurgicale ou biopsie, la localisation tumorale : sa topographie, hémisphère, le ou les lobe(s) atteint(s), multifocale, l'effet de masse initiale, de remaniements hémorragiques initial et en postopératoire ont été extraites. En plus, l'imagerie à chaque progression tumorale a été récoltée. Nous avons également répertorié les doses de corticothérapie reçues lors de la consultation d'annonce.

Les données d'imagerie : IRM initiale, imagerie de la progression tumorale ou récidive ont été centralisées.

Les données histo-pathologiques et moléculaires comprennent le profil de méthylation du statut *MGMT* ; la mutation du promoteur de *TERT* ; amplification du gène *EGFR* ; gain entier du chromosome 7 et perte entière du chromosome 10.

Sur le plan thérapeutique, le type de chirurgie (biopsie ou résection) ; les doses de corticoïdes à la consultation d'annonce ; la RCT concomitante, les doses de chimiothérapies adjuvantes ; le nombre de cycles par TMZ ou autre CT ; des soins palliatifs en fonction du traitement de première ou deuxième ligne ont été également récoltés.

4.5 Analyse statistique :

L'ensemble des données a été analysé à l'aide du logiciel R Studio version 4.3.1. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$. Les variables quantitatives ou qualitatives des patients ont été exprimées en effectifs absolus (n) ou en pourcentages (%) ou les deux. Les extrêmes des variables quantitatives ont été recueillis. La survie globale (SG) a été définie comme la durée entre la date du diagnostic (de la biopsie chirurgicale) et la date du décès toutes causes (ou de la dernière nouvelle). Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont servi de comparaison des patients selon le statut *MGMT* et les sous-groupes IK. Le test du Log-rank pour comparer les courbes.

Une régression de Cox multivariée a été réalisée pour identifier les facteurs indépendamment associés au maintien d'autonomie. Nous avons considéré que la corrélation était faible lorsque le coefficient de corrélation r était compris entre 0,2 et 0,4, qu'elle était modérée entre 0,4 et 0,6, qu'elle était forte entre 0,6 et 0,8 et qu'elle était excellente pour un $r > 0,80$. Nous avons considéré qu'il n'y avait pas de corrélation entre deux variables lorsque r était inférieur à 0,20. L'IK a été analysé comme variable continue et dichotomisée : $IK \geq 70$ (autonomie conservée), $IK < 70$ (autonomie altérée). Les évolutions à 3, 6 et 12 mois ont été comparées selon le statut *MGMT*.

4.6 Considérations Éthiques :

La collecte des données a été réalisée dans le respect des exigences éthiques de la déclaration de Helsinki et conformément au Règlement Général sur la Protection des Données de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) (N°2014-A00585-42).

Résultats

5 Résultats :

Sur un total de 824 patients suivis pour glioblastomes, 64 patients âgés de ≥ 80 ans avec un IK disponible ont été inclus, après exclusion de 760 patients âgés de < 80 ans.

5.1 Profils socio-démographiques

L'âge médian au diagnostic était de 83 ans (80-90). Parmi les 64 patients, 62,5 % étaient des hommes (n=40) et 37,5 % de femmes (n=24), soit un sexe-ratio de 1,6 en faveur des hommes. Concernant le statut social : 66,7 % (n=38) étaient mariés, 26,3 % (n=15) veufs et deux patients étaient célibataires ou divorcés. À l'annonce du diagnostic, la majorité des patients (92,1 %, n=59) vivaient à domicile, dont une minorité assistée par une aide-ménagère (15,5 %, n=9), tandis que 5 patients (7,9%) étaient déjà institutionnalisés.

À trois (3) mois, 36 patients disposaient d'un aidant dont 63,2 % (n=24) étaient familiaux et 31,6 % (n=12) étaient aidants externes. Parallèlement, 42,6% (n=20) résidaient en institution médicalisée ; 57,4 % (n=27) à domicile dont deux patients en soins palliatifs. À six (6) et à douze (12) mois, tous les patients avaient des aidants majoritairement familiaux, respectivement (68,2% ; n=15) et (71,4% ; n=5) contre (31,8% ; n=7) et (28,6% ; n=2) non familiaux (Figure 4). L'institutionnalisation concernait 15 patients (51,7) à 6 mois et 6 patients (50%) à 12 mois (Figure 4). Sur le total de notre série, l'évaluation onco-gériatrique n'était faite que chez 4,7 % (n=3) des patients. Le tableau 1 résume les caractéristiques de notre cohorte globale et en sous-groupes en fonction de l'IK initial.

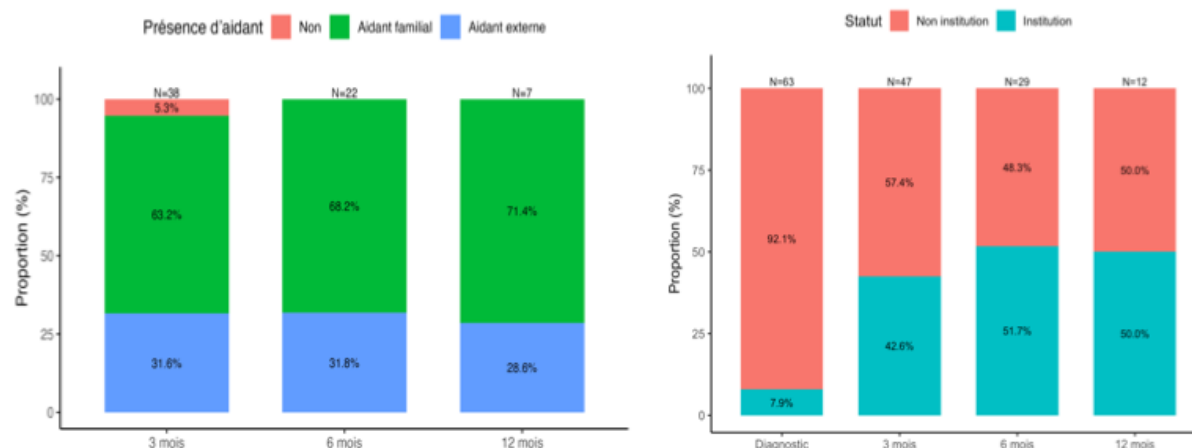


Figure 4 : Graphique illustrant la proportion d'aidants et le taux d'institutionnalisation au cours du suivi

5.2 Profils cliniques

Le syndrome d'hypertension intracrânienne était observé chez 5 patients. La crise d'épilepsie était mentionnée dans 21,9 % (n=14). Les déficits moteurs et sensitifs étaient constatés

respectivement chez 34,4 % (n= 22) et 7,8 % (n=5). L'atteinte des paires crâniennes concernait 12,5 % (n=8). Le trouble de la marche touchait 51,6 % (n=33). Les troubles cognitifs se répartissaient comme suit : trouble mnésique 42% (n=27) ; langage 29,7 % (n=19) ; troubles exécutifs 9,3 % (n=6) et confusion (n=2).

5.3 Caractéristiques de l'imagerie cérébrale

Tous les patients avaient réalisé une IRM cérébrale (Tableau 1). Dans 51,6 % (n=33) des cas la lésion tumorale était au niveau de l'hémisphère cérébral gauche ; 40,6 % (n=26) à droite ; 7,8 % (n=5) bilatérale dont une lésion tumorale au niveau de l'hémisphère cérébelleux gauche chez un patient (Figure 5). La lésion était multifocale dans 39,1 % (n=25). L'effet de masse était retrouvé chez 28,1 % (n=18).

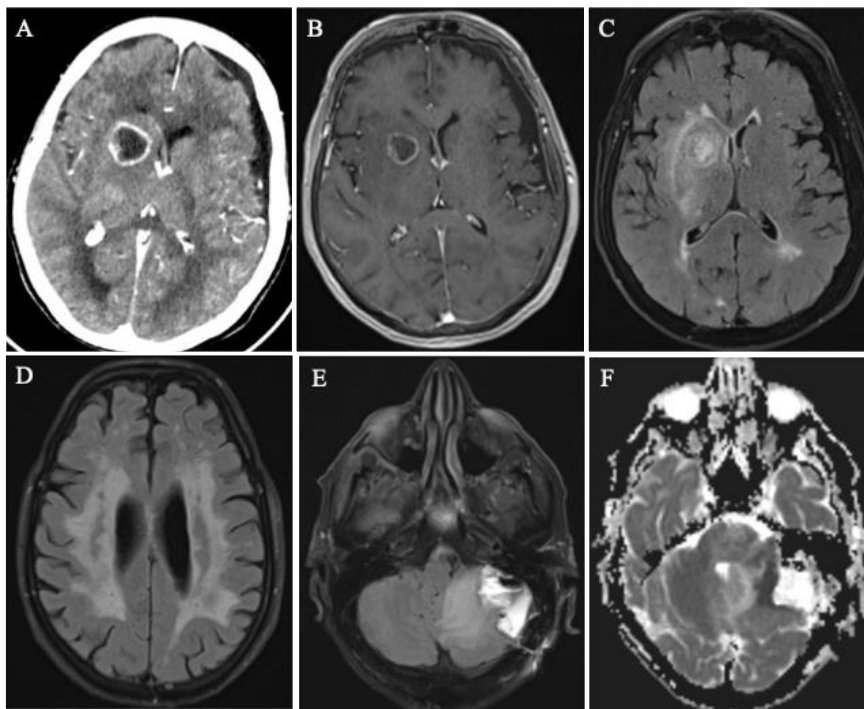


Figure 5 : Aspects radiologiques de glioblastome chez deux patients

Patient 1 : Le scanner cérébral injecté (Figure 5A) réalisé dans un contexte de céphalées chroniques, qui met en évidence un hématome sous-dural chronique associé à une lésion capsulo-lenticulaire droite hypodense, présentant un rehaussement périphérique. L'IRM montre un hyposignal T1 avec prise de contraste annulaire (Figure 5B) ainsi qu'un hypersignal FLAIR associé à un important œdème vasogénique (Figure 5C). **Patient 2 :** Les séquences FLAIR (Figure 5 : D, E) mettent en évidence un hypersignal multifocal touchant les deux hémisphères cérébraux ainsi que le cervelet gauche. La séquence de diffusion (Figure 5F) révèle des zones de restriction évoquant une forte cellularité tumorale.

Table 1 : Caractéristiques socio-démographique, clinique et radiologique des patients

Caractéristiques	Modalité	Valeur/ Effectif (%)	Valeur/ Effectif (%) IK <70	Valeur/ Effectif (%) IK ≥ 70	Valeur-P	Test
Effectif	Total	64	41 (64)	23 (36)		
Âge au diagnostic (ans)	Médiane ± DS*	83	(83,6 ± 2,6)	(82,4 ± 2,2)	0,079	Mann-Whitney
Sexe	Femme	24 (37,5)	14 (34,1)	10 (43,5)	0,638	Chi-square
	Homme	40 (62,5)	27 (65,9)	13 (56,5)		
Situation de vie	Célibataire	2 (3,5)	1 (2,8)	1 (4,8)	0,267	Fisher exact
	Marié	38 (66,7)	26 (72,2)	12 (57,1)		
	Divorcé	2 (3,5)	0	2 (9,5)		
	Veuf	15 (26,3)	9 (25)	6 (28,6)		
Habitation	Institution	5 (7,9)	4 (10)	1 (4,3)	0,644	
	Domicile	59 (92,1)	37(90,2)	22 (95,7)		
Aide-ménagère au diagnostic	Non	49 (84,5)	30 (81,1)	19 (90,5)	0,465	
	Oui	9 (15,5)	7 (18,9)	2 (9,5)		
IDE au diagnostic	IDE*	45 (81,8)	27 (79,4)	18 (85,7)	0,725	
	EMSP*	10 (18,2)	7 (20,6)	3 (14,3)		
Évaluation oncogériatrique	Oui	3 (4,7)	2 (4,9)	1 (4,3)	1,000	
	Non	61 (95,3)	39 (95,1)	22 (95,7)		
HTIC	Oui	5 (8)	2 (4,9)	3 (13)		
	Non	59 (92)	39 (95,1)	20 (87)		
Crise épilepsie	Oui	14 (21,9)	6 (14,6)	8 (34,8)	0,120	Chi-square
	Non	50 (78,1)	35 (85,4)	15 (65,2)		
Déficit moteur	Oui	22 (34,4)	22 (48,8)	2 (8,7)	0,001	Fisher exact
	Non	42 (65,6)	21 (51,2)	21 (91)		
Déficit sensitif	Oui	5 (7,8)	5 (12,2)	0	0,150	
	Non	59 (92,2)	36 (87,8)	23 (100)		
Paires crâniennes	Oui	8 (12,5)	5 (12,2)	3 (13)	1	
	Non	56 (87,5)	36 (87,8)	20 (87)		
Trouble de la marche	Oui	33 (51,6)	30 (73,2)	3 (13)	0	
	Non	31 (48,4)	11 (26,8)	20 (87)		
Trouble cognitif	Indéterminé	10 (15,6)	6 (14,6)	4 (17,4)	0,483	
	Trouble mnésique	27 (42)	20 (48,7)	7 (30,4)		
	Trouble de langage	19 (29,7)	10 (24,4)	9 (39,1)		
	Trouble exécutifs	6 (9,3)	3 (7,3)	3 (13)		
	Confusion	2 (3)	2 (4,9)	0		
Localisation tumorale	Droit	26 (40,6)	17 (41,5)	9 (39,1)	0,900	Fisher exact
	Gauche	33 (51,6)	21 (51)	12 (52)		
	Bilatéral	5 (7,8)	3 (7,3)	2 (8,7)		
	Cervelet	1 (1,6)	1 (2,4)	0		
Multifocal	Oui	25 (39,1)	18 (43,9)	7 (30,4)	0,428	Chi-square
	Non	39 (60,9)	23 (56,1)	16 (69,6)		
Effet masse	Oui	18 (28,1)	13 (31,7)	5 (21,7)	0,575	
	Non	46 (71,9)	28 (68,3)	18 (78,3)		

*EMSP : Equipe mobile de soins palliatifs, *IDE : Infirmier (e) Diplômé (e) d'Etat, DS : déviation standard

5.4 Caractéristiques histologiques et moléculaires

À l'analyse moléculaire, tous les patients avaient un IDH non muté. Le promoteur *MGMT* était méthylé chez 42,2 % (n=27) des patients, non méthylé chez 56,2 % (n=36) et en zone grise (intermédiaire) chez un patient (Tableau 2). Concernant les altérations moléculaires associées, une amplification *EGFR* était observée dans 17,2 % (n=11) des cas, une mutation du promoteur *TERT* dans 50 % (n=32), ainsi qu'un cas présentant un gain du chromosome 7 associé à une perte du chromosome 10.

5.5 Traitement

Concernant l'aspect chirurgical, la résection était complète 23,4 % (n=15), partielle 25% (n=16) et la biopsie réalisée chez 51,6 % (n=33). Une aggravation neurologique clinique post-chirurgicale était observée chez 9,4 % (n=6). L'imagerie (Scanner cérébral) réalisée en post-opératoire retrouvait 19% (n=12) d'hémorragie intraparenchymateuse.

À la consultation d'annonce, 78% (n=50) de notre population avait bénéficié de traitement par corticothérapie. La dose médiane administrée était : 40 mg (0 - 450).

La majorité des patients (56,2 % ; n=36) ont reçu en première ligne une CT seule (TMZ), tandis que 26,6 % (n=17) ont bénéficié d'une RCT et 17,2 % (n=11) de soins palliatifs initiaux. Aucun patient n'a été traité par RT exclusive. Chez les malades traités par RCT, le protocole PERRY était utilisé, ajusté à l'âge. Le nombre médian de cycles mensuels de TMZ administrés était de 3 (1-12). Au cours de l'évolution, 14,1 % des patients (n=9) ont reçu du bévacicumab. L'utilisation des champs électriques alternatifs de basse fréquence (Tumor Treating Fields) a été rapportée chez un seul patient. À la progression tumorale, 45 % des patients (n=29) ont été orientés en structure des soins palliatifs (SP) ; les données étaient manquantes pour 34% (n=22). Six patients ont reçu une CT seule (dont carboplatine, procarbazine et lomustine chez 3 d'entre eux) et quatre ont bénéficié d'une RT incluant une réirradiation. Dans le registre thérapeutique, la RCT concomitante a été instaurée chez un patient et deux patients ont bénéficié d'une surveillance. Aucune reprise chirurgicale n'a été réalisée à la progression de la maladie. Le tableau 2 détaille les caractéristiques thérapeutiques au cours du suivi.

Table 2 : Récapitulatif des profils moléculaires et thérapeutiques

Caractéristiques	Modalité	Valeur/ Effectif (%)	Valeur/ Effectif (%) < 70 n	IK < 70%	Valeur/ Effectif (%) ≥ 70 n	IK ≥ 70%	Valeur-P	Test
Corticoïdes	Médiane ± DS	40 ± 60,37	41	60 ± 71,7	23	20 ± 25	0,042	Mann-Whitney
Type de chirurgie	Biopsie	33 (51,6)	25	61	8	34,8	0,130	Chi-square
	Résection partielle	16 (25)	8	19,5	8	34,8	0	
	Résection complète	15 (23,4)	8	19,5	7	30,4	0	
Statut <i>MGMT</i>	Non méthylé	36 (57,1)	23	56,1	13	59,1	1	Fisher exact
	Méthylé	27 (42,9)	18	43,9	9	40,9		
	Zone grise	1	0	0	0	0		
Amplification <i>EGFR</i>	Non	30 (46,9)	20	48,8	10	43,5	0,650	Fisher exact
	Oui	11 (17,2)	8	19,5	3	13		
	Indéterminé	23 (35,9)	13	31,7	10	43,5		
Promoteur <i>TERT</i> muté	Non	6 (9,4)	4	9,8	2	8,7	0,928	Fisher exact
	Oui	32 (50)	21	51,2	11	47,8		
	Indéterminé	26 (40,6)	16	39	10	43,5		
Gain chromosome 7/perte chromosome10	Non	1 (1,6)	1	2,4	0	0	1	Fisher exact
	Oui	1 (1,6)	1	2,4	0	0		
	Indéterminé	62 (96,9)	39	95	23	100		
Traitement de 1^{ère} ligne	SP	11 (17,2)	11	26	0	0	0,004	Fisher exact
	RCT	17 (26,6)	7	17,1	10	43,5	0	
	CT	36 (56,2)	23	56,1	13	56,5		
Bevacizumab	Non	55 (86)	39	95,1	16	69,6	0,008	Fisher exact
	Oui	9 (14)	2	4,9	7	30,4		
Traitement de 2^{ème} ligne *	SP	29 (69)	19	82,6	10	52,6	0,080	Fisher exact
	RCT	1 (1,6)	0	0	1	5,3		
	RT	4 (6)	3	13	1	5,3		
	CT	6 (14)	1	4,3	5	26,3		
	Surveillance	2 (3,13)	0	0	2	10,5		

* Vingt-deux (22) patients présentaient des données manquantes : 18 avec IK<70% et 4 avec IK ≥ 70%. Les effectifs analysés étaient respectivement de 23 et 19 patients dans les deux groupes.

5.6 Autonomie

5.6.1 Évolution de l'IK dans la population globale

Au diagnostic, l'IK médian était de 60 % $\pm$ 13,6 (n=64) (Figure 6). Une amélioration légère et transitoire était observée à 3 mois (65 %, n=44), suivie d'une stabilité relative à 6 mois (63 %, n=26), puis d'une chute à 12 mois (63 %, n=26). Cette trajectoire suggère une stabilité initiale après la prise en charge, suivie d'une détérioration progressive d'autonomie fonctionnelle à partir de 6 mois.

Le diagramme en barres empilées illustre (Figure 6) la distribution des patients selon 3 catégories fonctionnelles : rouge : IK < 50 (dépendance sévère), jaune : IK 50 - 70 (autonomie partielle) et vert : IK $\geq$ 70 (autonomie conservée). Nous observons une proportion plus élevée de patients autonomes (vert) au diagnostic, mais au fil du suivi, la part de patients dépendants (rouge + jaune) augmente, surtout à 12 mois, traduisant une perte d'autonomie progressivement.

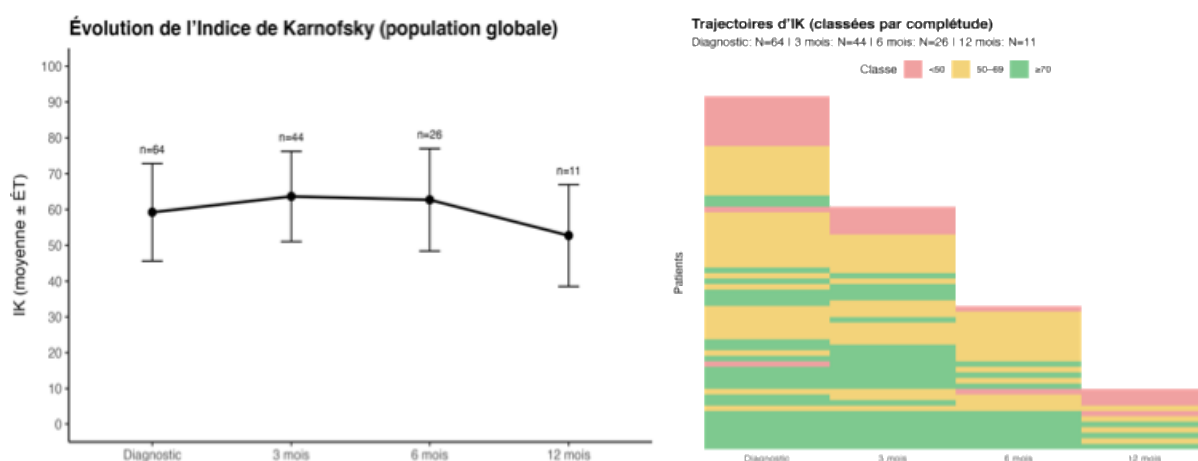
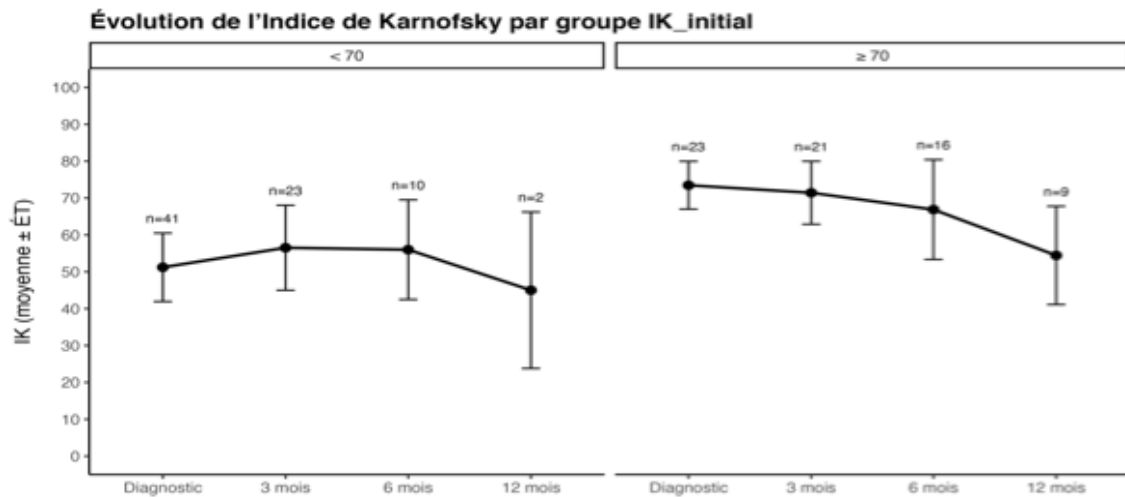


Figure 6 : Évolution de la trajectoire de l'IK dans la population globale

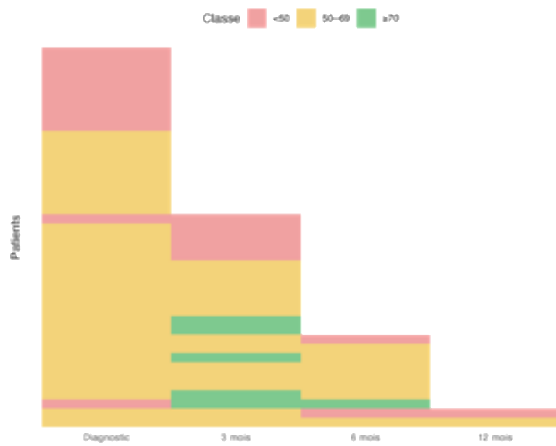
5.6.2 Évolution de l'IK selon la dichotomie < 70 vs ≥ 70

La dichotomisation au diagnostic (figure 7) (< 70 vs ≥ 70) a mis en évidence deux trajectoires distinctes. Chez les patients avec un l'IK initial < 70 ($n=41$), l'IK médian était autour de 50%, avec une amélioration fonctionnelle transitoire à 3 mois puis une légère stabilité à 6 mois. Néanmoins à 12 mois, la médiane chutait en dessous de 50% ($n=2$), confirmant ainsi un pronostic fonctionnel défavorable dans cette tranche. À l'inverse, dans le groupe avec un IK initial ≥ 70 ($n=23$), il était autour de 75%, se maintenant relativement à 3 et 6 mois, puis déclinant nettement à 12 mois avoisinant 60%. Ici, les patients conservaient plus longtemps leur autonomie, mais une détérioration significative est observée au-delà de 6 mois. L'analyse des trajectoires fonctionnelles met en évidence deux profils distincts (en bas du diagramme en barres). Chez les patients avec un IK initial < 70 , certains sujets présentant initialement une altération sévère d'autonomie (IK < 50 en rouge) ou partiellement altérée (IK 50-69 en jaune) ont transitoirement amélioré leur statut vers le vert (≥ 70 , autonomie conservée). En revanche, chez les patients avec un IK initial ≥ 70 , les trajectoires exposent majoritairement une évolution descendante, passant graduellement vers le jaune puis le rouge, traduisant une perte continue d'autonomie au cours de leur suivi. La figure 4 illustre la proportion d'aidants et le taux d'institutionnalisation au cours du suivi, selon la dichotomisation de l'IK (Figure 8).



Trajectoires d'IK – Groupe < 70

Diagnostic: N=41 | 3 mois: N=23 | 6 mois: N=10 | 12 mois: N=2



Trajectoires d'IK – Groupe ≥ 70

Diagnostic: N=23 | 3 mois: N=21 | 6 mois: N=16 | 12 mois: N=9

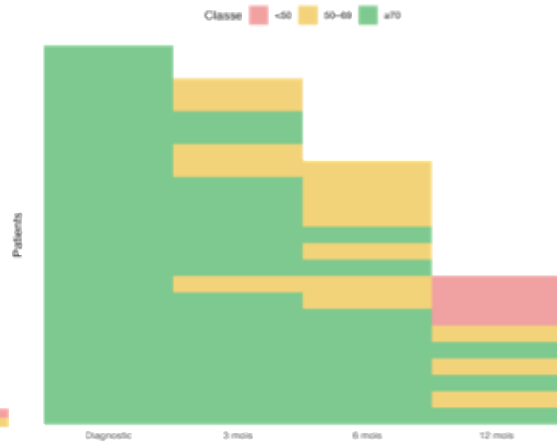


Figure 7 : Évolution de l'IK initial et au cours du suivi (<70 et >70)

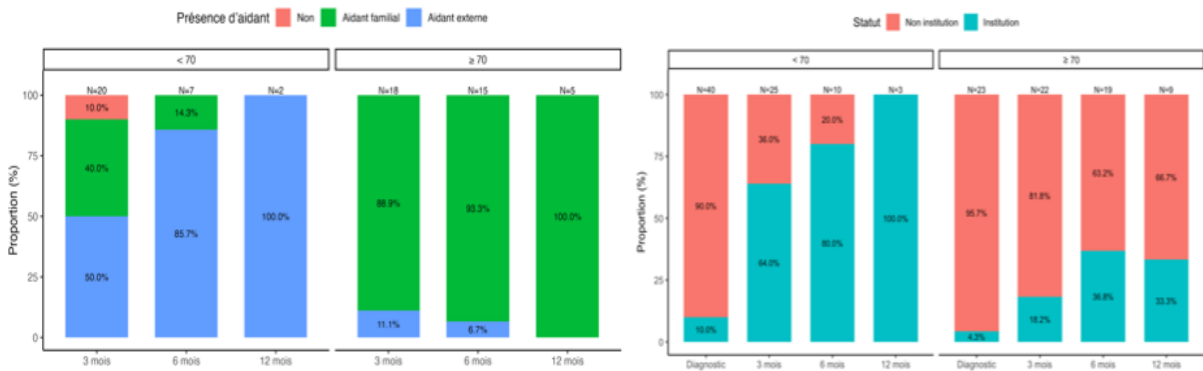


Figure 8 : Proportion des aidants et taux d'institutionnalisation, selon la dichotomisation de l'IK

5.7 Survie

5.7.1 Survie globale selon l'IK

La courbe de survie (Figure 9) selon la dichotomisation de l'IK au diagnostic montre une médiane de survie de quatre mois pour les patients avec un $IK < 70$ et autour de treize mois pour ceux avec un $IK \geq 70$. Le test du log-rank est statistiquement très significatif ($p < 0,001$), et l'analyse de Cox indique un hazard ratio (HR) de 0,29 (IC95 % : 0,17-0,52), traduisant un meilleur pronostic dans le groupe $IK \geq 70$.

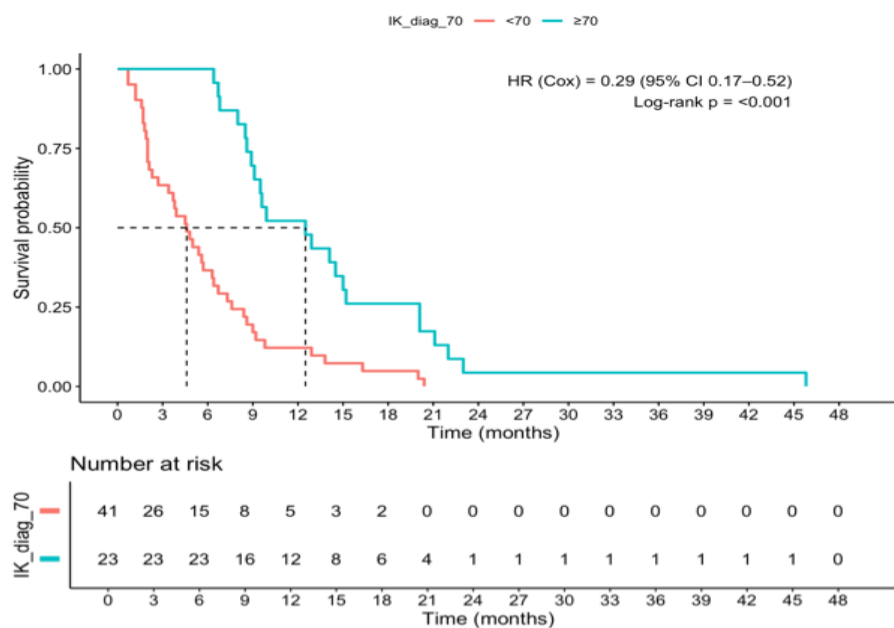


Figure 9 : Survie globale selon l'IK

5.7.2 Survie globale et statut *MGMT*

La courbe de survie globale (Figure 10A) montre une médiane de survie à 7 mois (IC95 % : 5,7-9,0). La diminution rapide et continue de la probabilité de survie globale dans les premiers mois explique un pronostic défavorable. L'analyse en sous-groupes selon le statut de méthylation du promoteur *MGMT* (Figure 10B) ne met pas en évidence de différence significative ($p = 0,642$) entre les patients méthylés (8,5 mois) et non méthylés (6,5 mois), donc le risque de décès est comparable dans ces sous-groupes (HR = 0,89 ; IC95 % : 0,53-1,48).

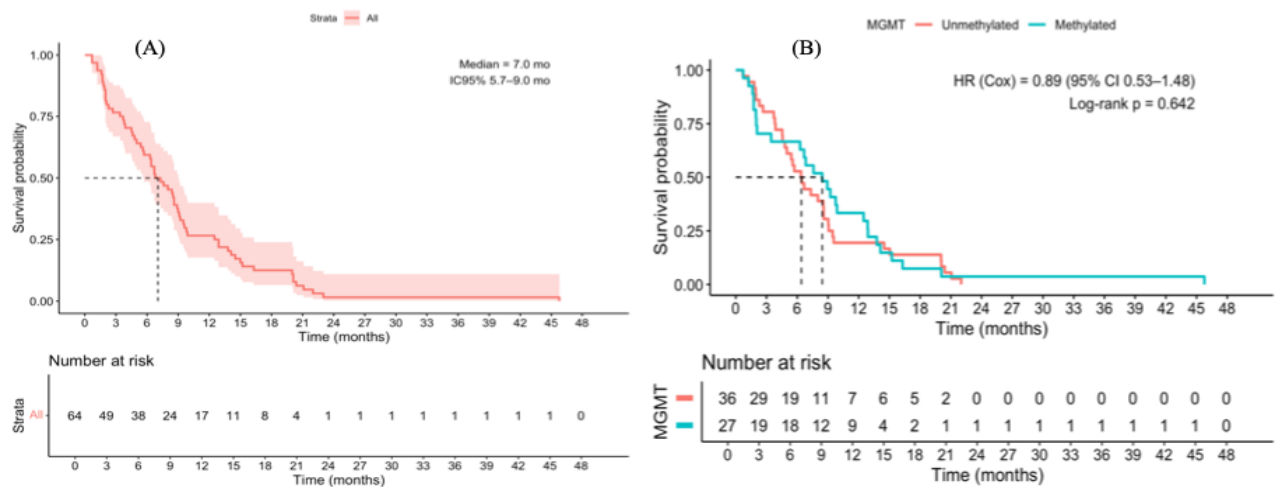


Figure 10 : Graphique de survie globale et selon le statut *MGMT*

5.7.3 Durée d'autonomie et survie globale

Dans l'analyse en régression linéaire (Figure 11), une corrélation modérément positive est observée entre la durée d'autonomie et la survie globale : plus la durée d'autonomie est longue, meilleure est la survie globale.

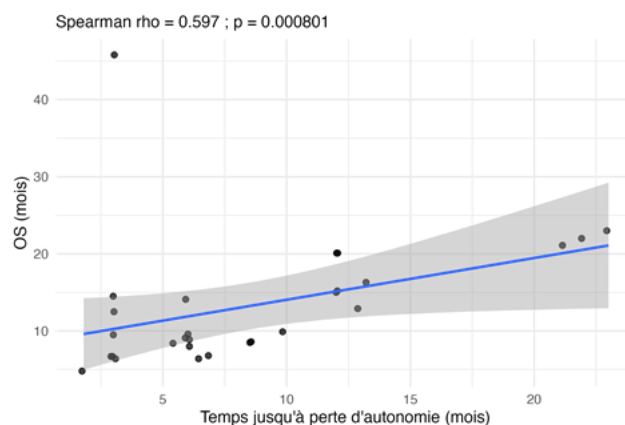


Figure 11 : Corrélation entre la durée d'autonomie et survie globale

5.7.4 Trajectoires IK et prise en charge

L'analyse des trajectoires individuelles post-chirurgicales met en évidence une hétérogénéité des parcours selon l'IK d'évolution fonctionnelle (Figure 12). Près du quart (36 %, n=23) de notre population entamait leur suivi avec une autonomie conservée ($IK \geq 70$, vert), se maintenant relativement jusqu'à trois mois. Toutefois, de nombreux patients (64 %, n=41) présentaient une dégradation progressive vers une autonomie partielle ($50 \leq IK < 70$, jaune) ou sévèrement altérée ($IK < 50$, rouge). Inversement, cinq patients présentant initialement une autonomie altérée ont connu une amélioration transitoire à partir de 3 mois, rarement maintenue à long terme avant le décès (triangle noir). Les événements de progression (croix) apparaissaient fréquemment (19 %, n=12) coïncidant avec une chute de l'autonomie.

L'introduction du bévacicumab (carrés violets) intervenait le plus souvent après la survenue

d'une progression. En dernier lieu, aucune différence significative n'a été observée selon le traitement de première ligne (SP (0) ; RCT (1) ; CT (3)).

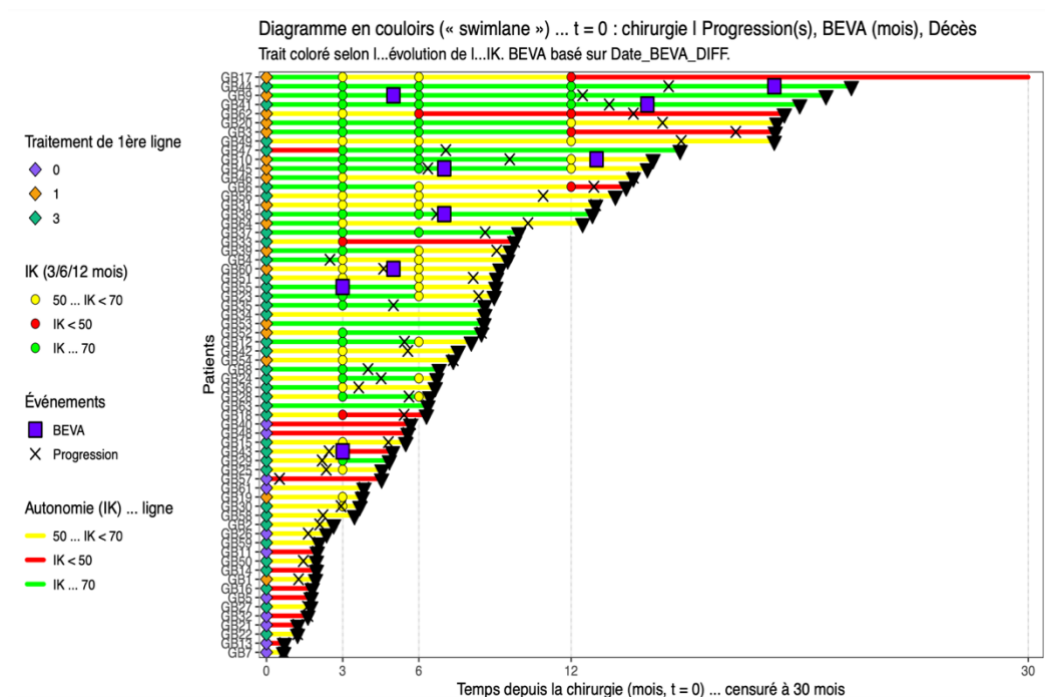


Figure 12 : Diagramme montrant l'évolution individuelle des patients : autonomie, événement de progression et décès.

5.7.5 Facteur pronostique et maintien d'autonomie

Au diagnostic, parmi les variables étudiées, seul le trouble de la marche était significativement ($p < 0,001$) associé à la perte d'autonomie. Les autres variables telles que : le type de chirurgie ($p = 0,247$), le statut *MGMT* ($p = 0,632$) et l'utilisation des corticoïdes ($p = 0,119$) ne mettaient pas en évidence une association significative. À l'analyse multivariée, le bévacicumab était le seul facteur associé au maintien de l'autonomie ($HR = 0,16$; $IC95\%$: $0,04-0,63$; $p = 0,008$).

5.7.6 Toxicité liée au traitement

Les complications thérapeutiques étaient observées chez 34% (n=22) des patients (Figure 13). Les événements indésirables les plus fréquents étaient l'asthénie (40,9% ; n=9) et la thrombopénie (27,2% ; n=6), suivies de la constipation (13,6% ; n=3). La cytolysé hépatique ainsi que les infections urinaires ont concerné chacun deux patients. Les autres événements indésirables, tels que l'embolie pulmonaire, l'escarre, l'infection pulmonaire, la neutropénie et la toxidermie, ont été observés de manière isolée (Figure 13B). La majorité des patients présentaient des effets indésirables de grade 2, tandis que des toxicités sévères (grade 4) ont été rapportées principalement pour les atteintes hématologiques, en particulier la neutropénie et la thrombopénie (Figure 13A).

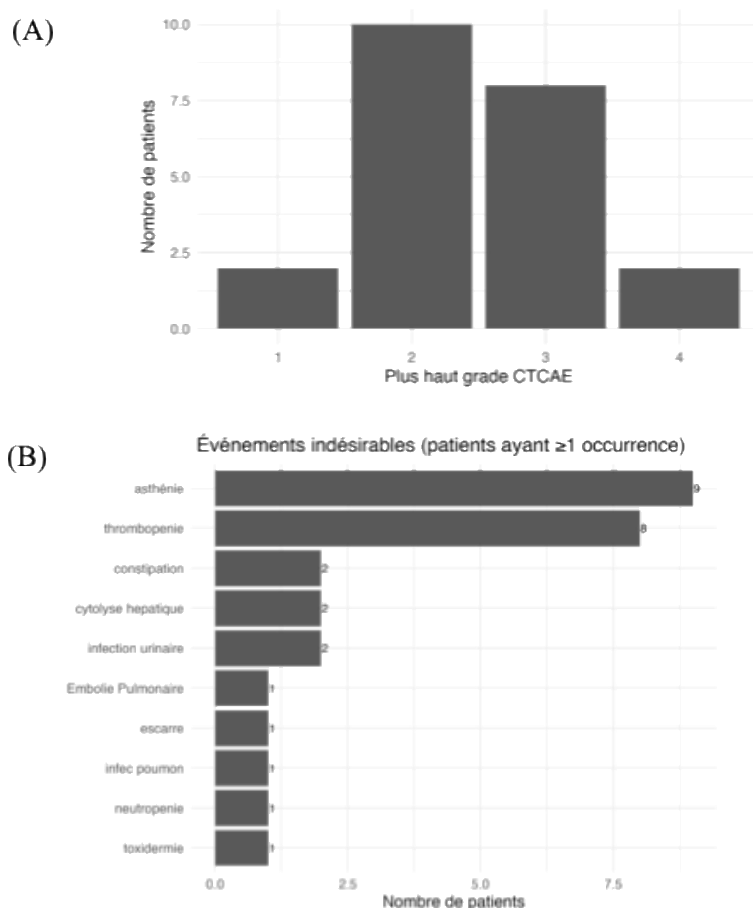


Figure 13 : Complications thérapeutiques

Discussion & Commentaire

6 Discussion et commentaire

Dans cette étude rétrospective monocentrique portant sur des patients octogénaires et plus atteints de glioblastome de 2016 à 2024. Nous nous sommes intéressés à l'autonomie fonctionnelle et au statut *MGMT*, principaux facteurs à prendre en compte dans la prise de décision thérapeutique. Le premier apparaît comme un élément essentiel pour l'évaluation de la dépendance ou de l'indépendance mais aussi de la qualité de vie de ces patients.

Auparavant, dans les essais thérapeutiques oncologiques, la survie sans progression et globale était largement représentée comme critère de jugement. De plus, la qualité de vie occupe une place importante dans le choix de traitement oncologique, de surcroît dans cette tranche de population dite « the oldest old », groupe fragile dont la proportion augmente avec le vieillissement de la population. Le dernier conditionne la sensibilité de la CT notamment par TMZ, ce qui est établi chez les sujets de moins de 80 ans, plus spécifiquement avant 70 ans [11].

6.1.1 Profils socio-démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques

Les caractéristiques démographiques, cliniques, radiologiques, histologiques et thérapeutiques de notre cohorte sont comparables aux données rapportées dans la littérature[83,84]. Nos résultats mettent en évidence que les patients atteints étaient très âgés (médiane de 83 ans), le sex-ratio en faveur des hommes, traduisant une population fragile mais bénéficiant d'un certain soutien familial et non familial. La proportion importante de patients vivant à domicile au diagnostic souligne la place centrale du maintien dans le cadre habituel de vie, mais l'évolution vers l'institutionnalisation au fil du suivi reflète la perte progressive d'autonomie liée à la maladie. Le recours quasi-total aux aidants, essentiellement familiaux, témoigne de la dépendance croissante de ces patients et du rôle crucial de l'entourage dans la prise en charge.

6.1.2 Évaluation onco-gériatrique

Toutefois, la réalisation d'une évaluation onco-gériatrique n'a concerné que trois patients, ce qui constitue une limite majeure. Néanmoins, la démarche est fortement recommandée pour adapter les stratégies thérapeutiques, anticiper la perte d'autonomie et optimiser l'orientation vers des soins de support ou palliatifs. Par exemple, en plus de l'autonomie fonctionnelle, une récente étude faite par *Lombardi et al.* suggère l'intégration systématique d'une évaluation

gériatrique afin d'identifier les comorbidités, de mieux personnaliser la prise en charge des patients âgés et guider les décisions thérapeutiques [18].

6.1.3 Autonomie et survie globale

Dans notre cohorte un $IK \geq 70$ au diagnostic (36 % de la population) est associé à une survie nettement plus longue ($HR=0,29$; $p<0,001$) (médiane autour de 13 comparé à 4 mois pour $IK < 70$ (64 %)) et à un maintien d'autonomie plus durable. Ces résultats rejoignent ceux de *Stadler et al.* dans une étude rétrospective portant sur 107 patients âgés ≥ 80 ans (âge médian : 82,4 ans) [17]. Dans leur étude, l'IK initial était classé en trois catégories (≤ 60 , 70-80, ≥ 90). Comparés au groupe $IK \geq 90$ (26%), les patients avec $IK \leq 60$ (33%) et ceux avec IK 70-80 (41%) présentaient respectivement un risque de décès multiplié par 4,03 ($p<0,001$) et 2,7 ($p<0,001$).

À l'inverse de la plupart des données de la littérature qui montrent une survie plus longue chez ceux porteurs d'une méthylation du promoteur MGMT, nous n'observons pas de différence significative ($HR=0,89$; $p = 0,642$). Cette absence d'effet pourrait s'expliquer par la taille de notre échantillon qui est limitée. Ces résultats contrastent avec ceux de la cohorte rétrospective de *Weller et al.* portant sur 76 cas de glioblastome biopsié, mais non résécable (âge médian : 82 ans (80-89) ; IK initial médian : 80 (50-90)) [19]. Dans le sous-groupe à promoteur MGMT méthylé, les patients ayant reçu un traitement oncologique présentaient une meilleure survie que ceux pris en charge par le soin de confort (6,2 comparé à 2,6 ; $p<0,001$).

L'analyse des trajectoires fonctionnelles met en évidence l'importance de l'IK comme marqueur pronostique au cours du suivi des patients ≥ 80 ans atteints de glioblastome. Près du tiers ($n=23$) de notre population débutait avec une autonomie conservée ($IK \geq 70$), mais une tendance générale au déclin fonctionnel était observée, souvent en parallèle de la progression tumorale. La survenue d'événements de progression s'accompagnait fréquemment d'une chute marquée de l'autonomie, soulignant la valeur de l'IK comme reflet clinique de l'évolution tumorale surtout dans cette tranche d'âge. Le recours au bévacicumab intervenait le plus souvent après la première progression, traduisant une stratégie thérapeutique de rattrapage. Toutefois, son effet se limitait quelquefois au maintien de l'autonomie ($HR=0,164$; $p<0,008$), rejoignant les résultats de la littérature qui rapportent un bénéfice fonctionnel transitoire sans impact majeur sur la survie globale [64]. Toutefois,

aucune toxicité significative attribuable au bévacizumab n'a été observée au cours de cette étude.

6.1.4 Toxicité

Enfin, la tolérance du traitement apparaît globalement acceptable, la majorité des toxicités étant de grade 1-2. Toutefois, la survenue d'événements hématologiques sévères (grades 3-4), en particulier la neutropénie et la thrombopénie, impose une surveillance rapprochée et des mesures de prévention adaptées. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature, qui rapportent également une prévalence élevée des toxicités hématologiques et une moindre fréquence mais cliniquement significative des toxicités non hématologiques [15].

6.1.5 Limites

Notre étude présente quelques limites. D'abord, son caractère monocentrique et rétrospectif peut entraîner des biais de sélection. Ensuite, la dichotomisation de l'IK au diagnostic a servi de référence pour l'ensemble du suivi. Cette approche ne tient pas compte des variations ultérieures d'autonomie (gain ou perte) et peut induire une erreur de classement. Un patient présentait le statut *MGMT* intermédiaire (zone grise) pris en compte dans la population totale mais pas dans la dichotomisation de la méthylation *MGMT* ; ceci pourrait avoir un impact sur la puissance des effets.

7 Conclusion

Cette étude met en lumière le rôle central de l'autonomie fonctionnelle dans la prise de décision thérapeutique chez les patients âgés de 80 ans et plus atteints de glioblastome. L'indice de Karnofsky initial se révèle être un marqueur pronostique majeur, corrélé à la survie globale et à la qualité de vie. Par ailleurs, nos résultats soulignent la nécessité d'intégrer systématiquement une évaluation onco-gériatrique dès l'annonce du diagnostic afin d'adapter la prise en charge à la fragilité de cette population, anticiper la perte d'autonomie et optimiser les soins de support.

En définitive, au-delà des caractéristiques moléculaires telles que le statut *MGMT*, l'évaluation fonctionnelle et onco-gériatrique doit constituer une pierre angulaire dans la stratégie thérapeutique des patients octogénaires et plus atteints de glioblastome. Une étude multicentrique française portant sur une large population pourrait être utile pour confirmer nos résultats.

8 Recommandations

À l'issue de ce travail mené au Service de Neuro-Oncologie du CHU de la Timone, Marseille, France nous formulons des recommandations suivantes à l'attention des autorités et de la population malienne :

Au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

- Renforcer l'enseignement de la Neuro-Oncologie dans les structures de formations médicales.
- Assurer la formation continue des étudiants, médecins et chercheurs dans le domaine de la Neuro-Oncologie.

Au Ministère de la Santé et du Développement Social

- Véhiculer à travers les médias et les réseaux sociaux des campagnes de sensibilisation sur les tumeurs cérébrales.
- Mettre en place un programme de prise en charge des patients atteints de tumeurs cérébrales primitives à travers la création des unités de Neuro-Oncologie dans les Centres Hospitaliers Universitaires.

Aux personnels de santé :

- Référer précocement tout cas de suspicion de tumeurs cérébrales primitives dans des structures spécialisées.
- Renforcer la collaboration avec tous les spécialistes impliqués dans la prise en charge des tumeurs cérébrales primitives dans un esprit de multidisciplinarité.
- Organiser des séances d'enseignement postuniversitaires sur la Neuro-Oncologie.

A la population

- Consulter précocement, devant tout symptôme neurologique d'installation aiguë ou chronique, dans des centres de santé les plus proches.

9 Références

- [1] Melhem JM, Detsky J, Lim-Fat MJ, et al. Updates in IDH-Wildtype Glioblastoma. *Neurotherapeutics* 2022; 19: 1705–1723.
- [2] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol* 2021; 23: 1231–1251.
- [3] Biau J, Dalloz P, Durando X, et al. Glioblastome du sujet âgé : état de l’art. *Bull Cancer*. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1016/j.
- [4] Rock K, McArdle O, Forde P, et al. A clinical review of treatment outcomes in glioblastoma multiforme - The validation in a non-trial population of the results of a randomised Phase III clinical trial: Has a more radical approach improved survival? *British Journal of Radiology*; 85. Epub ahead of print September 2012. DOI: 10.1259/bjr/83796755.
- [5] Baldi I, Huchet A, Bauchet L, et al. Épidémiologie des glioblastomes. *Neurochirurgie* 2010; 56: 433–440.
- [6] Jang B, Yoon D, Lee JY, et al. Integrative multi-omics characterization reveals sex differences in glioblastoma. *Biol Sex Differ*; 15. Epub ahead of print 1 December 2024. DOI: 10.1186/s13293-024-00601-7.
- [7] Davis ME. Glioblastoma: Overview of disease and treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2016; 20: 1–8.
- [8] Minniti G, Lombardi G, Paolini S. Glioblastoma in elderly patients: Current management and future perspectives. *Cancers (Basel)*; 11. Epub ahead of print 1 March 2019. DOI: 10.3390/cancers11030336.
- [9] Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med*; 987–96.
- [10] Perry JR, Laperriere N, O’Callaghan CJ, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2017; 376: 1027–1037.
- [11] Hegi ME, Oppong FB, Perry JR, et al. No benefit from TMZ treatment in glioblastoma with truly unmethylated MGMT promoter: Reanalysis of the CE.6 and the pooled Nordic/NOA-08 trials in elderly glioblastoma patients. *Neuro Oncol* 2024; 26: 1867–1875.
- [12] Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 707–715.
- [13] Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 916–926.
- [14] Pérez-Larraya JG, Ducray F, Chinot O, et al. Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: An ANOCEF phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 3050–3055.
- [15] Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma: Correlation with MGMT promoter methylation status. *Cancer* 2009; 115: 3512–3518.
- [16] Al Feghali KA, Buszek SM, Elhalawani H, et al. Real-world evaluation of the impact of radiotherapy and chemotherapy in elderly patients with glioblastoma based on age and performance status. *Neurooncol Pract* 2021; 8: 199–208.
- [17] Stadler C, Gramatzki D, Le Rhun E, et al. Glioblastoma in the oldest old: Clinical characteristics, therapy, and outcome in patients aged 80 years and older. *Neurooncol Pract* 2024; 11: 132–141.

- [18] Lombardi G, Bergo E, Caccese M, et al. Validation of the comprehensive geriatric assessment as a predictor of mortality in elderly glioblastoma patients. *Cancers (Basel)*; 11. Epub ahead of print 1 October 2019. DOI: 10.3390/cancers11101509.
- [19] Weller J, Katzendobler S, Niedermeyer S, et al. Treatment benefit in patients aged 80 years or older with biopsy-proven and non-resected glioblastoma is dependent on MGMT promoter methylation status. *J Neurooncol* 2023; 163: 407–415.
- [20] Arakawa Y, Mineharu Y, Uto M, et al. Optimal managements of elderly patients with glioblastoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2022; 52: 825–834.
- [21] Davis ME. Glioblastoma: Overview of disease and treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2016; 20: 1–8.
- [22] Brodbelt A, Greenberg D, Winters T, et al. Glioblastoma in England: 2007-2011. *Eur J Cancer* 2015; 51: 533–542.
- [23] *Registre des cancers de la région du Grand Casablanca Rapport d'incidence 2013-2017*, https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/Registre_des_Cancers_de_la_Région_du_Grand_Casablanca_2013-2017.pdf (accessed 29 October 2025).
- [24] Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. *JAMA* 2013; 310: 1842–1850.
- [25] Benouaich-Amiel A, Larrieu D. Astrocytome de haut grade et glioblastome. *EMC – Neurologie*; 47.
- [26] Woehrer A, Bauchet L, Barnholtz-Sloan JS. Glioblastoma survival: Has it improved? Evidence from population-based studies. *Current Opinion in Neurology* 2014; 27: 666–674.
- [27] Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol* 2022; 24: V1–V95.
- [28] Pouyan A, Ghorbanlo M, Eslami M, et al. Glioblastoma multiforme: insights into pathogenesis, key signaling pathways, and therapeutic strategies. *Molecular Cancer*; 24. Epub ahead of print 1 December 2025. DOI: 10.1186/s12943-025-02267-0.
- [29] Brown M, Schrot R, Bauer K, et al. Incidence of first primary central nervous system tumors in California, 2001-2005. *J Neurooncol* 2009; 94: 249–261.
- [30] Sadetzki S, Zach L, Chetrit A, et al. Epidemiology of gliomas in Israel: a nationwide study. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 264–9.
- [31] Malmer B HRGH. Familial brain tumours-genetics or environment? A nationwide cohort study of cancer risk in spouses and first-degree relatives of brain tumour patients. *Int J Cancer* 2003; 106: 260–3.
- [32] Ostrom QT, Fahmideh MA, Cote DJ, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-Oncology* 2019; 21: 1357–1375.
- [33] Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, et al. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurologic Clinics* 2007; 25: 867–890.
- [34] Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Hepworth SJ, et al. History of allergies and risk of glioma in adults. *Int J Cancer* 2006; 119: 2165–2172.
- [35] Wrensch M, Weinberg A, Wiencke J, et al. History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol* 2005; 161: :929-38.
- [36] Choi YJ, Moskowitz JM, Myung SK, et al. Cellular phone use and risk of tumors: Systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 1–21.
- [37] Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, et al. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurologic Clinics* 2007; 25: 867–890.

- [38] Doğanlar O, Doğanlar ZB, Kurtdere AK, et al. Chronic exposure of human glioblastoma tumors to low concentrations of a pesticide mixture induced multidrug resistance against chemotherapy agents. *Ecotoxicol Environ Saf*; 202. Epub ahead of print 1 October 2020. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.110940.
- [39] Vienne-Jumeau A, Tafani C, Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. *Revue Neurologique* 2019; 175: 664–678.
- [40] Kan P, Simonsen SE, Lyon JL, et al. Cellular phone use and brain tumor: A meta-analysis. *J Neurooncol* 2008; 86: 71–78.
- [41] Bailey P, Cushing H. Classification of the Tumours of the Glioma Group on a Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. *THE CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL*.
- [42] Zülch KJ (Klaus J 1910-1988. ; WHO. *Histological typing of tumours of the central nervous system K.J. Zülch, in collaboration with pathologists in 14 countries*. Switzerland: Geneva : World Health Organization 1979.
- [43] Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System. In: Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW (eds) *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 5–10.
- [44] Burger PC. *Revising the world health organization (WHO) blue book- 'Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System'*. KluwerAcademic Publishers, 1995.
- [45] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica* 2007; 114: 97–109.
- [46] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica* 2016; 131: 803–820.
- [47] Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer* 2022; 128: 47–58.
- [48] Picca A, Santonocito OS, Di Stefano AL. Avancées dans le traitement des patients avec glioblastome. *EMC - Neurologie*; 47.
- [49] Wang S, Song C, Zha Y, et al. The prognostic value of MGMT promoter status by pyrosequencing assay for glioblastoma patients' survival: A meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*; 14. Epub ahead of print 12 October 2016. DOI: 10.1186/s12957-016-1012-4.
- [50] Quillien V, Vauléon É, Saikali S, et al. Intérêt de la MGMT dans les gliomes. *Bulletin du Cancer* 2011; 98: 291–303.
- [51] Hegi ME, Diserens A-C, Godard S, et al. *Clinical Trial Substantiates the Predictive Value of O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Promoter Methylation in Glioblastoma Patients Treated with Temozolomide*, <http://aacrjournals.org/clincancerres/article-pdf/10/6/1871/1955669/1871.pdf>.
- [52] Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, et al. *MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma*, www.nejm.org.
- [53] Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 2018; 555: 469–474.
- [54] Bady P, Delorenzi M, Hegi ME. Sensitivity Analysis of the MGMT-STP27 Model and Impact of Genetic and Epigenetic Context to Predict the MGMT Methylation Status in Gliomas and Other Tumors. *Journal of Molecular Diagnostics* 2016; 18: 350–361.
- [55] Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. *JAMA* 2013; 310: 1842–1850.

- [56] Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al. Glioblastoma in adults: A Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology* 2020; 22: 1073–1113.
- [57] ANOCEF – Association des Neuro-Oncologues d’Expression Française. Référentiel Glioblastome 2025 – Version 2025.
- [58] La réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie. *INCa*.
- [59] Evans E, Staffurth J. Principles of cancer treatment by radiotherapy. *Surgery (United Kingdom)* 2018; 36: 111–116.
- [60] Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al. Glioblastoma in adults: A Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology* 2020; 22: 1073–1113.
- [61] Picca A, Santonocito OS, Di Stefano AL. Avancées dans le traitement des patients avec glioblastome. *EMC - Neurologie*; 47.
- [62] Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-Treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2015; 314: 2535–2543.
- [63] Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2014; 370: 709–722.
- [64] Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2014; 370: 699–708.
- [65] Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2017; 377: 1954–1963.
- [66] Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): A randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 943–953.
- [67] European Medecine Agency. Refus d’une modification de l’autorisation de mise sur le marché pour Avastin (bevacizumab). 2014.
- [68] Andrews LJ, Thornton ZA, Saincher SS, et al. Prevalence of BRAFV600 in glioma and use of BRAF Inhibitors in patients with BRAFV600 mutation-positive glioma: Systematic review. *Neuro-Oncology* 2022; 24: 528–540.
- [69] Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18: 170–186.
- [70] Picca A, Berzero G, Bielle F, et al. FGFR1 actionable mutations, molecular specificities, and outcome of adult midline gliomas. *Neurology* 2018; 90: e2086–e2094.
- [71] Di Stefano AL, Fucci A, Frattini V, et al. Detection, characterization, and inhibition of FGFR-TACC fusions in IDH wild-type glioma. *Clinical Cancer Research* 2015; 21: 3307–3317.
- [72] *A Phase III Clinical Evaluation of Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase and Ganciclovir Gene Therapy as an Adjuvant to Surgical Resection and Radiation in Adults with Previously Untreated Glioblastoma Multiforme.*
- [73] Westphal M, Ylä-Herttuala S, Martin J, et al. Adenovirus-mediated gene therapy with sitimagene ceradenovec followed by intravenous ganciclovir for patients with operable

- high-grade glioma (ASPECT): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 823–833.
- [74] Lim M, Weller M, Idbaih A, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter. *Neuro Oncol* 2022; 24: 1935–1949.
 - [75] Omuro A, Brandes AA, Carpentier AF, et al. Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: An international randomized phase III trial. *Neuro Oncol* 2023; 25: 123–134.
 - [76] Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients with Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1003–1010.
 - [77] Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med* 2019; 25: 477–486.
 - [78] Schalper KA, Rodriguez-Ruiz ME, Diez-Valle R, et al. Neoadjuvant nivolumab modifies the tumor immune microenvironment in resectable glioblastoma. *Nat Med* 2019; 25: 470–476.
 - [79] McFaline-Figueroa JR, Sun L, Youssef GC, et al. Neoadjuvant anti-PD1 immunotherapy for surgically accessible recurrent glioblastoma: clinical and molecular outcomes of a stage 2 single-arm expansion cohort. *Nature Communications* ; 15. Epub ahead of print 1 December 2024. DOI: 10.1038/s41467-024-54326-7.
 - [80] Feins S, Kong W, Williams EF, et al. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *American Journal of Hematology* 2019; 94: S3–S9.
 - [81] Luksik AS, Yazigi E, Shah P, et al. CAR T Cell Therapy in Glioblastoma: Overcoming Challenges Related to Antigen Expression. *Cancers*; 15. Epub ahead of print 1 March 2023. DOI: 10.3390/cancers15051414.
 - [82] Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol* 2022; 24: V1–V95.
 - [83] Stadler C, Gramatzki D, Le Rhun E, et al. Glioblastoma in the oldest old: Clinical characteristics, therapy, and outcome in patients aged 80 years and older. *Neurooncol Pract* 2024; 11: 132–141.

FICHE SIGNALETIQUE

Nom : KOTIOUMBE

Prénom : Mahamadou

Email : mahamadoukotioumbe@gmail.com

Titre : Analyse de l'autonomie des patients de 80 ans et plus atteints de glioblastome au Service de Neuro-Oncologie du CHU de la TIMONE de 2016 à 2024

Année universitaire : 2024-2025

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) et de la Faculté de Pharmacie (FAPH)

Secteurs d'intérêt : Neurosciences, Neurologie, Neuro-oncologie, Recherche clinique

Résumé

Introduction : Les glioblastomes (GBM) chez les patients âgés de 80 ans ou plus représentent un défi thérapeutique majeur, en raison d'une tolérance limitée aux traitements et d'un pronostic global défavorable. Cette étude avait pour objectif d'analyser l'autonomie fonctionnelle, mesurée par l'Indice de Karnofsky (IK) au diagnostic et au cours du suivi, ainsi que son impact sur la survie globale (SG).

Méthodologie : Cette étude rétrospective monocentrique a été menée au sein du service de Neuro-Oncologie du CHU de la Timone. Elle a inclus tous les patients âgés de ≥ 80 ans présentant un GBM de grade 4 *IDH-wild-type*, diagnostiqué entre mai 2016 et octobre 2024.

Résultats : Au total, 64 patients ont été inclus, avec un âge médian de 83 ans et un IK médian initial de 60%. La prise en charge chirurgicale comprenait une résection complète dans 23,4 % (n=15) des cas, une résection partielle dans 25 % (n=16) et une biopsie seule dans 51,6 % (n=33). Le promoteur de *MGMT* était méthylé chez 42,2 % (n=27) des patients. Le traitement de première ligne reposait sur le témozolomide seul dans 56,2 % (n=36) des cas, une radiochimiothérapie concomitante dans 26,6 % (n=17) et des soins palliatifs dans 17,2 % (n=11). Le bévacicumab a été administré chez 14 % (n=9) des patients. Les patients présentant un IK initial $\geq 70\%$ ont conservé leur autonomie plus longtemps et présentaient une survie significativement meilleure (13 mois ; $p < 0,001$; HR = 0,29). Le statut de *MGMT* n'était pas associé à la SG ($p = 0,642$). L'administration de bévacicumab était indépendamment associée au maintien de l'autonomie fonctionnelle (HR = 0,16 ; $p = 0,008$).

Conclusion : Chez les patients âgés de 80 ans ou plus atteints de glioblastome, l'IK initial constitue un facteur prédictif du devenir fonctionnel et de la survie. L'utilisation du bévacicumab était indépendamment associée à la préservation de l'autonomie fonctionnelle au cours du suivi.

Mots-clés : Glioblastome ; sujets âgés ; autonomie fonctionnelle ; *MGMT* ; survie globale

Abstract :

Background: Glioblastoma (GBM) in patients aged 80 years or older represents a major therapeutic challenge, with limited treatment tolerance and an unfavourable overall prognosis. These elderly patients remain underrepresented in clinical trials. This study aimed to assess functional autonomy using the Karnofsky Performance Status (KPS) scale and to examine the impact of *MGMT* status on overall survival.

Methods: a retrospective single-center study was conducted in the Service de Neuro-Oncologie of the Centre Hospitalier Universitaire de la TIMONE, including all patients aged 80- years-old and older newly diagnosed with *IDH*-wild-type glioblastoma, between May 2016 and October 2024.

Results: A total of 64 patients with a median age of 83 years and an initial median KPS of 60 (30–90) were included. Surgical management included biopsy (n=33; 51.6%), partial resection (n=16; 25%), and complete resection (n=15; 23.4%). *MGMT* promoter methylation was present in 42,2% of patients (n=27). First-line treatment included temozolomide alone in 56.2% (n=36), radiochemotherapy in 26.6% (n=17), and palliative care in 17.2 (n=11). Bevacizumab was administered in 14% (n=9) of cases. Median KPS at diagnosis was 60%, improving slightly at 3 months, then declining after 6 months. Patients with an initial KPS ≥ 70 maintained autonomy longer and had significantly better survival (13 months vs 4 months, $p < 0.001$; HR = 0.29). *MGMT* status was not associated with survival ($p = 0.642$). Bevacizumab was the only factor independently associated with maintaining autonomy (HR = 0.16; $p = 0.008$).

Conclusion: In patients aged ≥ 80 years with GB, baseline KPS predicts functional outcome and survival. Bevacizumab was independently associated with preserved functional status during follow-up.

Keywords: Glioblastoma, oldest-old, Bevacizumab, functional autonomy, overall survival.