

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE CONSTANTINE 3 SALAH BOUBNIDE

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

INTITULÉ

**LES GLIOBLASTOMES : PLACE DU
TEMOZOLOMIDE**

Réalisé et présenté par :

M^{elle}MESSAAD RayenRokia- M^{elle} MEZDOUR Amira- M^{elle} RAHMANI Rania

Encadreur : Pr FERDI Nadia

Co-Encadreur : Dr MEZIANE Ahlem

Soutenu devant le jury composé de :

Président : Pr. LAOUAR Houcine

Examineur : Dr. TALEB Seloua

Année Universitaire 2022- 2023

Table des matières

Liste des annexes	i
Liste des Figures	ii
Liste des Tableaux	iii
Liste des abréviations	iv
INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE I LES TUMEURS CÉRÉBRALES	2
1.1 DEFINITION DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	2
1.2 LES TUMEURS CEREBRALES	3
1.3 CLASSIFICATION DES TUMEURS CEREBRALES	3
1.4 LES TUMEURS CEREBRALES LES PLUS FREQUENTES	5
2 CHAPITRE II : LES GLIOBLASTOMES (GBMs)	10
2.1 DEFINITION	10
2.2 EPIDEMIOLOGIE	10
2.3 CLASSIFICATION DES GLIOBLASTOMES	16
2.4 L'ASPECT HISTOLOGIQUES DES GLIOBLASTOMES	17
2.5 LE PROFIL GENETIQUE	18
2.6 DIAGNOSTIC	20
2.7 MODALITES THERAPEUTIQUES	24
2.8 LES RECHERCHES CLINIQUES : VERS DE NOUVELLES STRATEGIES THERAPEUTIQUES	26
3 CHAPITRE III : TEMOZOLOMIDE	28
3.1 DEFINITION	28
3.2 HISTORIQUE	29
3.3 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	30
3.4 TEMOZOLOMIDE EN ALGERIE	32
3.5 INDICATION THERAPEUTIQUE	34
3.6 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	34
3.7 POSOLOGIE ET SURVEILLANCE DES PATIENTS	37
3.8 MODALITES D'ADMINISTRATION	40
3.9 EFFETS INDESIRABLES	40
3.10 INTERACTION MEDICAMENTEUSES /CONTRE INDICATION ET PRECAUTIONS	42
3.11 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERS D'EMPLOI	44

3.12	SURDOSAGE ET TOXICITE	48
3.13	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE	48
3.14	MODALITES DE CONSERVATION ET ELIMINATION.....	48
1	PATIENTS ET METHODES.....	50
	OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	50
1.1	PATIENTS.....	50
1.1.1	POPULATION ETUDIEE	50
1.1.2	CRITERERS D'INCLUSION.....	50
1.1.3	CRITERES DE NON INCLUSION.....	51
1.2	METHODES.....	51
1.2.1	TYPE : PROTOCOLE ET SITE DE L'ETUDE.....	51
1.2.2	CONSIDERATION ETHIQUE	51
2	RESULTATS	52
2.1	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	52
2.1.1	FREQUENCE.....	52
2.1.2	L'AGE	52
2.1.3	LE SEXE	53
2.1.4	L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE.....	54
2.1.5	NIVEAU SOCIO ECONIMIQUE ET PROFESSION :	55
2.1.6	ANTECEDENT MEDICAUX	55
2.1.7	ANTECEDENT CHIRURGICAUX.....	57
2.1.8	ANTECEDENT FAMILIAUX	58
2.2	DONNEES CLINIQUES.....	59
2.2.1	EVOLUTION	59
2.2.2	SIGNES FONCTIONNELS	59
2.2.3	SIGNES PHYSIQUES	60
2.3	DONNEES PARA CLINIQUES	61
2.3.1	ANALYSE HISTOLOGIQUE.....	61
2.3.2	HEMISPHERE ATTEINT	62
2.4	TRAITEMENT	63
2.4.1	LA CHIRURGIE	63
2.4.2	LA DOSE DU TEMOZOLOMIDE ADMINSTREE EN PHASE CONCOMITANTE.....	64
2.4.3	LA DOSE DE LA RADIOTHERAPIE.....	65
2.4.4	LA DOSE INITIALE DU TEMOZOLOMIDE ADMINISTREE EN MONOTHERAPIE	66

2.4.5	LES EFFETS INDESIRABLES DU TEMOZOLOMMIDE	67
3	DISCUSSION.....	70
3.1	EPIDEMIOLOGIE	70
3.1.1	INCIDENCE ET FREQUENCE	70
3.1.2	AGE.....	70
3.1.3	SEXE	71
3.1.4	L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE.....	71
3.1.5	ANTECEDENTS MEDICAUX.....	71
3.1.6	ANTECEDENTS FAMILIAUX.....	72
3.2	DONNEES CLINIQUES.....	72
3.2.1	EVOLUTION ET SIGNE FONCTIONNEL	72
3.3	DONNEES PARA CLINIQUES	73
3.3.1	HEMISPHERE ATTEINT	73
3.4	TRAITEMENT	73
3.4.1	LA CHIRURGIE	73
3.4.2	CHIMIO RADIOTHERAPIE.....	74
3.4.3	CHIMIOOTHERAPIE	74
3.4.4	LES EFFETS INDESIRABLES DU TEMOZOLOMMIDE	74
	CONCLUSION	76

RESUME

Le glioblastome est la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente et la plus agressive. Malgré les progrès thérapeutiques son pronostic reste sombre. Nous avons conduit une étude rétrospective afin d'explorer la tolérance et l'efficacité du témozolomide dans le traitement des glioblastomes selon le protocole STUPP. Du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2021, 44 cas de glioblastomes ont été pris en charge dans le service d'oncologie du CHU Benbadis de Constantine. Ces lésions ont représenté (15%) de l'ensemble des tumeurs cérébrales hospitalisées durant la même période. Le sexe ratio est de 0.75 montrant une prédominance masculine. L'âge de nos malades était compris entre 30 et 68 ans avec un âge médian de 55,5 ans. La plupart de nos malades (83%) ont consulté dans un délai de 3 mois. la symptomatologie clinique a été dominée par les céphalées (syndrome d'hypertension intracrânienne) chez (90%) associé au déficit moteur chez (38%). la localisation dans l'hémisphère droit a été la plus importante (70%). Le diagnostic positif a été posé par l'examen anatomopathologique qui a révélé un glioblastome dans (95%) et un Astrocytome grade III dans (5%). La chirurgie d'exérèse a été macroscopiquement large chez (52%) des patients, partielle chez (24%) des cas. Tous les malades de notre série étaient traités selon le protocole de Stupp. Dans la majorité de nos cas la dose de radiothérapie administrée était de 40 à 60Gy avec un taux de (57%). On a administré une dose de témozolomide en phase concomitante d'une valeur de 140 à 160mg à 8 patients soit (38%) des malades suivi d'une valeur de 120 à 140mg chez 7 patients soit (33%). La dose de témozolomide initialement administré en monothérapie est de 240 à 280mg chez (36%) des cas. Dans notre série, 19% des dossiers étudiés les effets indésirables n'ont pas été mentionnés. Mais les effets indésirables qu'on retrouve constamment chez les patients traités par Témozolomide sont une asthénie (80%), une alopécie (66%), des nausées et vomissements (57%), une perte d'appétit (52%), des céphalées (42%), des convulsions (42%), une constipation (28%) et une thrombopénie (23%). le témozolomide dans notre étude a été bien toléré, et la majorité des patients ont poursuivi leur traitement sans effets indésirables graves nécessitant son arrêt. La survie globale n'a pas été précisée, car le suivi des patients a été difficile. Le pronostic reste mauvais. Son amélioration est liée à la qualité de prise en charge thérapeutique, et aux progrès de la recherche fondamentale et clinique.

Mots-clés : Glioblastome - chirurgie - radiothérapie – chimiothérapie – témozolomide

ABSTRACT

Glioblastoma is the most common and aggressive primary brain tumor. Despite therapeutic advances, its prognosis remains poor. We conducted a retrospective study to explore the safety and efficacy of temozolomide in the treatment of glioblastoma according to the STUPP protocol. From January 1st, 2019 to December 31, 2021, 44 cases of glioblastoma were treated in the oncology department of Constantine's Benbadis University Hospital. These lesions accounted for (15%) of all brain tumors hospitalized during the same period. The sex ratio was 0.75, showing a male predominance. The age of our patients ranged from 30 to 68 years, with a median age of 55.5 years. Most of our patients (83%) consulted within 3 months. Clinical symptomatology was dominated by headache (intracranial hypertension syndrome) in (90%) associated with motor deficit in (38%). Localization in the right hemisphere was most prominent (70%). The positive diagnosis was made by anatomopathological examination, which revealed a glioblastoma in (95%) and a grade III Astrocytoma in (5%). Surgery was macroscopically wide in (52%) of patients, partial in (24%). All patients in our series were treated according to Stupp's protocol. In the majority of our cases, the dose of radiotherapy administered was 40 to 60 Gy, with a rate of (57%). A concomitant dose of temozolomide ranging from 140 to 160 mg was administered to 8 patients (38%), followed by a dose of 120 to 140 mg in 7 patients (33%). The dose of temozolomide initially administered as monotherapy was 240 to 280 mg in (36%) of cases. In our series, 19% of the files studied undesirable effects were not mentioned. But the side effects consistently found in patients treated with temozolomide are asthenia (80%), alopecia (66%), nausea and vomiting (57%), loss of appetite (52%), headache (42%), convulsions (42%), constipation (28%) and thrombocytopenia (23%). Temozolomide in our study was well tolerated, and the majority of our patients continued treatment without serious adverse events requiring stopping the treatment. Overall survival was not specified, as patient follow-up was difficult. Prognosis remains poor. Improvement is linked to the quality of therapeutic management, and to advances in basic and clinical research.

Key words: Glioblastoma – surgery - radiotherapy – chemotherapy – temozolomide

المخلص

الورم الأرومي الدبقي هو الورم الدماغي الأولي الأكثر شيوعًا وعدوانية. على الرغم من التقدم العلاجي، لا يزال تشخيصه من 1 ضعيفًا. أجرينا دراسة رجعية لاستكشاف سلامة وفعالية تيموزولوميد في علاج الورم الأرومي الدبقي وفقًا لبروتوكول يناير 2019 إلى 31 ديسمبر 2021، تم علاج 44 حالة من الورم الأرومي الدبقي في قسم الأورام في المستشفى الجامعي بن باديس في قسنطينة. شكلت هذه الحالات (15%) من جميع أورام الدماغ التي دخلت المستشفى خلال نفس الفترة. كانت نسبة الجنس 0.75 ، مما يدل على هيمنة الذكور. تراوح عمر مرضانا من 30 إلى 68 سنة، بمتوسط عمر 55 عامًا 5 سنوات. معظم مرضانا تم تشخيصهم (83%) في غضون 3 أشهر. سيطر الصداع على الأعراض السريرية (متلازمة ارتفاع ضغط الدم تم (داخل الجمجمة) في (90%) المرتبطة بعجز المحرك في (38%). كان التوطين في النصف الأيمن هو الأبرز (70%) في (إجراء التشخيص الإيجابي عن طريق الفحص التشريحي المرضي، الذي كشف عن الورم الأرومي الدبقي في (95%) و (5%). كانت الجراحة واسعة بشكل مجهري في (52%) من المرضى ، جزئية في (24%). تم علاج جميع المرضى في معظم حالاتنا ، كانت جرعة العلاج الإشعاعي التي تم إعطاؤها من 40 إلى 60 جيجا ، Stupp. سلسلتنا وفقًا لبروتوكول بمعدل (57%). تم إعطاء جرعة مصاحبة من تيموزولوميد تتراوح من 140 إلى 160 مغ إلى 8 مرضى (38%) ، تليها جرعة 120 إلى 140 مغ في 7 مرضى (33%). كانت جرعة تيموزولوميد التي تم إعطاؤها في البداية كعلاج وحيد 240 إلى 280 مغ في (36%) من الحالات. في سلسلتنا 19% من الملفات التي تمت دراستها لم يتم ذكر التأثيرات غير المرغوب فيها. لكن الآثار الجانبية المصاحبة باستمرار للمرضى الذين عولجوا بتيموزولوميد هي الوهن (80%)، الصلع (66%) ، الغثيان والقيء (57%) ، فقدان الشهية (52%) ، الصداع (50%) ، التشنجات (42%) ، الإمساك (28%) وقلة الصفائح (23%) في دراستنا جيد التحمل ، واستمر غالبية مرضانا في العلاج دون أحداث نتائج سلبية خطيرة تتطلب Temozolomide). كان إيقاف العلاج. لم يتم تحديد البقاء على قيد الحياة بشكل عام ، حيث كانت متابعة المريض صعبة. التشخيص يبقى غير مرضي.

التقدم و التحسين يرتبط بكيفية العلاج وكذا بالتقدم في البحث الأساسي والسريري

الكلمات الرئيسية: جراحة الورم الأرومي الدبقي -العلاج الإشعاعي - العلاج الكيميائي - تيموزولوميد