

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

**ALD 30 - Tumeur maligne, affection maligne du tissu
lymphatique ou hématopoïétique**

Cancer primitif du système nerveux central de l'adulte

Novembre 2010

Ce document s'inscrit dans un double dispositif :



La mise en œuvre de parcours de soins de qualité pour l'ensemble des ALD

Élaborer pour chaque maladie 3 documents complémentaires et cohérents : un guide pour le médecin traitant, une liste d'actes et de prestations support du protocole de soins ALD et un guide patient.



La mise en œuvre du plan cancer 2009-2013

Mesure 18

Personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant.

Action 18.2

Conforter la fonction de proximité du médecin traitant pendant la phase thérapeutique aiguë et lors de la période de surveillance

Ce guide médecin est téléchargeable sur
www.has-sante.fr et www.e-cancer.fr

Haute Autorité de Santé

Service documentation - information des publics

2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Institut National du Cancer

52 avenue André Morizet - 92513 Boulogne-Billancourt Cedex

Tél. : +33 (0)1 41 10 50 00 – Fax : +33 (0)1 41 10 50 20

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en novembre 2010.

© Haute Autorité de Santé - 2010

Sommaire

1. Synthèse	5
2. Introduction.....	6
3. Diagnostic et bilan initial	9
4. Prise en charge thérapeutique.....	14
5. Suivi	23
6. Cas particuliers nécessitant une prise en charge spécifique	25
7. Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers	26
Annexe 1. Liste des participants.....	29
Annexe 2. Tableau des maladies professionnelles n°5	33
Annexe 3. Classifications	34
Annexe 4. Prescription – encadrement réglementaire	36
Annexe 5. Prise en charge de la douleur	37
Annexe 6. Références bibliographiques	38

Mise à jour des guides et listes ALD

Les guides médecin élaborés par la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer (INCa) sont révisés tous les 3 ans.

Dans l'intervalle, la liste des actes et prestations (LAP) est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr) et celui de l'INCa (www.e-cancer.fr)

Liste des abréviations

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARS	Agence régionale de santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
ETP	Éducation thérapeutique du patient
GBM	Glioblastome multiforme
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HTIC	Hypertension intracrânienne
IK	Indice de Karnofsky
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LAP	Liste des actes et prestations
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MGMT	Méthyl-guanine méthyl-transférase
MMS	<i>Mini Mental State</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
PPS	Programme personnalisé de soins
PS	<i>Performance status</i>
PTT	Protocole thérapeutique temporaire
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RPA	<i>Recursive Partitioning Analysis</i>
RSI	Régime social des indépendants
SNC	Système nerveux central
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TDM	Tomodensitométrie (ou scanner)
TEP (PET en anglais)	Tomographie par émission de positons
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

1. Synthèse

1. Le diagnostic d'un cancer primitif du système nerveux central (SNC) est le plus souvent **suspecté devant des signes neurologiques d'aggravation progressive, avec extension des symptômes dite « en tache d'huile »**. Les symptômes sont variés, insidieux, non spécifiques. **Le mode de révélation peut également être brutal** avec, par exemple, une crise d'épilepsie et/ou des signes d'hypertension intracrânienne.
2. Devant la suspicion d'un cancer du système nerveux central, il est recommandé de demander rapidement des examens complémentaires. **L'IRM cérébrale est l'examen de référence** qui permet de confirmer le syndrome de masse et d'orienter vers un diagnostic.
3. La prise en charge, du fait de sa complexité, doit être pluridisciplinaire et réalisée par une équipe spécialisée dès la suspicion diagnostique.
4. Le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomo-pathologique du tissu tumoral, prélevé par biopsie ou exérèse chirurgicale. Le principal type histologique est constitué par les gliomes dont **la prise en charge et l'évolution dépendent en particulier du grade**.
5. À la différence des autres cancers, les tumeurs cérébrales primitives métastasent exceptionnellement en dehors du système nerveux central.
6. Le pronostic est déterminé par un ensemble de paramètres relatifs à la tumeur (type, grade, anomalies moléculaires) mais également au patient (âge, état cognitif, degré de handicap).
7. La prise en charge thérapeutique inclut la neurochirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Elle est définie en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et a pour objectif d'améliorer le pronostic, mais également l'état fonctionnel du patient.
8. La prescription, l'adaptation et le suivi des traitements symptomatiques (antiépileptiques, corticoïdes, anticoagulants, antalgiques...) sont essentiels tout au long de la maladie.
9. Le suivi repose sur l'examen clinique et l'IRM cérébrale. Devant un tableau de dégradation clinique, brutal ou progressif, la décision de changement ou d'interruption des traitements oncologiques doit être précédée d'une évaluation clinico-radiologique réalisée par une équipe spécialisée.
10. Le souci de la qualité de vie du patient et de sa famille doit être permanent. Celle-ci doit faire l'objet d'une évaluation initiale spécialisée (fonctionnelle, neuropsychologique, motrice, psychologique, sociale et le cas échéant gériatrique), puis de réévaluations tout au long de la prise en charge. Elle doit être prise en compte lors des adaptations thérapeutiques oncologiques ou symptomatiques, en concertation avec le médecin traitant.

2. Introduction

Épidémiologie

L'incidence des cancers primitifs du système nerveux central (SNC) a été estimée en France à 4 491 en 2009¹. Elle a augmenté au cours des dernières décennies, notamment pour les tumeurs survenant chez les personnes âgées. Les cancers du SNC représentent environ 2% des tumeurs malignes de l'adulte et sont un peu plus fréquents chez l'homme. Le pic de fréquence se situe aux alentours de 60 ans.

Ce sont globalement des cancers de mauvais pronostic. Le nombre de décès estimé en 2009 est de 2 984.

Les tumeurs cérébrales secondaires (métastases d'autres cancers) sont beaucoup plus fréquentes que les tumeurs primitives. La prise en charge de ces métastases est détaillée dans les guides ALD 30 de la tumeur primitive, principalement les cancers du poumon, du sein, du rein et les mélanomes. Ce guide peut toutefois aider le médecin traitant pour le traitement symptomatique des métastases cérébrales.

Facteurs de risque

La cause des cancers primitifs du SNC est inconnue dans la grande majorité des cas.

- Il y a peu de facteurs de risque clairement établis hormis la notion d'antécédent d'irradiation cérébrale thérapeutique, notamment pendant l'enfance.
- Les formes familiales sont exceptionnelles, principalement dans les neurofibromatoses de type 1 (ou maladie de Von Recklinghausen).
- Le glioblastome peut exceptionnellement être dû à une exposition à certains carcinogènes chimiques d'origine professionnelle : nitrosoguanidine et nitrosourées (utilisés dans les laboratoires, cf. tableau 85 des maladies professionnelles en annexe 2).
- Les lymphomes primitifs du SNC sont favorisés par l'immunodépression (VIH, greffe d'organe).

¹ Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2009 – Données disponibles sur le site de l'Institut de Veille Sanitaire : http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2009/rapport_projections_nationales_cancer_2009.pdf

Des études sont en cours sur le rôle des ondes électromagnétiques et des pesticides, mais n'ont pas permis de documenter une aggravation des risques².

Classification

Les cancers du SNC sont principalement des tumeurs neuroépithéliales. Parmi elles, le principal type histologique est constitué par les **gliomes**, issus des cellules gliales entourant les neurones, qui font l'objet principal de ce guide. Les épendymomes et les médulloblastomes sont d'autres tumeurs neuroépithéliales plus rares touchant principalement les enfants.

Le grade définit le degré de malignité des gliomes :

- Le gliome de grade I (astrocytome pilocytique) est une tumeur d'évolution bénigne, curable par la chirurgie quand celle-ci peut être totale, qui dans sa prise en charge nécessite surtout l'analyse et le suivi de symptômes neurologiques liés à sa topographie (épilepsie, déficit), justifiant alors une évaluation régulière par un neurologue.
- À partir du grade II, les gliomes sont toujours malins. On distingue les gliomes de bas grade (II) et de haut grade (III et IV) dont la prise en charge et l'évolution sont différentes. L'évolution naturelle d'un gliome de bas grade est la transformation en un gliome de haut grade, dans un délai variable.

Gliomes	Grades	Fréquence
Astrocytome pilocytique	I (bénin)	5 %
Bas grade	II	20 à 25 %
Haut grade	III et IV	70 à 75 %

Les gliomes sont le plus souvent des tumeurs uniques mais il existe également des formes multifocales qui posent le problème du diagnostic différentiel avec des métastases cérébrales. Une gliomatose est une forme particulière infiltrant plus de 3 lobes.

² <http://www.e-cancer.fr/prevention/environnement-et-cancers/ondes-electromagnetiques/>
<http://www.e-cancer.fr/prevention/environnement-et-cancers/pesticides>

Il existe d'autres types histologiques plus rares : les lymphomes primitifs du SNC, les méningiomes, etc.

À la différence des autres cancers, les tumeurs cérébrales primitives métastasent exceptionnellement en dehors du SNC (encéphale et moelle).

Objectif du guide

L'objectif de ce guide est d'expliciter la prise en charge optimale et **le parcours de soins des patients adultes admis en ALD pour un cancer primitif du système nerveux central**. En 2008, 10 385 patients étaient en ALD pour cette affection dont 3 155 nouveaux patients entrés en 2007.

Ce guide est destiné au médecin traitant. Son contenu a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Il repose sur les recommandations pour la pratique clinique ou les conférences de consensus disponibles datant de moins de 5 ans, secondairement complétées par des avis d'experts lorsque les données sont manquantes. Les propositions thérapeutiques dans le cadre de l'AMM et les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) ont fait l'objet d'une relecture de l'Afssaps.

Un guide ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

3. Diagnostic et bilan initial

3.1 Objectifs principaux

- Établir le diagnostic et évaluer le cadre pronostique de la maladie pour guider la prise en charge et le choix de la stratégie thérapeutique.
- Rechercher les comorbidités et les facteurs influençant la prise en charge thérapeutique.
- Apporter l'information nécessaire afin que le patient et la personne de confiance³ si possible participent à la prise en charge.

3.2 Professionnels impliqués

- Médecin généraliste, anesthésiste, neurologue, neurochirurgien, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, pathologiste, radiologue.
- Le cas échéant : gériatre, ophtalmologiste, oncogénéticien, psychiatre
- Autres acteurs : infirmier, psychologue, orthophoniste.

Des structures de soins peuvent parfois être impliquées dès l'obtention du diagnostic : réseau de santé, services et/ou unités mobiles de soins palliatifs, hospitalisation à domicile (HAD), etc.

3.3 Circonstances diagnostiques

Les cancers du SNC peuvent être révélés par des manifestations cliniques variables qui dépendent de la localisation et du volume de la lésion, et de la présence ou non d'une hypertension intracrânienne. Il peut s'agir de :

- signes d'irritation du cerveau : crises épileptiques, focales ou généralisées ;
- signes déficitaires focaux : déficits moteurs, sensitifs, atteinte des paires crâniennes, troubles du langage, troubles visuels (diplopie, baisse de l'acuité et altération du champ visuel), etc ;
- troubles cognitifs : changement de la personnalité, troubles de l'humeur ou du caractère, ralentissement idéo-moteur ;

³ Toute personne majeure peut désigner une **personne de confiance** qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant, et qui sera consultée au cas où elle-même serait hors d'état d'exprimer sa volonté et de recevoir l'information nécessaire à cette fin. Cette désignation est faite par écrit. Elle est révoquée à tout moment. Si le malade le souhaite, la personne de confiance l'accompagne dans ses démarches et assiste aux entretiens médicaux afin de l'aider dans ses décisions (article L.1111-6 du Code de la santé publique).

- Signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) : céphalées inhabituelles et persistantes (typiquement réveillant en deuxième partie de nuit), nausées matinales, vomissements (classiquement au réveil et soulageant les céphalées), troubles de la vigilance, troubles visuels, troubles de l'équilibre, étourdissements, troubles du comportement.

Les symptômes peuvent être brutaux (crises d'épilepsie...), mais le plus souvent, il faut s'alarmer devant des signes neurologiques d'aggravation progressive, avec extension des symptômes dite « en tache d'huile », ou des céphalées rebelles et inhabituelles.

3.4 Bilan initial

3.4.1 Évaluation clinique

L'interrogatoire du patient ou de ses proches permet de préciser notamment l'anamnèse (le caractère récent, évolutif et persistant, l'aggravation progressive, etc.), les antécédents personnels notamment tumoraux et neurochirurgicaux, les traitements antérieurs et les antécédents familiaux. Il recherche les symptômes pouvant évoquer un processus intracrânien ou une hypertension intracrânienne.

Le bilan initial sera clinique et devra préciser l'état général et fonctionnel (notamment avec l'indice de Karnofsky (IK), présenté en annexe 3, le contexte familial, social et professionnel.

Devant la suspicion d'un cancer du SNC, prescrire des examens d'imagerie et s'assurer qu'ils seront réalisés rapidement.

3.4.2 Imagerie à visée diagnostique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, sans puis avec injection de produit de contraste (gadolinium), est l'examen de référence pour confirmer le syndrome de masse et orienter vers un diagnostic.

La place de la tomodensitométrie (TDM), sans puis avec injection de produit de contraste, est limitée :

- aux patients ayant une contre-indication à l'IRM ;
- au défaut d'accès à l'IRM en situation d'urgence (signes HTIC, état de mal épileptique, etc.). La TDM sera ensuite systématiquement complétée par une IRM.

3.4.3 Biologie

En fonction du stade de la maladie, le bilan biologique pré-thérapeutique comporte notamment les examens suivants :

- ionogramme ;
- bilan d'hémostase préopératoire ;
- numération formule sanguine ;
- glycémie ;
- fonction rénale et hépatique.

➤ Aucun marqueur tumoral n'est actuellement recommandé pour la pratique clinique courante.

À ce moment de la prise en charge, le patient doit rapidement être adressé à une équipe spécialisée pluridisciplinaire.

3.4.4 Prise en charge diagnostique spécialisée

Les résultats des examens cliniques, radiologiques et biologiques sont discutés par l'équipe spécialisée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin d'orienter le diagnostic et la prise en charge.

• Examens radiologiques complémentaires

Un complément d'IRM en milieu spécialisé est parfois utile.

Cette exploration multimodale permet :

- de mieux évaluer l'étendue, la microvascularisation et le métabolisme de la lésion, ainsi que ses rapports anatomiques en vue du geste chirurgical éventuel
- d'affiner le diagnostic différentiel (abcès cérébral, métastase ou lymphome).

Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne est souvent réalisée afin d'éliminer une origine métastatique qui est plus fréquente qu'une tumeur primitive du SNC.

• Neurochirurgie

Pour affirmer le diagnostic il est recommandé de réaliser un prélèvement tissulaire dans la mesure du possible. Les indications de « non-biopsie » sont prises et justifiées en RCP.

Plusieurs types de procédure chirurgicale permettent d'obtenir du tissu tumoral :

- biopsie diagnostique
 - stéréotaxique (avec un cadre),
 - sous neuronavigation (assistée par ordinateur) ;
- résection tumorale partielle ou totale.

Le choix se fait selon la topographie et la taille de la lésion, l'état neurologique et général du patient et les orientations diagnostiques radiologiques.

• Anatomopathologie

Le diagnostic de certitude d'une tumeur du SNC est fondé sur l'anatomopathologie.

Classification

Les critères de la classification de l'OMS 2007 des tumeurs du SNC sont internationalement reconnus⁴. La classification s'effectue selon des critères morphologiques : cellulaires et architecturaux (aspect des cellules, des vaisseaux, nécrose, etc.).

Pour les gliomes, ces critères permettent de grader les tumeurs⁵ :

- grade II : oligodendrogliome, astrocytome, oligo-astrocytome ;
- grade III : oligodendrogliome anaplasique, astrocytome anaplasique, oligo-astrocytome anaplasique ;
- grade IV : glioblastome.

Dans des cas plus rares, l'examen anatomopathologique conduit au diagnostic de :

- lymphome cérébral primitif ;
- tumeur épiphysaire ;
- épendymomes ;
- médulloblastome ;
- autres tumeurs rares.

Analyse génétique moléculaire

Les examens de biologie moléculaire deviennent de plus en plus importants. Ils peuvent avoir une valeur pronostique, orienter la décision thérapeutique et l'inclusion dans un essai clinique.

Ces examens sont réalisés à partir de prélèvements tissulaires (fixés ou congelés en tumorothèque) et sanguins. Ils peuvent être réalisés :

- immédiatement à des fins diagnostiques ou pronostiques ;
- ou ultérieurement pour la recherche.

Les tests à des fins diagnostiques ou thérapeutiques sont effectués, pour l'ensemble des patients du territoire, par les 28 plate-formes hospitalières de génétique moléculaire soutenues par l'Institut National du Cancer (INCa) et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS)⁶.

La conservation et l'utilisation de ces prélèvements en recherche nécessitent que l'accord du patient soit recueilli et archivé.

⁴ Il existe une deuxième classification, celle de l'hôpital Sainte-Anne, intégrant les données cliniques, radiologiques et histologiques.

⁵ Le gliome de grade I (astrocytome pilocytique) est une tumeur d'évolution bénigne.

⁶ <http://www.e-cancer.fr/soins/actions/pour-les-etablissements-et-la-medecine-de-ville/plates-formes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire>

3.5 Facteurs pronostiques

Le pronostic est déterminé par un ensemble de facteurs, en premier lieu le grade de la tumeur. D'autres sont liés à la tumeur (caractéristiques radiologiques, anatomopathologiques), à l'état général du patient ou au traitement. L'indice de Karnofsky, présenté en annexe 3, évalue l'état fonctionnel et général du patient.

⇒ **Pour les gliomes de grade II** : la médiane de survie évolue de 2 à 9 ans en fonction des facteurs pronostiques (voir tableaux de Pignatti en annexe 3). Le pronostic est lié à la lésion (histologie, diamètre et éventuelle extension controlatérale), à l'âge du patient et à la présence ou non d'un déficit neurologique. Ces facteurs pronostiques sont complétés par d'autres critères essentiels comme la vitesse de croissance de la lésion et les facteurs biologiques moléculaires (1p19q et IDH1 et P53).

⇒ **Pour les gliomes de grade III** : le pronostic est très fortement influencé, indépendamment des facteurs cliniques et radiologiques, par la codélétion 1p19q : si elle est présente, la médiane de survie est doublée (7 ans environ *versus* 3 ans). Les facteurs biologiques moléculaires IDH1 et MGMT influent également sur le pronostic.

⇒ **Pour les glioblastomes** : la médiane de survie évolue de 10 à 17 mois en fonction des facteurs pronostiques qui sont notamment l'âge du patient, l'indice de Karnofsky et l'opérabilité (exérèse/biopsie). Certains facteurs moléculaires (comme par exemple la méthylation du promoteur du gène de la MGMT) ne sont pas encore de pratique courante même si leur impact pronostique est fortement suspecté.

4. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec le patient, et la personne de confiance le cas échéant, en lien avec le médecin traitant, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire. La prise en charge est présentée au patient au cours d'une consultation d'annonce et fait l'objet d'un accord mutuel. L'ensemble de ces éléments est consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient. (cf. chapitre 7 « Bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers »).

Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend (cf. annexe 4).

La participation à des essais cliniques doit être encouragée, dans le cadre de la loi relative aux recherches biomédicales n° 2004-806 du 9 août 2004. Un registre actualisé des essais cliniques français en cancérologie est disponible sur le site Internet de l'Institut National du Cancer⁷.

La chirurgie des cancers, la radiothérapie et la chimiothérapie doivent être réalisées au sein d'établissements disposant de l'autorisation de traiter les cancers selon le dispositif d'autorisation défini par l'article R 6123-87 du Code de la santé publique, incluant les critères d'agrément définis par l'INCa⁸. Ce dispositif s'ajoute aux autorisations spécifiques à la neurochirurgie.

Tout patient âgé de plus de 75 ans et porteur d'un cancer du SNC devrait bénéficier d'une évaluation gériatrique spécialisée avant la discussion de son dossier en RCP.

4.1 Objectifs

- Conduire le traitement le plus adapté afin d'améliorer la survie.
- Préserver la qualité de vie :
 - participation au maintien de l'autonomie (évaluation des besoins de la personne et de son entourage familial, en tenant compte de la dimension sociale) ;
 - participation au maintien à domicile, aide et conseils dans la mise en place des aides à domicile, du personnel paramédical et des fournitures médicales (lit médicalisé, fauteuils, etc.) ;
 - participation à la prise en charge palliative (prescriptions médicales et suivi adaptés aux besoins, travail en coordination avec les réseaux de soins palliatifs, soutien du patient et de sa famille, orientation vers des professionnels adaptés).

⁷ www.e-cancer.fr/les-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques

⁸ L'ensemble des établissements autorisés et des critères d'autorisation est disponible sur le site de l'INCa : <http://www.e-cancer.fr/les-soins/offre-de-soins-hospitaliere-en-cancerologie>

- Accompagner le patient et son entourage (en raison de possibles troubles cognitifs et fonctionnels) dans l'acquisition et le maintien des compétences dont il a besoin pour participer le plus possible à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie (rééducation physique et orthophonique).
- Prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements, y compris en situation d'urgence.

4.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Elle concerne notamment :

- les médecins : anesthésiste, généraliste, gériatre, médecin algologue, neurochirurgien, neurologue, oncologue médical, radiologue, oncologue radiothérapeute, pathologiste, psychiatre ;
- d'autres intervenants : assistant social, diététicien, ergothérapeute, infirmier, kinésithérapeute, orthophoniste, pharmacien, psychologue, psychomotricien.

D'autres professionnels peuvent être impliqués selon les circonstances.

L'équipe spécialisée et le médecin traitant assurent conjointement la coordination des soins en s'appuyant sur le PPS.

Des structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, consultation anti-douleur, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical), services et/ou unités mobiles de soins palliatifs, etc.

4.3 Qualité de vie et éducation thérapeutique du patient (ETP)

Le souci de la qualité de vie du patient et de sa famille doit être permanent pendant toute la durée de la maladie et influencer sur les choix thérapeutiques.

La qualité de vie doit faire l'objet d'une évaluation initiale spécialisée (fonctionnelle, neuropsychologique, motrice, psychologique, sociale et gériatrique), puis de réévaluations tout au long de la prise en charge, et doit être prise en compte lors des adaptations thérapeutiques oncologiques ou symptomatiques, en concertation avec le médecin traitant.

La rééducation est importante et ne doit pas être négligée du fait de la survie réduite de ces patients.

Une évaluation des conditions de vie et une réflexion sur l'avenir professionnel et le reclassement doivent être réalisées.

En outre, une information sera fournie au patient et à sa famille sur :

- les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des assistants sociaux ;
- les organismes, dont les associations de patients, pouvant soutenir les patients et leur entourage et les aider à faire connaître et valoir leurs droits.

L'ETP vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'auto-soins et d'adaptation et à prévenir les complications évitables. Elle contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

L'éducation thérapeutique aide au développement de compétences qui permettent au patient de :

- comprendre sa maladie et ses symptômes, les traitements et leurs effets indésirables éventuels, les précautions à prendre ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique ;
- améliorer l'observance d'un traitement ambulatoire en particulier pour mieux soulager des symptômes ;
- participer à la planification du suivi après le traitement ;
- faire face à des changements de son mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, limitation de la conduite automobile⁹, etc.) ;
- impliquer son entourage dans la gestion de la maladie et de ses symptômes, des traitements et des répercussions qui en découlent.

4.4 Traitements

La stratégie thérapeutique des gliomes est très spécifique. Seules les principales modalités de traitement sont présentées dans ce guide. Certains types histologiques sont particulièrement rares. La prise en charge de ces patients est alors définie en lien avec un centre expert national ou régional labellisé¹⁰.

Le traitement des gliomes, qui font l'objet principal de ce guide, peut faire appel à la chirurgie, à la radiothérapie et à la chimiothérapie, diversement combinées.

⁹ A la demande du patient (sur incitation du médecin), la commission départementale du permis de conduire peut statuer sur l'aptitude à la conduite.

¹⁰ La liste de ces centres experts et de nombreuses informations sur la prise en charge des patients atteints de cancers rares sont disponibles sur le site Internet de l'INCa : <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares>

4.4.1 Chirurgie

La chirurgie est généralement l'approche thérapeutique initiale pour réduire le volume tumoral. En plus de son rôle diagnostique, elle contribue à la qualité et à la durée de la survie, selon la localisation de la tumeur et les facteurs cliniques du patient.

L'objectif de préserver la qualité de vie est fondamental. Le bénéfice est carcinologique mais surtout fonctionnel. Une chirurgie maximaliste ne doit pas aggraver l'état fonctionnel du patient. Elle n'est donc proposée qu'à condition de préserver sa qualité de vie.

La chirurgie éveillée, qui consiste à s'appuyer en temps réel sur une cartographie anatomique et fonctionnelle du cerveau, a pour objectif de préserver la fonctionnalité.

Dans un certain nombre de cas, pour des raisons topographiques, fonctionnelles ou encore liées à l'état général du patient ou à son refus, une chirurgie d'exérèse n'est pas réalisable.

L'étendue de la résection et la détermination de la maladie résiduelle sont évaluées dans les 24 à 72 heures suivant la chirurgie par la réalisation d'une IRM postopératoire, ou à défaut d'une TDM sans et avec injection.

Pendant l'intervention chirurgicale, une chimiothérapie par voie locale, sous forme d'implant intracavitaire, peut être instituée (cf. paragraphe 4.4.3).

4.4.2 Radiothérapie

La radiothérapie peut être postchirurgicale, exclusive ou associée à la chimiothérapie de manière concomitante ou séquentielle. La radiothérapie post-chirurgicale est débutée dans les 6 semaines suivant l'intervention chirurgicale.

Les modalités de référence sont une radiothérapie focale, conformationnelle en 3 dimensions¹¹ (3D).

Si l'indication de radiothérapie est retenue, le schéma de traitement varie selon le grade du gliome :

Gliome	Dose totale délivrée	Nombre de fractions	Dose par fraction	Administration
Haut grade (III et IV)	jusqu'à 60 Gy	30	2 Gy	5 jours par semaine
Bas grade (II)	45 à 54 Gy	25-30	1,8 à 2 Gy	5 jours par semaine

¹¹ Radiothérapie

- focale : dirigée sur le volume tumoral avec une marge
- conformationnelle : conforme à l'image
- en 3 dimensions : utilise l'imagerie (IRM, TDM) pour délimiter les volumes

Guide des procédures de radiothérapie externe 2007 – SFRO – disponible sur <http://www.sfro.org/francais/Guide%20RT%202007.pdf>

Cas particulier : des schémas de radiothérapie hypofractionnée (diminution du nombre de fractions), par exemple 40,5 Gy en 15 fractions, peuvent être proposés pour les patients fragiles (patient de plus de 70 ans, indice de Karnofsky bas) sans compromettre la réponse, la tolérance ou la survie globale.

Les indications de la radiothérapie stéréotaxique (ou radiochirurgie) dans le traitement initial des gliomes sont rares.

4.4.3 Chimiothérapie

La chimiothérapie est fréquemment utilisée dans le traitement des gliomes. Elle est le plus souvent administrée par voie systémique (orale ou IV), et parfois par voie locale (implant intracavitaire).

Tableau des principales chimiothérapies utilisées

Voie d'administration	Molécules	Modalités d'administration
Voie orale	Témzolomide	En continu (7 j/7) pendant la radiothérapie ou en discontinu (5 j tous les 28 j)
	Lomustine	En discontinu
Voie intraveineuse	Carmustine	En discontinu
	Fotémustine	En discontinu
Mixte (selon les molécules)	Protocole PCV (procarbazine, lomustine, vincristine)	En discontinu
Implant intracavitaire	Carmustine	Unique, peropératoire

L'utilisation du bévacizumab (anticorps monoclonal antiangiogénique), dans cette indication, est en cours d'évaluation¹².

¹² Utilisation hors AMM à l'étude dans le cadre du référentiel de bon usage (RBU) « Tumeurs cérébrales malignes de l'adulte » en cours d'élaboration. La rédaction de cette phrase pourra être modifiée lors de la publication du RBU.

4.4.4 Stratégie thérapeutique

- Pour le glioblastome, le traitement de référence est :
 - une exérèse chirurgicale large si possible ;
 - suivie d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie par témozolomide concomitante puis adjuvante (protocole de Stupp).

Pour les patients présentant un état général altéré (IK < 70), il n'y a pas de traitement de référence, la stratégie thérapeutique est discutée en RCP.

- Pour les autres gliomes : la stratégie thérapeutique est discutée en RCP.

4.4.5 Traitements médicamenteux symptomatiques

Ils sont utilisés à toutes les étapes du traitement et une attention particulière doit être portée à leur prescription, leur adaptation et leur suivi tout au long de la maladie.

- **Corticothérapie**

L'indication des corticoïdes est essentiellement clinique afin de réduire l'œdème péricytomoral.

Devant une suspicion de lymphome primitif du SNC (cf. paragraphe 6.1), la prescription de corticothérapie doit être évitée avant la biopsie, dans la mesure du possible (sauf principalement en cas de tableau clinique sévère d'hypertension intracrânienne).

De fortes doses (2 à 3 mg/kg) peuvent être utilisées en doses d'attaque. Sauf exception, elles ne doivent pas être prolongées.

Étant donné le risque d'effets indésirables et d'interactions avec les autres médicaments, les corticoïdes doivent être administrés à la plus faible dose possible et le moins longtemps possible. Une administration en 1 ou 2 prises par jour, à prédominance matinale, est suffisante.

L'indication et les modalités de la corticothérapie doivent être régulièrement ré-évaluées en fonction de l'état du patient (hypertension intracrânienne, signes focaux). Son arrêt doit être progressif.

La surveillance et le traitement préventif des effets indésirables d'une corticothérapie au long cours doivent être instaurés (ostéoporose, rétention hydrosodée éventuellement). La glycémie et l'équilibre ionique doivent être régulièrement surveillés.

- **Traitements osmotiques (mannitol)**

À visée antioœdémateuse, ils sont utilisés au cas par cas et sur des périodes brèves.

- **Anti-épileptiques**

Il n'y a pas d'indication établie à traiter systématiquement l'épilepsie de façon préventive. Néanmoins, un traitement antiépileptique est fréquemment mis en place dans la période périopératoire.

En cas de crise épileptique inaugurale, un traitement sera institué et devra être poursuivi.

En cas de crise per et postopératoire ou en cas de traitement préventif périopératoire, le traitement peut être arrêté dans les 2 à 4 semaines.

Il est recommandé d'éviter les traitements antiépileptiques inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, barbituriques) du fait d'interactions médicamenteuses avec les traitements oncologiques (chimiothérapie) et symptomatiques (corticothérapie), et également d'une moins bonne tolérance. En dehors de ces molécules, les autres classes thérapeutiques anti-épileptiques peuvent être prescrites en respectant les contre-indications et précautions d'usage.

L'effet des anti-épileptiques sur les enzymes hépatiques et les lignées sanguines doit être pris en considération si une chimiothérapie est prescrite.

L'arrêt d'un traitement anti-épileptique doit être progressif.

- **Antalgiques** (cf. annexe 5 sur la prise en charge de la douleur)

La douleur doit être évaluée et prise en charge.

La plupart des céphalées, témoignant d'un effet de masse intracrânien, sont contrôlées avec un traitement par corticoïdes seuls. Des antalgiques de niveau I ou II peuvent y être associés. Le recours aux antalgiques de niveau III est plus rarement nécessaire, sauf en cas de dissémination méningée.

- **Traitement anticoagulant**

Les thromboses veineuses profondes compliquent souvent l'évolution d'une tumeur cérébrale (2/3 survenant dans les 6 semaines post-opératoires)¹³.

Il n'y a pas d'indication d'un traitement préventif systématique. L'indication est fonction des facteurs de risque liés au patient (antécédents, mobilité, etc.).

Le traitement anticoagulant sera effectué de préférence avec des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) au long cours, plutôt qu'avec des antivitamines K (AVK)¹³.

¹³ <https://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/soins-de-support> : thrombose et cancer

4.4.6 Évaluation de la réponse aux traitements

Le contrôle tumoral est régulièrement évalué par l'examen neurologique et une IRM cérébrale dont la périodicité dépend notamment du grade de la tumeur.

Une dégradation clinique sans confirmation à l'imagerie ne suffit pas à affirmer la progression tumorale.

4.4.7 Traitement des récives

Il n'y a pas de traitement de référence. Chaque cas est discuté en RCP.

Selon le premier traitement, le diagnostic histologique, la localisation et l'étendue de la tumeur, et l'état du patient, le traitement des récives peut consister en une chirurgie, une chimiothérapie et exceptionnellement une (re)irradiation.

4.4.8 Complications des traitements

Le médecin traitant a un rôle essentiel dans le suivi et la prise en charge des complications.

- Chirurgie

Les risques de la chirurgie sont explicités au patient par le neurochirurgien.

- Mortalité opératoire (1 à 3 %).
- Morbidité postopératoire (dans les 30 jours après l'intervention) (10 %) et par ordre décroissant de fréquence :
 - thromboses veineuses profondes ;
 - dégradation neurologique (5 à 10 %), parfois transitoire ;
 - douleurs cicatricielles, céphalées ;
 - méningocèle et fuite de liquide céphalo-rachidien (LCR) ;
 - infection du site opératoire ;
 - épilepsie ;
 - hydrocéphalie ;
 - ostéite du volet.

- Radiothérapie

Les effets indésirables sont les suivants (par ordre décroissant de fréquence) :

- alopecie : systématique en regard des faisceaux d'irradiation, mais pas nécessairement complète, elle apparaît à partir de la 3^{ème} semaine d'irradiation, une repousse plus ou moins complète est attendue dans les 2 à 4 mois ;
- fatigue de type lassitude : fréquente, non spécifique de la radiothérapie
- céphalées ;
- syndrome de somnolence ou déficit attentionnel survenant dans les 2 à 3 mois ;
- otite séreuse ;
- aggravation transitoire des symptômes, répondant aux corticoïdes ;

- effets indésirables retardés : troubles cognitifs, leuco-encéphalopathie, radionécrose focale (exceptionnelle), télangiectasies et micro-saignements, insuffisance hypophysaire.

La tolérance de la radiothérapie est d'autant meilleure que la tumeur est petite ou que son exérèse a été satisfaisante.

- Chimiothérapie

Les effets indésirables et complications des molécules utilisées sont décrits dans le résumé des caractéristiques du produit des molécules correspondantes.

5. Suivi

5.1 Objectifs

- Détecter les récurrences locales (symptomatiques ou non).
- Détecter des effets indésirables liés aux traitements.
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.
- Maintenir la qualité de vie.

5.2 Professionnels impliqués

Le rôle du médecin traitant est essentiel, en coordination avec les autres intervenants médicaux : médecin généraliste (s'il n'est pas le médecin traitant), médecin du travail, neurochirurgien, neurologue, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, pathologiste, radiologue.

D'autres professionnels peuvent être impliqués : assistant social, infirmier, kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue.

5.3 Rythme du suivi et examens complémentaires

Le rythme du suivi d'un gliome varie selon le grade :

- ⇒ bas grade : environ tous les 6 mois
- ⇒ haut grade : de l'ordre de 2 à 3 mois

L'élargissement de la surveillance est lié à l'évolution clinique.

Le suivi repose sur l'examen clinique et l'imagerie par IRM cérébrale.

➤ Examen clinique

Les fonctions neurologiques, la survenue de crises épileptiques et l'utilisation des corticoïdes, qui doivent être diminués dès que possible, sont particulièrement suivies. Une attention toute particulière doit être portée sur le dépistage des phlébites et/ou embolies pulmonaires.

Un suivi orthophonique et neuropsychologique doit être organisé et orienté en fonction de la situation de chaque patient.

➤ Imagerie

- IRM cérébrale (au même rythme que l'examen clinique)

Le principal critère d'évaluation est la taille de la prise de contraste. Des aspects d'augmentation de taille de la tumeur à l'IRM dans les suites immédiates (généralement moins de 3 mois) de la radiothérapie avec chimiothérapie concomitante par témozolomide peuvent exister sans qu'il n'y ait de progression tumorale véritable. Ce phénomène est dénommé pseudo-progression. Le diagnostic différentiel avec une récurrence tumorale authentique est difficile, et un avis RCP est demandé. Le suivi est alors souvent plus rapproché.

- Autres examens d'imagerie

Dans certains cas particuliers, notamment le diagnostic différentiel entre une récurrence tumorale et une pseudo-progression ou encore entre une radionécrose tardive et une récurrence ou un résidu tumoral, de nouvelles techniques (IRM de perfusion et de diffusion) peuvent apporter une contribution utile.

La TEP et la spectroscopie IRM sont en cours d'évaluation.

➤ **Biologie**

Les examens biologiques ne sont pas indiqués à moins que le patient ne reçoive une chimiothérapie (hémogramme, fonction rénale et hépatique), des corticoïdes (glycémie, ionogramme) ou des antiépileptiques (hémogramme, fonction hépatique).

5.4 Soins palliatifs

Le maintien à domicile est possible et souvent souhaitable en fonction des structures disponibles et des aidants.

La place des aidants est déterminante dans le contexte d'impact fonctionnel, de troubles de la communication, du comportement et de la vigilance. Il est recommandé d'anticiper cette étape quand le patient est encore conscient et au mieux dès le début de la prise en charge.

Le recours à des équipes spécialisées en coordination avec le médecin traitant doit être envisagé dès que la situation le nécessite, avec un souci d'anticipation pour le soulagement des symptômes physiques (douleur, déficits fonctionnels, nutrition, etc.) et la prise en compte des souffrances psychologiques, socio-familiales et existentielles.

L'information sur les ressources disponibles (consultations externes, équipes mobiles, unités de soins palliatifs, réseaux...) sera donnée au moment opportun à la personne malade et à ses proches.

6. Cas particuliers nécessitant une prise en charge spécifique

6.1 Lymphome primitif du SNC

Ils représentent 3 % des tumeurs cérébrales primitives. Ils sont favorisés par l'immunodépression (en particulier VIH et greffe d'organe).

Devant une suspicion de lymphome primitif du SNC, la prescription de corticothérapie doit être évitée avant la biopsie, dans la mesure du possible (sauf principalement en cas de tableau clinique sévère d'HTIC).

Le diagnostic est confirmé par une biopsie. Dans des conditions particulières, un prélèvement de LCR permet de faire le diagnostic.

Le lymphome primitif du SNC est radio et chimiosensible et ne nécessite pas de chirurgie d'exérèse.

6.2 Méningiomes

⇒ Grade I : méningiome bénin : ce sont la majorité des méningiomes (85 %).

⇒ Grade II : méningiome atypique.

⇒ Grade III : méningiome anaplasique.

Après un traitement chirurgical éventuel, un traitement adjuvant par irradiation conformationnelle 3D ou stéréotaxique sera :

➤ discuté en RCP pour :

- les grades I en cas de résidu évolutif, de lésion inopérable évolutive et/ou symptomatique ou de récurrence multiple,
- les grades II ;

➤ systématique pour les grades III.

Un suivi régulier est effectué, notamment par IRM.

6.3 Tumeurs primitives rares du SNC

Les médulloblastomes, les tumeurs pinéales, les épendymomes et les tumeurs gliales malignes de la moelle sont très rares et nécessitent une prise en charge en coordination avec des équipes spécialisées.

7. Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers

Ces bonnes pratiques constituent des objectifs communs à tous les professionnels impliqués dans le traitement des patients atteints de cancer.

- ⇒ Pour la majorité des cancers, un diagnostic précoce augmente le taux de guérison. La participation aux programmes nationaux de dépistage doit donc être encouragée. Des outils sont disponibles pour aider le médecin traitant à en informer les patients¹⁴.
- ⇒ La prise en charge des patients atteints de cancer est assurée par des équipes spécialisées dans des établissements de santé autorisés à traiter les cancers (cf. encadré 1 – Établissements autorisés).
- ⇒ Tout patient traité pour un cancer doit pouvoir bénéficier de mesures communes pour une prise en charge de qualité (appelées mesures transversales de qualité) auxquelles le médecin traitant participe (cf. encadré 2).
- ⇒ Le médecin traitant est le référent médical pour la coordination des soins à domicile, aux côtés des autres professionnels de santé de proximité que sont en particulier les infirmiers libéraux, les pharmaciens et les acteurs des réseaux de santé.
- ⇒ Pour ce faire, il doit recevoir de la part du médecin spécialiste présentant le dossier en RCP les documents suivants dans un délai rapide : le programme personnalisé de soins, le compte rendu de RCP, le compte rendu d'anatomopathologie et un courrier récapitulatif de sortie après chaque hospitalisation.
- ⇒ Pendant les traitements, le médecin traitant doit pouvoir gérer en ambulatoire leurs éventuels effets indésirables, prodiguer les soins de support nécessaires, et en premier lieu le traitement de la douleur et la prise en charge de l'asthénie.
- ⇒ De plus en plus de patients guérissant de leur cancer, une surveillance sur le long terme est nécessaire. Le médecin traitant coordonne cette surveillance qui peut être alternée entre les professionnels impliqués dans la conduite des traitements. Elle permet la recherche d'une récurrence, de séquelles ou d'effets indésirables tardifs des traitements, le dépistage d'un second cancer (16 % des patients ayant déjà eu un cancer), l'accompagnement socioprofessionnel et le soutien à la personne. Tous ces éléments constitueront un programme personnalisé de l'après-cancer qui est aujourd'hui l'objet d'expérimentations.

¹⁴ <http://www.e-cancer.fr/depistage>

Encadré 2. Mesures transversales de qualité en cancérologie

Le dispositif d'annonce

Il vise à offrir au patient les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien. Il s'articule autour de quatre temps :

- un temps médical : annonce du diagnostic (au mieux en lien avec le médecin traitant) et proposition de traitement ;
- un temps d'accompagnement soignant : il complète les informations médicales, informe le patient sur ses droits et sur les associations de patients existantes ;
- un temps de soutien basé sur l'accompagnement social et l'accès à des soins complémentaires (psychologue, kinésithérapeute, etc.) ;
- **un temps d'articulation avec la médecine de ville** pour optimiser la coordination entre l'établissement de soins et le médecin traitant. Cette coordination doit être effective dès l'annonce du diagnostic et la demande d'exonération du ticket modérateur.

La concertation pluridisciplinaire et le respect des référentiels de bonne pratique

Une proposition de traitement est définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle s'appuie sur des référentiels de bonne pratique. La discussion en RCP n'est pas obligatoire si ces référentiels proposent un traitement validé pour la situation clinique du patient ou si celle-ci revêt un caractère d'urgence. Le compte rendu de la RCP est intégré au dossier médical informatisé. **Il est transmis systématiquement au médecin traitant par le médecin spécialiste présentant le dossier en RCP.**

La remise d'un programme personnalisé de soins

Le programme personnalisé de soins (PPS) reprend les différentes étapes de la prise en charge ainsi qu'un calendrier de soins. Les établissements autorisés doivent fournir ce programme à leurs patients. **Il est transmis au médecin traitant.**

L'accès aux soins complémentaires et d'accompagnement

Les besoins du patient en soins de support sont évalués dès l'annonce de la maladie et tout au long du suivi.

Ils visent à améliorer la qualité de vie et le confort du patient pendant la maladie. Ils se justifient quel que soit le stade d'évolution de la maladie, y compris en dehors des situations de fin de vie.

Plusieurs types de soutiens et de soins peuvent être proposés : soutien psychologique, social, traitement de la douleur, prévention et traitement des troubles de la nutrition, kinésithérapie, prise en charge de la fatigue.

Ces soins sont délivrés en établissement de santé ou en ambulatoire. Pour les patients souhaitant recevoir ces soins à domicile, le médecin traitant peut s'appuyer sur les réseaux de soins, l'hospitalisation à domicile ou les services de soins infirmiers à domicile.

L'accès aux innovations et à la recherche clinique

Des outils existent pour aider le médecin traitant à guider le patient dans sa réflexion et sa décision de participation à un essai clinique¹⁶.

¹⁶ <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique>

Annexe 1. Liste des participants

Ont participé à l'élaboration de ce guide :

➤ **Pour les sociétés savantes et associations :**

- Regroupement des sociétés savantes de médecine générale (RSSMG)
- Association des neuro-oncologues d'expression française (ANOCEF)
- Société française de neurologie (SFN)
- Société française de neurochirurgie (SFNC)
- Société française de neuroradiologie (SFNR)
- Société française de neuropathologie (SFNP)
- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)
- Fédération française des oncologues médicaux (FFOM)
- Société française de pathologie (SFP)
- Ligue nationale contre le cancer

➤ **Pour les groupes de travail :**

Dr Caroline BOULANGER, Caisse nationale du régime social des indépendants
Dr Jean-Pierre BOUTY, médecin généraliste
Pr Olivier CHINOT, Association des neuro-oncologues d'expression française
Dr Catherine CRUVEILLER, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
Dr Paolo DI PATRIZIO, médecin généraliste
Dr Xavier DURANDO, Fédération française des oncologues médicaux
Dr Marc FRARIER, médecin généraliste
Pr Dominique HENIN, Société française de pathologie, Société française de neuropathologie
Pr Jean-Jacques MAZERON, Société française de radiothérapie oncologique
Pr Georges NOEL, Société française de radiothérapie oncologique
Pr Philippe PAQUIS, Société française de neurochirurgie
Pr François PROUST, Société française de neurochirurgie
Dr Damien RICARD, Société française de neurologie
Dr Marie-Eve ROUGE BUGAT, médecin généraliste
Dr Julien SAVATOVSKY, Société française de neuroradiologie
Dr Luc TAILLANDIER, Association des neuro-oncologues d'expression française
Mme Marie-Paule VIGOUROUX, réseau des malades et des proches de la Ligue nationale contre le cancer

➤ **Pour l'Institut National du Cancer :**

Dr Marie DE MONTBEL - Département des recommandations pour les professionnels de santé

Dr Valérie MAZEAU-WOYNAR - Responsable du département des recommandations pour les professionnels de santé

Clotilde EL GUERCHE, méthodologiste - Département des recommandations pour les professionnels de santé

➤ **Pour la Haute Autorité de Santé :**

Dr Marie-Claude HITTINGER – Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades

➤ **Dans le cadre de la relecture nationale :**

Relecteurs identifiés par les réseaux régionaux de cancérologie

Dr Carol ALLIOT, oncologue médical, Annemasse

Dr Marie-Hélène BARON MAILLOT, radiothérapeute, Besançon

Dr Luc BAUCHET, neurochirurgien, Montpellier

Dr Romain BILLON-GRAND, neurochirurgien, Besançon

Dr Serge BISMUTH, Généraliste, Toulouse

Dr Marie-Paule BONCOEUR-MARTEL, neuroradiologue, Limoges

Dr Florence BONFILS, généraliste, Draguignan

Dr Thérèse BUISSART, généraliste, Isbergues

Pr Pierre CLAVERE, radiothérapeute, Limoges

Dr Alain COIFFARD, généraliste, Aix en Provence

Dr Hugo DELUBAC, généraliste, Arles

Dr Alain DESPLAT, neurochirurgien, Pau

Dr Hervé FAVORITI, généraliste, Caluire-et-Cuire

Dr Jérôme FAYETTE, oncologue médical, Lyon

Dr Pascal FELICIONI, généraliste, Lamure-sur-Azergues

Mme Claire FILLOUX, pharmacien, Limoges

Dr Didier FRAPPAZ, oncologue médical, Lyon

Dr Jean Sébastien FRENEL, oncologue médical, Nantes

Dr François GIANNETTINI, généraliste, Villefranche-sur-Mer

Dr Edouard GIMBERT, neurochirurgien, Bordeaux

Dr Joël GODARD, neurochirurgien, Besançon

Dr Alain GRAVEY, généraliste, Lyon

Dr Jérôme GRIMAUD, neurologue, Chartres

Dr Laurent GUILLOTON, neuro-oncologue, Lyon

Dr Florence KALT-BINDER, généraliste, Thonon-les-bains

Dr Vincent LUBRANO, neurochirurgien, Toulouse

Dr Pierre-Yves LUSSAULT, généraliste, Sainte-Maxime

Dr Eloi MAGNIN, neurologue, Besançon

Dr François MANEYROL, généraliste, La Bâthie

Dr Cécile MARCHAL, neurologue, Bordeaux

Dr Zoher MERAD-BOUDIA, Oncologue médical, Lyon
Dr Jean-Michel ORIOL, généraliste, Septeme
Dr Victor PASSERAT, radiothérapeute, Lyon
Dr Bernard PATERNOSTRE, soins palliatifs, Bordeaux
Dr Richard PIERRON, généraliste, Antibes
Dr Jocelyne PROVENCAL, oncologue médical, Annecy
Pr Pierre-Hugues ROCHE, neurochirurgien, Marseille
Dr Isabelle RUFFIER, généraliste, Saint-Martin-d'Hères
Dr Patrick SCHILLER, généraliste, Bons-en-Chablais
Dr Magali SERINE, oncologue médical, Lyon
Dr Gérard SMIT, généraliste, Saint-Priest
Dr Alain SOLLIET, généraliste, Marignier
Dr André STILLMUNKES, généraliste, Toulouse
Dr Jean-Claude TSCHIEMBER, généraliste, Blotzheim
Dr Danièle VERDERI, radiologue, Carcassonne
Dr Gabriel VIENNET, pathologiste, Besançon
Pr Anne VITAL, neuropathologiste, Bordeaux
Mme Armelle VOUAUX, pharmacien, Saint-Dié

Relecteurs identifiés par les sociétés savantes :

Dr Alexandra BENOUAICH-AMIEL, Association des neuro-oncologues d'Expression française, Société française de neurologie
Dr Anne BOULIN, Société française de neuroradiologie
Dr Laurence BOZEC, Fédération française des oncologues médicaux
Pr Serge BRACARD, Société française de neuroradiologie
Pr Antoine CARPENTIER, Association des Neuro-oncologues d'expression Française, Société française du cancer
Dr Stéphanie CARTALAT-CAREL, Association des neuro-oncologues d'expression française
Pr Jean-Yves DELATTRE, Association des neuro-oncologues d'expression française, Société française du cancer
Pr Marie-Bernadette DELISLE, Société française de neuropathologie
Pr Hugues DUFFAU, Société française de neurochirurgie
Pr Dominique FIGARELLA-BRANGER, Société française de pathologie, Société française de neuropathologie
Dr FROIDEVAL, Regroupement des sociétés savantes de médecine générale
Pr Nadine GIRARD, Société française de neuroradiologie
Dr Jean-Sébastien GUILLAMO, Association des neuro-oncologues d'expression française, Société française de neurologie
Pr Jacques GUYOTAT, Société française de neurochirurgie
Dr Ghislaine HENRY, regroupement des sociétés savantes de médecine générale
Pr Khê HOANG-XUAN, Société française de neurologie
Pr Guy KANTOR, Société française du cancer
Dr Florence LAIGLE-DONADEY, Association des neuro-oncologues d'expression française, Société française de neurologie
Pr Eric LARTIGAU, Société française de radiothérapie oncologique
Dr Igor LATORZEFF, Société française de radiothérapie oncologique

Dr Marie-France LE GOAZIOU, Regroupement des sociétés savantes de médecine générale

Pr Hugues LOISEAU, Société française de neurochirurgie, Société française du cancer

Dr Christophe MASSARD, Association des neuro-oncologues d'expression Française, Fédération Française des Oncologues Médicaux

Dr Philippe METELLUS, Association des neuro-oncologues d'expression Française, Société française de neurochirurgie

Dr Karima MOKHTARI, Société française de neuropathologie

Dr Pascal MONTEIL, Société française du cancer

Dr Serge MOSER, Regroupement des sociétés savantes de médecine générale

Pr Klaus Luc MOURIER, Société française de neurochirurgie

Dr David PASQUIER, Société française de radiothérapie oncologique

Dr Valérie RIGAU, Société française de pathologie, Société française de neuropathologie

Dr Isabelle TENNEVET, Fédération Française des oncologues médicaux

Annexe 2. Tableau des maladies professionnelles n°85

Affection engendrée par l'un ou l'autre de ces produits :
N-méthyl N'nitro N-nitrosoguanidine ; N-éthyl N'nitro N-nitrosoguanidine ;
N-méthyl N-nitrosourée ; N-éthyl N-nitrosourée

Durée d'exposition : 6 mois

DÉSIGNATION DE LA MALADIE	DÉLAI de prise en charge	LISTE INDICATIVE des travaux susceptibles de provoquer cette maladie
Glioblastome	30 ans	Fabrication et conditionnement de ces substances. Utilisation dans les laboratoires de génie génétique, de biologie cellulaire, de recherche en mutagenèse ou cancérologie.

Tout doute sur une exposition professionnelle fait l'objet d'un certificat médical initial établissant le lien possible entre la maladie et son origine professionnelle.

Le médecin peut, si besoin, demander un avis auprès des services de consultation de maladies professionnelles rattachés aux centres hospitaliers.

La déclaration de « maladie professionnelle » (délivrée par la caisse d'assurance maladie du patient ou sur ameli.fr) est ensuite réalisée par le patient lui-même et adressée avec le certificat médical initial à sa caisse d'assurance maladie pour faire la demande de reconnaissance de la pathologie en maladie professionnelle.

Annexe 3. Classifications

Facteurs pronostiques pour les gliomes de grade II¹⁷

Facteur pronostique	0	1
Âge	< 40 ans	> 40 ans
Diamètre de la lésion	< 6 cm	> 6 cm
Extension hémisphérique controlatérale	Non	Oui
Histologie	Oligodendrogliome/oligo-astrocytome	Astrocytome
Déficit neurologique	Non	Oui

Nombre de facteurs pronostiques	Médiane de survie
0	9,1 ans
1	8,6 ans
2	6,3 ans
3	4,4 ans
4	3 ans
5	2,4 ans

¹⁷ Pignatti F, J Clin Oncol. 2002 ;20 :2076-2084

Indice de Karnofsky

Situation clinique	
Le patient ne présente aucun signe ou symptôme de maladie	100 %
Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie	90 %
Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs	80 %
Le patient est capable de se prendre en charge, mais est incapable de mener une vie normale ou de travailler	70 %
Le patient nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart des soins personnels	60 %
Le patient nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents	50 %
Le patient est handicapé et nécessite une aide et des soins particuliers	40 %
Le patient est sévèrement handicapé	30 %
Le patient, très malade, nécessite un traitement de soutien actif	20 %
Le patient est moribond, le processus fatal progressant rapidement	10 %

Annexe 4. Prescription – encadrement réglementaire

Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend. Les molécules sont prescrites conformément à leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou dans le cadre d'un essai clinique.

Pour des situations plus rares, en attente d'une AMM dans l'indication concernée, la prescription peut se référer à une autorisation temporaire, que ce soit dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour les molécules non commercialisées, ou d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) pour celles bénéficiant d'une AMM par ailleurs.

Enfin, à défaut et par exception, pour les situations non prévues par la réglementation, le prescripteur porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à sa prescription, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

Référentiels de bon usage (RBU) :

Les référentiels de bon usage (RBU) définissent pour les molécules remboursées en sus des prestations d'hospitalisation les indications thérapeutiques relevant de leur AMM ou de protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) qui sont des situations de prescription hors AMM temporairement acceptables.

Ces PTT concernent des molécules bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans une indication autre que celle ici concernée, en attente de leur extension d'indication.

Les PTT sont prévus par le décret n°2005-1023 du 24 août 2005, modifié par le décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008, relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

Les référentiels de bon usage et protocoles thérapeutiques temporaires en cancérologie sont disponibles sur le site de l'Institut National du Cancer : <http://www.e-cancer.fr> et de l'Afssaps : <http://afssaps.fr>.

Autorisation temporaire d'utilisation (ATU):

L'Afssaps délivre à titre exceptionnel, conformément à l'article L 5121-12 du Code de la santé publique, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour des spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Les ATU sont disponibles sur le site de l'Afssaps <http://afssaps.fr>.

Annexe 5. Prise en charge de la douleur

La recherche de manifestations douloureuses doit être systématique chez tout patient atteint d'un cancer dès l'annonce du diagnostic et tout au long du suivi. La prise en charge de la douleur implique une évaluation globale de la personne, notamment de sa qualité de vie (fatigue, incapacités, anxiété, dépression, troubles du sommeil).

Le traitement est adapté à la nature de la douleur, au contexte et au terrain. La douleur peut être due au cancer et/ou aux traitements mis en œuvre. La douleur liée aux soins ou aux examens doit être prévenue.

Les principes de la prise en charge médicamenteuse sont décrits dans le tableau ci-dessous. Les approches non pharmacologiques (kinésithérapie notamment) peuvent aussi être utiles.

En cas de symptômes douloureux insuffisamment contrôlés ou nécessitant une prise en charge particulière (neurostimulation électrique transcutanée par exemple), le patient sera orienté vers un médecin ou une structure spécialisée.

1. Douleurs par excès de nociception (mécanisme classique de la douleur - lésions de tissu provoquant un influx douloureux transmis par un système nerveux intact)

⇒ répondent aux antalgiques

⇒ co-antalgiques parfois nécessaires : corticoïdes, topiques locaux (anesthésiques, cicatrisants, AINS), antispasmodiques, bisphosphonates.

Échelle antalgique de l'OMS

- Palier 1 : paracétamol, AINS, aspirine

Dans tous les cas, réévaluation rapide (efficacité, effets indésirables) pour adaptation traitement (dans les 48 h)

- Palier 2 (opioïdes faibles) : codéine, dihydrocodéine, tramadol
- Palier 3 (opioïdes forts) : sulfate de morphine, chlorhydrate de morphine fentanyl, buprénorphine

Traitement opioïde :

- Dose plafond au palier 2, pas de limite de dosage au palier 3
- Palier 3 : traitement sur mesure (titration du dosage)
- Prévenir si possible les effets indésirables (en particulier au palier 3 : constipation, nausées, etc.)

2. Douleurs neuropathiques (ressenties comme des décharges électriques, des élancements, des sensations de brûlures, des sensations de froid douloureux et des picotements dans le territoire de nerfs atteints)

⇒ traitement première ligne par gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) ou antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitriptyline, clomipramine)

3. Douleurs mixtes (nociceptives + neuropathiques) : tramadol, oxycodone, sulfate de morphine : possible en monothérapie en première intention

Annexe 6. Références bibliographiques

Plan cancer 2003–2007 - Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer [online]. Disponible: URL: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/2659-3brochureplancancerpdf.

Circulaire N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie [online]. Disponible: URL: <http://www.sante.gouv.fr/hm/dossiers/cancer/circ101.pdf>.

Plan cancer 2009-2013 [online]. Disponible: URL: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/3855-brochure-plan-cancer-2009-2013.

Brat DJ, Prayson RA, Ryken TC, Olson JJ. Diagnosis of malignant glioma: role of neuropathology. *J Neurooncol* 2008;89(3):287-311.

Buatti J, Ryken TC, Smith MC, Sneed P, Suh JH, Mehta M et al. Radiation therapy of pathologically confirmed newly diagnosed glioblastoma in adults. *J Neurooncol* 2008;89(3):313-37.

Fadul CE, Wen PY, Kim L, Olson JJ. Cytotoxic chemotherapeutic management of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2008;89(3):339-57.

Grant R. Overview: Brain tumour diagnosis and management/Royal College of Physicians guidelines. *J*

Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75 Suppl 2:ii18-23.

Institut de veille sanitaire (InVS), Institut National du Cancer (INCa), réseau Francim, Institut national de la santé et de la recherche Médicale (Inserm), Hospices civils de Lyon (HCL). Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2009 [online]. 2009. Disponible: URL: <http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2009/default.htm>.

Institut National du Cancer (INCa), Ligue nationale contre le cancer. Recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé [online]. 2005. Disponible: URL: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/1341-recommandationsnationalesdanov05.pdf.

Laperriere N, Perry J, Zuraw L, and members of the Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for Newly Diagnosed Malignant Glioma in Adults: A Clinical Practice Guideline [online]. *Cancer Care Ontario (CCO)*. 2005. Disponible: URL: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14234>.

Mukundan S, Holder C, Olson JJ. Neuroradiological assessment of newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol* 2008;89(3):259-69.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Improving

outcomes for people with brain and other CNS Tumours [online]. 2006. Disponible: URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSG_brain_manual.pdf.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma [online]. 2007. Disponible: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA121guidance.pdf>.

ONCOLINE. Gliomas [online]. 2007. Disponible: URL: http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=594.

Perry J, Zinman L, Laperriere N, Chambers A, Lloyd N, Spithoff K et al. The Use of Prophylactic

Anticonvulsants in Patients with Brain Tumours: A Clinical Practice Guideline [online]. Cancer Care Ontario (CCO). 2006. Disponible: URL: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14238>.

Perry J, Laperriere N, Zuraw L, Chambers A, Spithoff K, Cairncross JG et al. Adjuvant chemotherapy for adults with malignant glioma: a systematic review. *Can J Neurol Sci* 2007;34(4):402-10.

Stupp R, Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Malignant glioma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up [online]. 2009. Disponible: URL: http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/rapidprint/20/suppl_4/iv126.

HAS



Toutes les publications de la HAS et de l'INCa sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr et www.e-cancer.fr