

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2014

N° 097

THÈSE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
(DES de MÉDECINE GÉNÉRALE)

par  
Marie CARRIER  
née le 04 Avril 1986 au CREUSOT

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 2014

---

**USAGE ET PLACE DES CORTICOÏDES DANS LE GLIOBLASTOME  
CHEZ LES PATIENTS EN FIN DE VIE**

---

Président du jury : Monsieur le Professeur Mario Campone

Directeurs de thèse : Madame le Docteur Véronique Barbarot  
Madame le Docteur Nathalie Denis

Membres du jury : Monsieur le Professeur Olivier Hamel  
Monsieur le Professeur Marc-André Mahé

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Mario Campone.

Vous avez accepté de présider le jury de cette thèse et je vous en suis très reconnaissante. Votre expertise et vos conseils tout au long de ce travail m'ont permis de l'améliorer, d'en questionner constamment la pertinence et pour cela je vous en remercie.

À Monsieur le Professeur Marc-André Mahé.

Vous avez accepté d'être membre de ce jury. Votre qualité de radiothérapeute vous amène à être auprès des patients atteints de néoplasie et notamment de tumeur cérébrale. Je vous remercie pour votre disponibilité.

À Monsieur le Professeur Olivier Hamel.

Vous avez accepté d'être membre de ce jury. En tant que neurochirurgien, vous êtes en première ligne dans la prise en charge des patients atteints de glioblastome et votre rôle, bien que difficile, est précieux. Merci de votre présence.

À Madame le Docteur Véronique Barbarot et Madame le Docteur Nathalie Denis.

Vous avez accepté de diriger ce travail de thèse. Vos conseils, votre soutien et les réflexions que vous m'avez encouragée à avoir durant ce travail ont été très riches et aidants. Soyez assurées de ma plus grande reconnaissance et du plaisir que j'ai eu à travailler avec vous. Merci également de m'avoir accompagnée et appris durant ce début de formation en soins palliatifs. J'ai beaucoup avancé à vos côtés et je vous remercie d'avoir bien voulu me transmettre une partie de vos connaissances et de votre expérience. Quel enrichissement de chaque jour !

À Madame le Docteur Carole Gourmelon.

Merci pour tes conseils et ton aide tout au long de ce travail. Rencontrer avec toi des patients

atteints de glioblastome en consultation a été une expérience très enrichissante pour moi. Merci de m'avoir acceptée et accompagnée.

À Monsieur le Docteur Loïc Champion.

Merci pour ta patience et ton aide précieuse tout au long de ce travail. Tes compétences de statisticien et ta rigueur dans le travail m'auront beaucoup apporté.

À Madame le Docteur Claire Rouzo-Terreux.

Nous avons eu l'idée de ce travail ensemble et je te remercie pour cette ouverture d'horizon que tu m'as apportée. La découverte et l'apprentissage de la médecine palliative à tes côtés a été un privilège et un enrichissement personnel de chaque jour. Merci de m'avoir soutenue et encouragée durant ce semestre et, surtout, merci de m'avoir appris.

Aux équipes soignantes sans lesquelles ce travail n'aurait pas eu lieu. Merci de votre humanité.

Aux patients qui nous font confiance et qui méritent le respect de leur vie.

Aux membres du CHU de Nantes, aux médecins, à mes co-internes, pour tous ces bons moments passés ensemble.

À mes parents, mes frères et sœurs et mes grands parents, merci de tout mon cœur.

À mes amis et partenaires de sport, pour l'équilibre que vous m'apportez et le plaisir de chaque rencontre.

À Fred, car c'est vrai, le bonheur n'est réel que s'il est partagé.

*« C'est le temps que tu as perdu pour ta rose  
qui fait ta rose si importante »*

Antoine de Saint-Exupéry, Le Petit Prince

# Table des matières

INTRODUCTION.....	3
I. CONTEXTE.....	5
A. LE GLIOBLASTOME.....	5
1. Épidémiologie.....	5
2. Histologie.....	5
3. Diagnostic.....	7
a) Clinique.....	7
b) Imagerie.....	7
c) Confirmation diagnostique.....	8
4. Traitement oncologique.....	9
a) La chirurgie.....	9
b) Le protocole STUPP.....	10
c) Les chimiothérapies de seconde ligne.....	14
d) Les traitements symptomatiques associés et soins de support :.....	14
B. L'HYPERTENSION INTRACRÂNIENNE.....	16
1. Physiopathologie.....	16
2. Mécanismes de compensation.....	17
3. Symptomatologie clinique.....	18
4. Engagement cérébral.....	19
5. Traitement de l'hypertension intracrânienne.....	20
C. LES CORTICOÏDES.....	21
1. Traitement symptomatique des tumeurs cérébrales.....	21
a) Indications dans le glioblastome.....	21
b) Oedème associé à la tumeur.....	22
2. Effets secondaires des corticoïdes au long cours.....	23
a) Toxicité neurologique.....	23
b) Toxicité non neurologique.....	24
3. Décroissance des corticoïdes.....	24
4. Usage des corticoïdes dans le glioblastome chez les patients en fin de vie.....	25
D. LA QUESTION DE LA FIN DE VIE.....	27
1. La Loi Léonetti.....	29
a) Principales dispositions.....	29
b) Mise en application de la Loi Léonetti.....	29
2. L'état pauci-relationnel et l'état de conscience minimale.....	31
a) Définition.....	31
b) Les représentations de l'état pauci-relationnel dans la population .....	31
c) La complexité de l'accompagnement d'un patient en état pauci-relationnel.....	32
3. L'obstination déraisonnable.....	34
a) L'objectif du soin.....	36
b) L'accompagnement dans le respect de l'humanité et de la dignité du patient.....	37
c) Prolonger la vie, est-ce toujours la respecter ?.....	39
d) Laisser mourir.....	39

II. PATIENTS ET MÉTHODES.....	43
A. SÉLECTION DES PATIENTS.....	43
B. ÉLABORATION DU RECUEIL DE DONNÉES.....	44
C. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES.....	46
III. RÉSULTATS.....	47
A. PATIENTS.....	47
1. Inclusion des patients.....	47
2. Démographie.....	48
3. Performance Status à l'admission.....	49
4. Localisation tumorale.....	50
5. Traitement oncologique.....	51
6. Prise en charge palliative.....	53
B. LES CORTICOÏDES.....	54
1. Usage des corticoïdes dans la phase palliative.....	54
a) Traitement par corticoïdes au long cours.....	54
b) La majoration des corticoïdes a-t-elle entraîné une amélioration de la prévalence des symptômes ?.....	54
c) Décroissance des corticoïdes.....	62
2. Place des corticoïdes dans la phase palliative.....	63
a) La décroissance des corticoïdes entraîne-t-elle l'apparition de symptômes réfractaires ?.....	63
b) Le maintien sous corticoïdes prolonge-t-il la durée de l'état pauci-relationnel ?.....	69
c) Sentiment d'obstination déraisonnable vécu par le patient.....	71
IV. DISCUSSION.....	72
A. CRITIQUE DE LA MÉTHODE ET DIFFICULTÉS RENCONTRÉES LORS DE L'ÉTUDE.....	73
B. ANALYSE DES RÉSULTATS.....	75
1. Démographie et localisation tumorale.....	75
2. Efficacité de la majoration des corticoïdes sur les symptômes d'HTIC.....	76
3. Les modalités de décroissance des corticoïdes.....	77
4. La décroissance des corticoïdes ne semble pas entraîner l'apparition de symptômes réfractaires concernant les céphalées et nausées/vomissements.....	77
5. Le maintien sous corticoïdes ne semble pas prolonger l'état pauci-relationnel.....	78
6. Une carence dans la démarche palliative.....	79
C. PERSPECTIVES.....	81
1. Les corticoïdes améliorent-ils la qualité de vie des patients ?.....	81
2. Comment s'assurer de l'efficacité des corticoïdes en fin de vie ?.....	82
3. Les corticoïdes, utilisés en situation palliative terminale, prolongent-ils la vie ?.....	82
4. Comment anticiper les situations complexes ? .....	83
CONCLUSION.....	85
BIBLIOGRAPHIE.....	87

## INTRODUCTION

Monsieur le Professeur Jean Pecker, neurochirurgien, disait en 1981 : « L'attitude d'esprit que peut adopter le neurochirurgien mis en présence d'un gliome malin supratentoriel est nécessairement différente de celle qu'avec plus ou moins d'audace il prend devant toutes autres lésions. Car ici, le problème du génie oncologique est au premier plan, imposant à l'opérateur une claire perception des limites de son action. Devant des chances de survie très limitées, la préoccupation fonctionnelle doit être au premier plan dans les indications thérapeutiques. »(1)

En 30 ans, de nombreux progrès ont été réalisés quant à la prise en charge du glioblastome. En 2009, la médiane de survie en intention de traiter pour toute la population (quelque soit l'âge ou l'état général) était inférieure à un an, ce qui en fait un cancer de très mauvais pronostic. La survie médiane pour les patients traités est, elle, en nette amélioration avec une survie à 2 ans de 27%, à 4 ans de 12% et à 5 ans de 10%(1).

Le glioblastome est un cancer rare en France mais il s'agit de la tumeur primitive la plus fréquente du système nerveux central, avec une incidence estimée en 2010 à 4570 nouveaux cas(2). Par ordre de fréquence des cancers, il occupe la neuvième place, mais le ratio de la mortalité par rapport à l'incidence de chaque cancer le met à la deuxième place, derrière le cancer pulmonaire.

Du fait de son très mauvais pronostic, le traitement oncologique est souvent considéré comme palliatif, et ce dès le début de la prise en charge. Celui-ci repose en premier lieu sur la chirurgie et la plupart du temps sur une radio-chimiothérapie adjuvante. En cas d'échappement thérapeutique, d'autres lignes de chimiothérapie sont alors mises en place.

En tant que traitement symptomatique, les corticoïdes sont utilisés dès la phase diagnostique de la prise en charge des glioblastomes. Ils permettent de diminuer l'oedème péri-tumoral et d'améliorer les symptômes présentés par le patient. Ils sont par la suite utilisés tout au long du traitement oncologique, dans le même but, mais également pour prévenir le risque d'oedème post-opératoire ou d'oedème réactionnel post-radique. Quand une décision d'arrêt du

traitement oncologique est prise, ils peuvent être maintenus chez les patients améliorés ou stabilisés par ce traitement.

Leur usage chez les patients en fin de vie est délicat. On sait qu'ils sont efficaces chez certains pour diminuer les symptômes liés à l'hypertension intracrânienne. Pour autant, face à des décisions d'arrêt de traitement qui incluent parfois l'arrêt de l'alimentation et de l'hydratation, la place des corticoïdes reste difficile à appréhender et la question de leur poursuite ou non très fréquente et complexe. Sont-ils encore efficaces ? Peuvent-ils prolonger la vie ? Leur poursuite est-elle déraisonnable ? La complexité de ce traitement tient justement de par son rôle symptomatique dont l'efficacité a été montrée, mais également de par l'image d'une prolongation éventuelle de la vie qu'il peut évoquer tant chez le patient que dans l'équipe soignante. Du fait de l'ancienneté de cette molécule et de son utilisation, peu d'études récentes ont été faites. En 1995, une étude avait montré que la médiane de survie des patients non traités avec des métastases cérébrales était de un mois, celle-ci passant à deux mois si un traitement par corticoïdes était administré(3).

Dans une situation de fin de vie, là où la préoccupation de la qualité de vie et la préservation de la dignité du patient sont des questions qui se posent quotidiennement, celle de l'usage et de la place des corticoïdes reste floue, non codifiée, et complique la pratique clinique.

L'objectif de cette étude est d'évaluer quantitativement l'impact des corticoïdes sur la prévalence des principaux symptômes de l'hypertension intra-crânienne lors de la majoration et de la décroissance du traitement, à travers l'expérience de 2 services hospitaliers (Unité de soins palliatifs du CHU et service de médecine de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest -ICO- René Gauducheau) et de l'Hospitalisation À Domicile (HAD) de Nantes, chez des patients en fin de vie atteints de glioblastome. Secondairement, devant un état pauci-relationnel irréversible, pre-mortem, la question d'une prolongation de cet état dû aux corticoïdes a été étudiée. Pour cela, une étude rétrospective a été réalisée chez des patients décédés entre 2009 et 2013 dans l'Unité de Soins Palliatifs du CHU de Nantes, dans le service de médecine de l'ICO René Gauducheau et chez les patients en HAD à Nantes.

# I. CONTEXTE

## A. LE GLIOBLASTOME

### 1. Épidémiologie

En 2009, l'incidence des tumeurs cérébrales primitives est estimée à 10 à 15/100 000 habitants par an et la prévalence à 60/100 000 habitants(4). Les tumeurs gliales ou gliomes représentent environ 50% de toutes les tumeurs intracrâniennes de l'adulte et sont dans 90% des cas d'origine astrocytaire. Plus de 50% de ces tumeurs sont des tumeurs de haut grade (astrocytomes anaplasiques et glioblastomes) (5)

Concernant le glioblastome, il s'agit de la plus fréquente des tumeurs primitives du système nerveux central. Il peut correspondre soit à la transformation maligne d'une tumeur gliale de bas grade ou de grade 3, le pic de survenue est alors aux environs de 45 ans et l'évolution tumorale est souvent plus lente, soit à la formation d'une tumeur de novo. 90% des glioblastomes sont des tumeurs de novo et le pic de survenue est alors vers 60 ans(6).

Le sexe ratio est de 1,1 à 1,7 homme pour 1 femme.

### 2. Histologie

Les principaux types de tumeurs intracrâniennes sont présentés dans le tableau suivant :

Tumeurs intracrâniennes secondaires = métastases cérébrales
Tumeurs intracrâniennes primitives :
<ul style="list-style-type: none"><li>• gliomes</li><li>• tumeurs épendymaires</li><li>• tumeurs des plexus choroïdes</li><li>• tumeurs neuronales et glio-neuronales</li><li>• méningiomes</li></ul>

- tumeurs cérébrales primitives non nerveuses (tumeurs germinales, lymphomes, tumeurs mélaniques, craniopharyngiomes, adénomes hypophysaires)

L'incidence des gliomes est en augmentation. L'exposition au champ magnétique de basse fréquence est un facteur favorisant démontré.

Parmi les gliomes, la classification OMS de 2007 distingue :

- les gliomes de bas grade : 1 et 2
- les gliomes de haut grade : 3 (astrocytome anaplasique) et 4 (glioblastome)

Cette classification concernant les gliomes d'origine astrocytaire et oligodendrogliale est représentée dans le tableau suivant (7):

	Cellule d'origine	Type histologique	Grade de l'OMS
<b>Lésion circonscrite</b>	Astrocyte	Astrocytome pilocytique	I
<b>Lésion infiltrante de bas grade</b>	Astrocyte	Astrocytome diffus	II
	Oligodendrocyte	Oligodendrogliome	II
	Astrocyte et Oligodendrocyte	Oligoastrocytome	II
<b>Lésion infiltrante de haut grade</b>	Astrocyte	Astrocytome anaplasique	III
	Oligodendrocyte	Oligodendrogliome anaplasique	III
	Astrocyte et Oligodendrocyte	Oligoastrocytome anaplasique	III
	Astrocyte	Glioblastome	IV

Les glioblastomes sont préférentiellement situés dans les régions temporales, frontales et du carrefour. Leur caractère infiltrant est responsable d'une extension controlatérale par le corps calleux (tumeur en « ailes de papillon ») ou de part et d'autre de la vallée sylvienne en envahissant l'insula. 2 à 3% des gliomes sont multiples et alors le plus souvent malins : ce sont les glioblastomes multifocaux(5).

### 3. Diagnostic

#### a) Clinique

Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est en général de trois mois. Les symptômes d'appel se décomposent en trois groupes (8):

- *les signes irritatifs* : dans 45% des cas, le diagnostic est évoqué devant la survenue d'une crise comitiale inaugurale.
- *Les signes déficitaires* : le déficit neurologique apparaît généralement progressivement et s'étend en « tâche d'huile ». Le patient ne peut généralement pas fixer une date précise de début des symptômes. Ce déficit peut être moteur et/ou sensitif, cérébelleux, neuropsychologique, touchant les fonctions supérieures.
- *Les signes d'hypertension intracrânienne* : ils apparaissent quand la tumeur atteint un volume important ou qu'elle s'accompagne d'un oedème cérébral volumineux. Ces signes cardinaux sont non spécifiques et les principaux sont les céphalées et les vomissements. L'examen neurologique détectera les signes d'une atteinte motrice ou fonctionnelle et l'examen du fond d'oeil pourra souvent révéler un oedème papillaire.

Au moment du diagnostic, on retrouve très fréquemment l'hémisyndrome sensitivo-moteur, l'atteinte des nerfs crâniens, les troubles neuro-psychologiques et l'oedème papillaire(5).

#### b) Imagerie

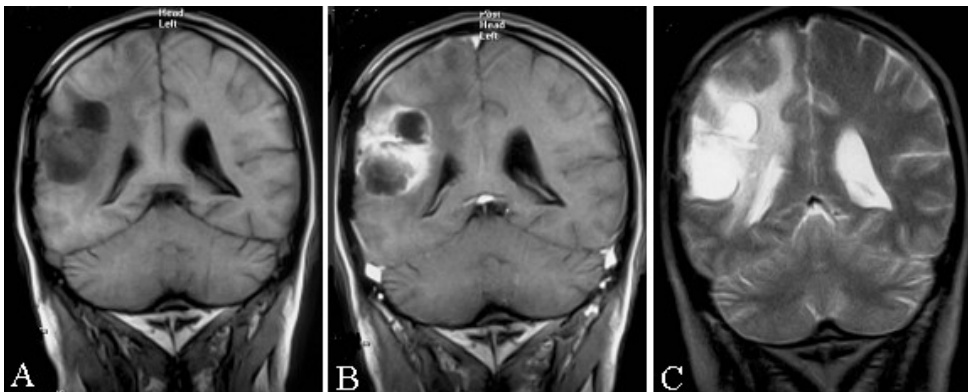
Suite à la consultation, une imagerie sera prescrite dans la plupart des cas afin d'identifier ou non la présence d'une masse tumorale et d'en préciser la localisation. Au mieux, il s'agira d'une IRM cérébrale. Néanmoins, une tomodensitométrie cérébrale avec injection de produit de contraste est souvent réalisée en première intention, du fait de sa meilleure accessibilité(9).

Au scanner, le glioblastome se présente comme une tumeur aux contours irréguliers. Le produit de contraste se fixe à la périphérie, partie active de la tumeur, alors que le centre, hypodense, correspond à une zone nécrosée. Autour de la lésion apparaît souvent un oedème cérébral plus ou

moins important, résultant de la rupture de la barrière hémato-encéphalique.

En IRM, la lésion présente la même configuration. La pondération T1, dite anatomique, permettra une analyse plus fine de la tumeur et de la vascularisation là où la pondération T2, tissulaire, mettra en évidence l'oedème vasogénique.

**Figure 1. Glioblastome pariétal droit. (A) IRM en pondération T1 sans injection d'agent de contraste. (B) Pondération T1 avec agent de contraste. (C) IRM en pondération T2. La masse tumorale est composée d'une partie nécrotique (hypointense en T1, hyperintense en T2), et d'une partie charnue (caractérisée par la prise de contraste en T1). Il existe également un important oedème périlésionnel, l'ensemble comprimant le ventricule latéral droit.**



### *c) Confirmation diagnostique*

Celle-ci ne peut être apportée que par l'examen anatomopathologique du tissu tumoral. Dans le cas du glioblastome, deux scénari sont possibles : soit la réalisation dans un premier temps d'une biopsie, soit une exérèse tumorale initiale avec parfois examen extemporané au bloc opératoire. Cette dernière sera préférée si l'état général du patient, son âge et son état clinique (avec un pronostic estimé à plus de trois mois) permettent de croire à une amélioration possible après la chirurgie.

## 4. Traitement oncologique

Il reste palliatif, malgré les progrès faits ces trente dernières années. La question qui primera donc tout au long de la prise en charge sera celle du confort et de la qualité de vie du patient. Pour cela, le traitement tient compte des souhaits du patient, du rapport bénéfice/risque, notamment fonctionnel, du traitement chirurgical, de la gravité initiale du tableau clinique présenté par le patient, du pronostic éventuel fonction de l'âge, de l'état général et des comorbidités éventuelles, de l'évolution et de la tolérance une fois le traitement instauré. Actuellement, il repose la plupart du temps sur la chirurgie et une radio-chimiothérapie concomitante adjuvante (Protocole STUPP) dans un premier temps. D'autres lignes de chimiothérapies sont ensuite envisagées en cas d'échappement thérapeutique. Il est toujours décidé dans le cadre d'une réunion de concertation pluri-disciplinaire.

### *a) La chirurgie*

Elle est le traitement de première intention dans la prise en charge du glioblastome. La résection tumorale complète qu'elle peut apporter est associée à une amélioration de la qualité de vie du patient ainsi qu'à une prolongation de la survie(5). Les techniques micro-chirurgicales et l'utilisation per-opératoire de cavitron et des potentiels évoqués permettent le plus souvent d'obtenir cette résection macroscopiquement complète. Cependant, l'âge, l'état général du patient et la localisation tumorale ne la rendent pas toujours possible. En cas d'hypertension intracrânienne, elle peut permettre une amélioration spectaculaire du patient au décours de l'intervention. Par contre, les malades qui ont une atteinte neurologique modérée à sévère avec un score de Karnofsky entre 10 et 70 (cf tableau ci-dessous) ont un plus grand risque d'aggravation neurologique post-opératoire.

Tableau II : index de Karnofsky

Description simple	%	Critères
<i>Peut mener une activité normale Pas de prise en charge particulière</i>	100%	État général normal - Pas de plaintes, ni signes de maladie
	90%	Activité normale - Symptômes mineurs - Signes mineurs de maladie
	80%	Activité normale avec difficultés - Symptômes de la maladie
<i>Incapable de travailler Séjour possible à la maison Soins personnels possibles</i>	70%	Capable de s'occuper de lui-même - Incapable de travailler normalement
	60%	Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents
	50%	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents
<i>Incapable de s'occuper de lui-même Soins institutionnels souhaitables</i>	40%	Invalide - Besoin de soins spécifiques et d'assistance
	30%	Complètement invalide - Indication d'hospitalisation - Pas de risque imminent de mort
	20%	Très invalide - Hospitalisation nécessaire - Traitement intensif
<i>États terminaux</i>	10%	Moribond
	0%	Décédé

La première décision critique sera donc celle du recours ou non à l'acte chirurgical. Si les troubles neurologiques sont graves et qu'on ne peut pas espérer les améliorer par une chirurgie agressive, il convient alors de s'abstenir. L'âge est aussi un élément pronostic important.

Le caractère complet ou non de l'exérèse sera évalué sur une IRM réalisée 48 heures après la chirurgie. La prise de contraste sera alors utilisée comme critère objectif d'évaluation du volume tumoral résiduel, ce qui représente une valeur pronostique également puisqu'il a été démontré que le volume tumoral résiduel est inversement proportionnel à la survie post-opératoire.

Une deuxième intervention peut parfois être envisagée dans le cadre d'une récurrence, si l'indice de Karnofsky est supérieur à 70%. Elle peut alors espérer offrir au malade une meilleure qualité de vie et une prolongation de la survie de 10 semaines.

### *b) Le protocole STUPP*

Il existe depuis 2005 et débute au décours de la biopsie ou de la chirurgie dans les 3 à 4 semaines qui suivent et correspond à une radio-chimiothérapie concomitante (10). Il se déroule de la manière suivante :

- Les séances de radiothérapie conformationnelle focalisée (la radiothérapie in toto étant utilisée essentiellement dans le cas de métastases cérébrales), à raison de 60 Gy, avec 30 fractions quotidiennes de 1,8 à 2 Gy sur une durée de 6 semaines, 5 jours par semaine(11). Ainsi, l'irradiation se fait sur la totalité du volume tumoral (Gross Tumor Volume) avec une couronne de 2 à 3 cm permettant de couvrir les cellules tumorales isolées. Elle permet une prolongation de la survie de 50 à 100%, c'est-à-dire d'environ 6 mois. Elle suppose la réalisation d'un masque de contention avec repérage des volumes à irradier, assurant une reproductibilité des champs d'irradiation et la délimitation au scanner dosimétrique des volumes à irradier ainsi que des volumes à protéger. La radiothérapie entraîne une altération de l'ADN des noyaux des cellules tumorales, responsable d'une mort cellulaire par apoptose. L'intérêt du fractionnement est multiple : réparation des lésions sublétales des cellules saines, réoxygénation du tissu tumoral et redistribution des cellules dans le cycle cellulaire.
- La chimiothérapie par Temozolomide, qui est un agent alkylant de deuxième génération. Il sera réalisé une prise quotidienne de Temozolomide à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>/j en continu durant toute la radiothérapie (soit 6 semaines), suivi 4 semaines après la fin de la radiothérapie de 6 cycles d'entretien, en monothérapie, à la dose de 150 à 200 mg/m<sup>2</sup>/j. Un cycle représente 5 jours de prise de traitement, tous les 28 jours. Le traitement est pris par voie orale, à jeun et à distance du repas suivant. Il est souvent associé à la prise d'un traitement anti-émétique de type Ondansétron pour en limiter les effets secondaires et impose la surveillance de la numération formule sanguine hebdomadaire du fait du risque d'aplasie. Une antibioprophylaxie par Bactrim forte peut être discutée pour prévenir la survenue d'une pneumopathie à *Pneumocystis carinii*.

L'âge, l'état fonctionnel (score de Karnofsky) et l'extension du traitement chirurgical posent l'indication thérapeutique post-opératoire.

Le suivi et notamment l'évaluation de la réponse au traitement repose sur une première IRM réalisée 3 mois après la dernière séance de radiothérapie. Lors de celle-ci, il peut être mis en évidence une pseudo-progression tumorale, correspondant à une majoration du volume tumoral au décours de la radio-chimiothérapie, avec une réaction oedémateuse potentielle associée, et survient dans 20 à 30% des cas. Elle peut persister de façon stable ou décroître ultérieurement

sans modification de la thérapeutique et peut s'accompagner d'un retentissement clinique avec apparition ou aggravation des symptômes cliniques. La présence de cette pseudo-progression ne remet pas en cause le traitement lors de l'IRM réalisée à un mois. Ce sera par contre le cas si elle reste présente lors de l'IRM d'évaluation effectuée à 3 mois de distance du traitement.

Dans certains cas, la réalisation de ce protocole n'est pas possible, notamment si aucun traitement chirurgical n'a été envisagé. Il est alors possible de proposer au patient des séances de radiothérapie seule ou à l'inverse, en fonction du contexte, une chimiothérapie seule par Temozolomide.

Une variante possible concernant la chimiothérapie est celle de l'implantation d'une chimiothérapie in situ en per-opératoire de type Carmustine, polymère de nitroso-urée, positionné dans la cavité opératoire, uniquement si l'exérèse est complète ou quasi-complète. Cette technique suppose la décision de son indication en réunion de concertation pré-opératoire et l'affirmation histologique préalable du diagnostic. Elle est par contre un critère d'exclusion pour la plupart des essais thérapeutiques évaluant les nouvelles molécules.

Les critères de réponses au traitement restent difficiles à évaluer et parfois subjectifs. En 1990, Mac Donald *et al* ont proposé des critères reposant sur l'évolution de la surface tumorale, l'état neurologique et la corticothérapie en cours. Ces critères ont été récemment précisés et adaptés aux nouvelles thérapeutiques, notamment aux antiangiogéniques et au regard de l'impact sur l'imagerie. Ce sont les critères RANO, utilisés depuis 2010 et détaillés dans le tableau ci-dessous.

REPONSE	CRITERES CLINIQUES	CRITERES IRM	REMARQUES
<b>Réponse complète (RC)</b>	<p>Demande tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-amélioration ou stabilité clinique</li> <li>sevrage complet des corticoïdes (sauf posologie de substitution)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables prenant le contraste (T 1 gadolinium) pendant au moins 4 semaines</li> <li>-Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR</li> <li>Pas de nouvelles lésions.</li> </ul>	<p>Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation</p>
<b>Réponse partielle (RP)</b>	<p>Demande tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-amélioration ou stabilité clinique</li> <li>-dose stable ou diminuée des corticoïdes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Diminution de 50 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen de référence</li> <li>Pas de nouvelles lésions mesurables ou non mesurables</li> <li>-Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes.</li> </ul>	<p>Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation</p>
<b>Stabilité</b>	<p>Demande tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-absence de réponse complète, partielle ou de progression</li> <li>-dose stable ou diminuée des corticoïdes</li> </ul>	<p>Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes.</p>	
<b>Progression</b>	<p>Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur (épilepsie, effets adverses de médicaments, complication des traitements, accident vasculaire, infection) augmentation de la dose des corticoïdes rendue nécessaire par la détérioration clinique</p>	<p>Augmentation de 25 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen ayant mesuré les dimensions tumorales les plus faibles (soit avant le traitement, soit au moment de la meilleure réponse)</p> <p>augmentation du signal T2/FLAIR non lié à une comorbidité : irradiation, démyélinisation, accident ischémique, infection, épilepsie, modifications post-opératoires, autres effets des traitements</p> <p>Toutes nouvelles lésions</p>	

		mesurables ou non mesurables Absence de nouvelle évaluation IRM liée au décès ou à la détérioration clinique.	
--	--	--	--

La durée d'une réponse (partielle, complète ou maladie stable) peut varier selon les études de 2 à 4 mois. La survie sans progression, reflétant le contrôle tumoral sous une seule thérapeutique, est de 7 à 8 mois en première ligne et de 8 à 10 semaines en deuxième ligne. Dans le glioblastome en récurrence, la survie attendue est de 30 semaines.

### *c) Les chimiothérapies de seconde ligne*

En cas de progression tumorale ou de rechute, il existe plusieurs chimiothérapies disponibles actuellement, en seconde ligne. Elles sont pour la plupart en cours d'évaluation et leur utilisation dépend des protocoles de recherche utilisés dans les services. Les principales sont :

- le Bevacizumab, anticorps monoclonal humanisé ciblant le VEGF
- l'association Bevacizumab/irinotecan, en cours d'étude
- la lomustine, antinéoplasique cytostatique alkylant appartenant au groupe des nitrosourées.

### *d) Les traitements symptomatiques associés et soins de support :*

Les traitements symptomatiques associés reposent essentiellement sur :

- les traitements médicamenteux, tels que :
  - sur les corticoïdes, que nous détaillerons dans le paragraphe suivant,
  - les anticomitiaux
  - les antalgiques
  - les anticoagulants à dose préventive

- les anxiolytiques
- les anti-dépresseurs
  
- les traitements non médicamenteux, tels que :
  - les compléments alimentaires pour lutter contre la dénutrition
  - la kinésithérapie
  - l'ergothérapie
  - le suivi psychologique
  - les massages
  - la relaxation et la sophrologie

Les soins de support correspondent à des besoins qui concernent principalement la prise en compte de :

- la douleur
- la fatigue
- les troubles digestifs
- les troubles nutritionnels
- les troubles respiratoires et génito-urinaires
- les troubles moteurs et handicaps
- les troubles odontologiques
- les difficultés sociales
- la souffrance psychique
- les perturbations de l'image corporelle
- l'accompagnement de fin de vie des patients ainsi que de leur entourage

## B. L'HYPERTENSION INTRACRÂNIENNE

Elle correspond au retentissement clinique d'une augmentation de la pression intracrânienne supérieure à 20 mmHg(12) et comprend des signes cliniques spécifiques qui s'ajoutent à, et/ou modifient, ceux de la pathologie initiale. Elle est la conséquence biomécanique et hémodynamique d'un dépassement des processus physiologiques de compensation de l'augmentation de la pression intracrânienne. Elle évolue pour son propre compte, avec des séquelles possibles qui lui sont propres et est responsable d'une mise en jeu du pronostic vital (s'il y a engagement cérébral) ou fonctionnel, notamment visuel(13).

### 1. Physiopathologie

À l'intérieur de l'espace craniorachidien, rigide, la pression intracrânienne résulte de l'équilibre entre trois secteurs : le parenchyme cérébral, le compartiment liquidien ou espace ventriculo-sous-arachnoïdien et le compartiment vasculaire ou volume sanguin cérébral. Dans un état physiologique stable, la pression intracrânienne reste stable malgré les perturbations transitoires que peuvent induire la toux, l'éternuement ou l'effort à glotte fermée. Cet état physiologique stable résulte :

- d'un équilibre des volumes :  $V \text{ crânien} = V \text{ parenchyme} + V \text{ LCR} + V \text{ sanguin}$
- d'un équilibre des pressions entre la pression du LCR, la pression artérielle et la pression veineuse
- d'un équilibre des débits : équilibre entre le débit d'entrée du LCR (débit de sécrétion) et le débit de sortie (débit de résorption). Ces deux débits doivent être égaux et, pour cela, les voies de circulation du LCR doivent être libres. De même, les débits veineux et artériels doivent être stables et des possibilités de compensations physiologiques existent au niveau du volume sanguin.

Concernant le liquide céphalo-rachidien (LCR), il représente environ 150 mL : 30 mL sont contenus dans les ventricules, 40 dans les citernes et 80 dans les espaces péri-médullaires. Il est

sécrété au niveau des plexus choroïdes à raison de 0,3 mL/min. Il existe un cycle entre les sites de production et de résorption du LCR, le long du sinus longitudinal postérieur. La résorption est ainsi assurée au niveau des villosités arachnoïdiennes par les granulations de Pacchioni. Il existe également des voies de résorption accessoires, à travers l'épendyme et au niveau du cul de sac dural, mis en jeu en cas de défaillance des voies principales.

Deux mécanismes sont à l'origine de l'hypertension intracrânienne :

- Augmentation des volumes physiologiques : il peut alors s'agir d'une augmentation du LCR ( hypersécrétion, défaut de résorption, blocage des voies de circulation par un processus tumoral ou inflammatoire), du volume parenchymateux (oedème cérébral diffus ou localisé, survenant en cas de pathologie tumoral, inflammatoire, ischémique,...) ou du volume sanguin (stase veineuse, hypertension avec vasoplégie,...)
- Apparition d'un volume supplémentaire : il s'agit alors d'un processus expansif (tumeur, abcès, hématome) responsable d'une hypertension intracrânienne, par hydrocéphalie obstructive si il y a une action sur les voies de circulation du LCR ou du fait d'un oedème cérébral réactionnel.

## 2. Mécanismes de compensation

Sont alors mis en place des mécanismes de lutte contre l'hypertension intracrânienne, physiologiques et infra-cliniques. On parle alors d'hypertension intracrânienne compensée, le risque étant bien évidemment la décompensation :

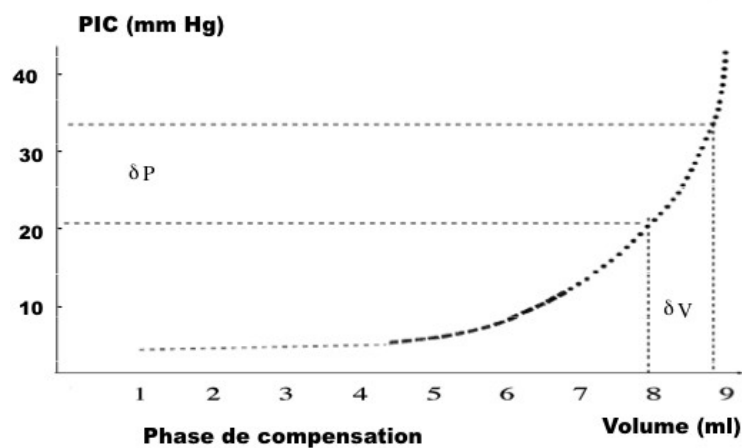
- Vases d'expansion : leur rôle est de chasser le LCR vers les espaces péri-médullaires et d'assurer la vidange des veines cortico-durales.
- Résorption du LCR : augmentation de la capacité de résorption du LCR et mise en jeu des voies accessoires. Ces deux premiers mécanismes supposent l'intégrité des voies de circulation du LCR.
- Diminution du volume parenchymateux, conséquence d'une déshydratation du

parenchyme par vidange des espaces extracellulaires.

Ces mécanismes de compensation sont efficaces jusqu'à un certain stade et la décompensation survient souvent très rapidement. L'évolution se fait souvent en deux phases :

- Pendant la première, la compliance cérébrale est élevée, avec des variations de volumes importantes pour une faible variation de la pression intracrânienne.
- Pendant la deuxième, à l'inverse, la compliance cérébrale est faible, les variations de volumes sont faibles et celles de la pression sont importantes.

La courbe qui suit représente l'évolution de la pression en fonction du volume, à un stade compensé initialement, puis lors de la décompensation. Il s'agit de la courbe pression/volume de Langfitt :



### 3. Symptomatologie clinique

Les signes cliniques commencent à apparaître au stade décompensé de l'hypertension intracrânienne. Ils sont les suivants :

- Céphalées : matinales ou nocturnes, résistantes aux antalgiques habituels, elles augmentent lors de la toux et de la défécation et diminuent lors des vomissements. Elles sont continues ou pulsatiles, à type de serrement ou de tension, et leur topographie est indépendante de la localisation lésionnelle initiale.

- Nausées et vomissements, en jet, sans effort
- Vertiges avec ou sans acouphènes (unilatéraux et pulsatiles, d'évolution paroxystique)
- Symptômes visuels : flou visuel, éclipse visuelle et diplopie avec présence d'un oedème papillaire au fond d'oeil
- Troubles neuro-psychiques :
  - Obnubilation : brachypsychie, perte de l'élan, défaut d'attention, lenteur d'idéation et somnolence
  - Troubles cognitifs : humeur, attention, mémoire, désintérêt ou irritabilité
  - Confusion
  - Agitation
- Épilepsie
- Troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma

#### 4. Engagement cérébral

Le principal risque de l'hypertension intracrânienne est celui de l'engagement cérébral par hernie d'une partie de l'encéphale à travers les orifices ostéo-duraux physiologiques de la boîte crânienne. Il correspond au stade terminal de l'hypertension intracrânienne et impose une prise en charge thérapeutique en urgence par mise en jeu du pronostic fonctionnel et vital (compression directe des structures engagées et des éléments vasculo-nerveux traversant l'orifice ostéo-dural, notamment le nerf oculo-moteur commun, responsable d'une mydriase). Cet engagement a également un impact sur le débit sanguin. Dans un premier temps, celui-ci va rester stable. Secondairement, si aucune thérapeutique n'est mise en place, il va s'effondrer avec comme résultantes une ischémie cérébrale fonctionnelle puis lésionnelle, responsable de séquelles propres à l'engagement, et/ou un arrêt circulatoire cérébral qui se traduira cliniquement par un coma dépassé.

## 5. Traitement de l'hypertension intracrânienne

Le traitement de l'hypertension intracrânienne cible chacun des volumes intracrâniens, il est une urgence (12):

- Mesures symptomatiques : décubitus dorsal avec surélévation de la tête de 20° si hémodynamique stable , hydratation, maintien d'une normothermie et nutrition à 24h à raison de 1500 kCal/jour.
- Sédation et curarisation permettant la réalisation de gestes chirurgicaux avec effet concomitant de ralentissement de l'activité cérébrale, baisse de la consommation en oxygène et de la pression intracrânienne.
- Sur le volume parenchymateux : possibilité de chirurgie pour exérèse des lésions expansives, en urgence ou osmothérapie avec utilisation de mannitol à la posologie de 0,25 à 1 g/kg en intraveineux, en préférant le mannitol 20% en pré-opératoire. Dans le cas d'un traitement médical seul, le mannitol 10% est à préférer. Il peut être prescrit plusieurs jours à raison de 60 à 100 mL toutes les 4 heures en bolus. La corticothérapie à la dose de 1 à 5 mg/kg/j de méthylprednisolone conserve un intérêt uniquement dans les processus expansifs liés aux tumeurs cérébrales responsables d'oedème, d'origine inflammatoire ou post-traumatique. En cas d'engagement, cette dose peut être majorée entre 200mg et 1g par jour.
- Sur le volume liquidien : utilisation possible d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique, diminuant ainsi la sécrétion de LCR, drainage du LCR le plus souvent par dérivation ventriculaire externe et fenestration des nerfs optiques.
- Sur le volume vasculaire : contrôle de la pression artérielle et contrôle de l'hématose avec une PaCO<sub>2</sub> autour de 35 mmHg.

## C. LES CORTICOÏDES

### 1. Traitement symptomatique des tumeurs cérébrales

#### *a) Indications dans le glioblastome*

Les corticoïdes constituent un traitement symptomatique majeur en neuro-oncologie. Ils sont la plupart du temps utilisés dès le diagnostic établi. Leur but est de réduire l'oedème vasogénique associé à la tumeur(3), source d'hypertension intracrânienne et d'une majoration du déficit neurologique. Ils sont donc à la fois antalgiques, antinauséux et améliorent les performances du patient(14). Leur aide est précieuse pour améliorer la qualité de vie et le maintien ou la restauration d'une autonomie. Ils ont également des effets bénéfiques sur l'appétit.

Ils sont aussi prescrits durant les phases chirurgicales et radiques du traitement afin de prévenir l'apparition ou l'aggravation d'un oedème réactionnel post-chirurgical ou post-radique(15). Par la suite, l'objectif reste de diminuer au maximum voire de suspendre ce traitement afin qu'il ne soit pas prescrit au long cours, limitant le risque d'apparition d'effets secondaires.

Suite aux différents traitements oncologiques ou à distance, une majoration des corticoïdes peut être effectuée. Les causes les plus fréquentes en sont (15):

- Apparition ou majoration d'un déficit neurologique focal
- Céphalées
- Nausées
- Comitialité

Leur efficacité a été avérée uniquement lors d'un dosage élevé, suffisant pour éteindre l'axe hypothalamo-hypophysaire (soit une dose supérieure à 10 mg/j). Des études faites avec un dosage plus faible de corticoïdes montrent qu'ils sont alors inefficaces.

Cependant, du fait de leurs nombreux effets secondaires, un objectif majeur de chaque

consultation sera de ré-évaluer la dose de corticoïdes de telle manière que le patient prenne toujours la dose minimale efficace.

S'ils sont efficaces, aucune étude à ce jour ne nous permet de savoir quelle cinétique de décroissance de ce traitement mettre en place.

Pour comprendre leur intérêt et leur efficacité, il est important de connaître les mécanismes de formation de l'oedème associé à la tumeur.

### *b) Oedème associé à la tumeur*

Cette terminologie a été préférée à celle d'oedème péri-tumoral car il est avéré que celui-ci peut être situé à une distance importante de la tumeur, jusqu'à l'hémisphère cérébral controlatéral, et non juste en périphérie tumorale. Il a aussi été démontré que des cellules tumorales pouvaient être présentes dans l'oedème, ce qui en fait plus qu'un simple oedème réactionnel(3).

Beaucoup de symptômes cliniques des patients atteints d'une tumeur intracrânienne sont dus à cet oedème et l'amélioration sous corticoïdes est liée à la réduction de l'oedème(16). Dans le cas des tumeurs intracrâniennes, et donc du glioblastome, il s'agit d'un oedème vasogénique, localisé dans le secteur extra-cellulaire de la substance blanche essentiellement et causé par des perturbations au sein de la barrière hémato-encéphalique. Dans ce contexte, on assiste à une extravasation de protéines plasmatiques et d'autres molécules hydrophiles de haut poids moléculaire vers le secteur extra-cellulaire. Quatre mécanismes ont été mis en évidence pour expliquer ce phénomène(17):

- Augmentation de la perméabilité vasculaire par des facteurs tumoraux
- Perméabilité de nouveaux micro-vaisseaux produits par l'angiogénèse tumorale
- Facteurs immunologiques, notamment des leucotriènes et macrophages(18)
- Augmentation de la perméabilité vasculaire secondaire au processus inflammatoire local.

Des biopsies faites sur des glioblastomes ont également mis en évidence que les protéines

et le sodium jouaient un rôle important dans la formation de l'oedème. De même, les prostaglandines et l'acide arachidonique seraient des médiateurs de l'altération de la barrière hémato-encéphalique(19).

En réponse, il a été montré, chez le rat et le singe, que les glucocorticoïdes diminuent la perméabilité capillaire tumorale(20) et que cet effet se produit dès une heure de traitement(21).

## 2. Effets secondaires des corticoïdes au long cours

Ils sont fréquents, avec un pourcentage variable fonction des études, mais pouvant aller jusqu'à 51% de patients concernés. Ils ne sont pas tous présents systématiquement. Leur risque de survenue augmente avec la durée du traitement (supérieur à trois semaines) ou la dose totale administrée (supérieure à 400 mg)(3).

### *a) Toxicité neurologique*

La toxicité neuro-musculaire des corticoïdes est bien connue, la complication la plus classique étant la myopathie aux corticoïdes, forme la plus commune de myopathie d'origine endocrinienne. Selon les études, 10%(22) à 59%(23) des patients atteints d'une tumeur cérébrale souffrent d'une faiblesse musculaire proximale durant les 15 premiers jours de traitement. Les muscles respiratoires peuvent également être touchés : une étude a montré une altération des EFR chez 90% des patients atteints d'une myopathie secondaire aux corticoïdes et une dyspnée symptomatique chez 45% d'entre eux(24). La myopathie aux corticoïdes est le plus souvent réversible à l'abaissement ou à l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires psychiatriques sont également importants et regroupent des troubles de l'humeur avec élation ou dépression, une psychose toxique, des symptômes maniaques ou hypomaniaques, des symptômes psychotiques et un syndrome confusionnel. La survenue d'un de ces effets secondaires est fréquente et ce d'autant plus que la dose de corticoïdes est élevée(25).

## *b) Toxicité non neurologique*

Elle comprend :

- le syndrome cushingoïde : d'installation souvent rapide après le début du traitement, il est l'une des principales sources d'inconfort du patient car il entraîne, de par l'oedème, la modification de la répartition des graisses et une modification importante de l'image du corps, préjudiciable à la qualité de vie.
- Les complications gastro-intestinales : elles comprennent les hémorragies et perforations intestinales et sont favorisées par l'alitement et la constipation. L'association des corticoïdes à l'ulcère peptique reste controversée. Ce traitement est un facteur favorisant et une prévention par inhibiteurs de la pompe à protons est souvent requise.
- L'ostéoporose
- l'ostéonécrose aseptique des têtes fémorales
- le diabète, qui intéresse 20% des patients en neuro-oncologie(26)
- les infections opportunistes, notamment la candidose digestive de par sa fréquence (10%) et la tuberculose et pneumocystose à *Pneumocystis carinii* de par leur gravité.

### 3. Décroissance des corticoïdes

Un des objectifs des consultations de suivi des patients atteints de glioblastome sera donc la constante ré-évaluation de la corticothérapie afin d'envisager sa diminution ou son arrêt.

Cette décroissance doit être progressive même si aucune étude n'a permis de définir une cinétique de décroissance à adopter. Cette décroissance expose à plusieurs risques :

- la résurgence des symptômes initiaux
- l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques secondaires à la majoration ou à l'apparition d'un oedème associé à la tumeur. Les plus fréquents sont une baisse de la vigilance et une majoration des déficits neurologiques(3).
- le syndrome de sevrage des corticoïdes : il est caractérisé par l'association d'une

anorexie, d'une perte de poids, d'une somnolence, de nausées, de céphalées, et surtout d'arthralgies diffuses qui peuvent être très sévères(14). Le diagnostic n'est pas toujours évident car le tableau peut simuler une progression tumorale. Il survient en général en l'absence d'insuffisance surrénalienne, lors de la baisse des corticoïdes. Le traitement est préventif et consiste à réduire très progressivement la corticothérapie.

- Le pseudo-rhumatisme cortisonique qui correspond à des myalgies et arthralgies diffuses. Sa présence impose une majoration transitoire des corticoïdes, puis une diminution plus progressive du traitement dans un second temps, après obtention d'une stabilité clinique. La décroissance peut être accompagnée d'une cure ponctuelle d'anti-inflammatoire, si les symptômes apparaissent.
- L'insuffisance surrénale aiguë, qui peut être létale si elle n'est pas diagnostiquée à temps.

#### 4. Usage des corticoïdes dans le glioblastome chez les patients en fin de vie

Peu d'études ont été faites sur le sujet. Bien que le sujet fasse débat dans les unités de soins palliatifs, la poursuite systématique ou non des corticoïdes n'a pas été questionnée chez les patients en fin de vie. Une étude faite en 2008 a cependant analysé les 10 dernières semaines précédant le décès de 29 patients atteints de glioblastome(27). Ces 10 dernières semaines ont été décomposées en trois périodes : la première allant de la dixième à la sixième semaine, la deuxième période de la sixième à la deuxième semaine et la troisième englobant les 15 derniers jours de vie. Ces 10 semaines ont été choisies car elles correspondaient au délai moyen entre l'arrêt du traitement oncologique et le décès du patient. Cette étude a ainsi mis en évidence qu'en dehors des céphalées, la plupart des symptômes présentés par les patients augmentaient en période 1 et 3 et regroupaient : crises convulsives, troubles de la conscience, fièvre, dysphagie, nausées et altérations cutanées. Concernant les céphalées, leur pic de survenue se situait plutôt en période 2 et diminuait en période 3.

D'une manière générale, le temps de soins, les explorations et imageries étaient les plus importants dans la deuxième période. En ce qui concerne les traitements symptomatiques, leurs prescriptions ont augmenté en période 1 et 3, à l'exception des corticoïdes qui diminuaient en

période 3.

Cette étude avait également remarqué que peu d'articles ou de recommandations existent quant à la prise en charge des glioblastomes chez les patients en fin de vie, notamment sur le plan médicamenteux.

Cette question reste donc fondamentale. La décision d'arrêt d'un traitement est toujours difficile à prendre et le rapport entre les risques encourus, les bénéfices attendus et la qualité de vie maintenue extrêmement délicat à évaluer. De plus, les corticoïdes, s'ils sont certes un traitement symptomatique efficace, ne sont pas, pour autant, anodins, au vu des paragraphes précédents et leur poursuite, de même que leur arrêt et leur décroissance, doivent être réfléchies attentivement. Le risque de majoration des symptômes à leur arrêt est également à évaluer, notamment si ces symptômes peuvent être sources d'inconfort. La question de l'efficacité des corticoïdes dans un contexte de fin de vie doit également être posée. Le contexte clinique des dernières semaines de vie d'une personne atteinte d'un glioblastome, ayant reçu ou non un traitement oncologique et sous corticoïdes au long cours peut-il modifier la réponse à une nouvelle majoration du traitement ? Il semble donc nécessaire de s'interroger sur ce premier point.

## D. LA QUESTION DE LA FIN DE VIE

La fin de vie est une notion indéfinissable, notamment parce qu'elle est atemporelle. Certains signes peuvent nous faire parler d'agonie ou de mort imminente, mais pour autant, quand parler de fin de vie ? À quel moment dans la vie d'un homme peut-on dire qu'il s'agit de la fin ? Cela ne peut être un critère temporel. Est-ce, dans le cas d'une pathologie cancéreuse, l'entrée en stade palliatif qui marquerait le début de la fin de vie ?

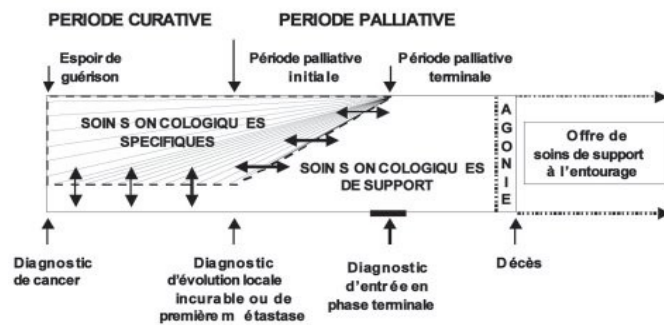
Plusieurs facteurs peuvent entrer en jeu, tels que la présence d'une maladie pour laquelle aucun traitement curatif n'est envisageable, l'altération de l'état général, la dégradation physique et psychique, l'apparition progressive de troubles de la conscience, l'engagement du pronostic vital à court et moyen terme, la perspective de la mort.

Olivier Abel a dit : « Et l'espérance se recueille en cette sobre fraternité, quasi franciscaine, d'être parmi les créatures, mais sans renoncer à chercher à être soi, jusqu'au bout, à tenir sa place au moment même où l'on fait place »(28).

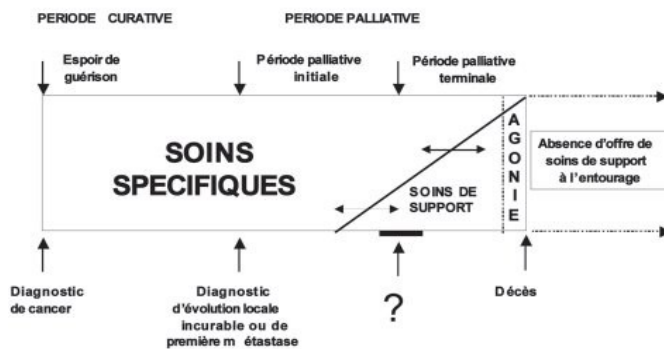
N'y a-t-il pas ici une réflexion qui aiderait à définir ce que nous appelons la fin de vie ? Cela pourrait-il être le moment où le patient est dans cette quête pour Être sachant que bientôt il ne sera plus?

Pour rappel, voici les différentes périodes de la prise en charge d'un patient atteint de cancer, définies par I. Krakowski :

### CONTINUITÉ ET GLOBALITÉ DES SOINS EN PALLIATIF Le schéma idéal



### CONTINUITÉ ET GLOBALITÉ DES SOINS EN PALLIATIF Le schéma à éviter



Au vu de ce schéma, on pourrait également considérer la période de la fin de vie comme contemporaine de celle des soins palliatifs terminaux. Mais une fois de plus, aucune définition précise n'a été établie à ce jour.

Nous allons donc aborder par la suite différentes questions inhérentes à la fin de vie, dont certaines spécifiques à la fin de vie des patients atteints de glioblastome. Ainsi, nous rappellerons le cadre législatif fixé par la loi Léonetti en 2005 quant à la prise en charge des patients en fin de vie, puis nous parlerons de l'état pauci-relationnel (fréquent dans l'évolution de la pathologie étudiée) et enfin, nous réfléchirons à la question de l'obstination déraisonnable. Les corticoïdes étant un traitement utilisé très fréquemment jusqu'au décès du patient, une des questions de cette thèse est de savoir s'il reste malgré tout adapté ou si, involontairement, il ne serait pas une dérive vers une certaine forme d'obstination.

## 1. La Loi Léonetti

### *a) Principales dispositions*

Parue en 2005, cette loi a permis d'encadrer sur le plan législatif certaines pratiques des soins palliatifs et a plus globalement permis le développement des soins palliatifs. Les principales dispositions de cette loi sont les suivantes (29):

- Les actes médicaux ne doivent pas être poursuivis par une obstination déraisonnable et il y a obligation de dispenser des soins palliatifs.
- Autorisation d'administration de traitements anti-douleurs efficaces au malade en fin de vie même si cela entraîne une mort plus rapide (principe du double effet).
- Procédure d'interruption ou de refus de traitements.
- Collégialité de la décision de l'arrêt de traitement du malade inconscient.
- Respect par le médecin de la volonté du malade en fin de vie et utilisation des soins palliatifs pour sauvegarder la dignité de la personne mourante.
- Précision du statut de la personne de confiance.
- Directives anticipées relatives à la fin de vie.
- Procédure d'arrêt ou de limitation de traitement du malade en fin de vie.

### *b) Mise en application de la Loi Léonetti*

Suite à cette loi, certaines équipes ont réfléchi aux risques d'avoir encadré, sur un plan législatif, les modalités de délibération et de décision en soins palliatifs. Ainsi, un article a été publié en 2010, soulignant l'importance de la réflexion sur les pratiques soignantes, en complémentarité du cadre législatif fixé par la loi Léonetti(30). En l'absence d'une réflexion concomitante sur les pratiques, deux risques ont été individualisés : le premier est l'évolution vers une structuration de la relation soignant-soigné, axée sur la délivrance d'informations sur le cadre

légal et son application. Le deuxième est le recours systématique à des sédations.

Pour éviter cela, Donatien Mallet *et al* (30) nous invite à retenir quelques repères pratiques à garder en mémoire :

- Le premier est « d'éviter l'exclusion de la subjectivité du patient par la focalisation sur l'information juridique. Le risque est alors d'occulter la dimension subjective de la personne malade et de négliger les dimensions affectives, ambivalentes ou inconscientes de la personne malade et de nous-mêmes. La délivrance de l'information ne prend sens que si elle tend à s'inscrire dans l'attention à la psyché et à la temporalité du patient. Il s'agit avant tout d'une rencontre, d'un cheminement, d'une délibération ». Emmanuel Levinas a dit : « le dire est plus important que le dit ». L'objectif est de soutenir la personne malade dans sa capacité à être. La rencontre soignant-soigné ne se résume alors pas à la « sollicitation d'une potentialité d'autonomie » du patient, avec toute la violence éventuelle qui surgit en obligeant le patient à se confronter à sa propre mort et à essayer de garder la maîtrise d'une situation hypothétique et inconnue. « La responsabilité médicale demeure et le patient doit pouvoir, s'il le souhaite, s'abandonner en confiance au médecin et à l'équipe soignante ».
- Le deuxième est la « prolongation du temps d'information par un dialogue sur les représentations ». En effet, suite à l'information, celles-ci apparaissent consécutivement aux diverses hypothèses thérapeutiques évoquées. Ces représentations sont personnelles, difficilement verbalisables et parfois même indicibles. Elles sont, de plus, évolutives. Une fois de plus, « l'information n'est pas forcément l'essentiel comparée à la compréhension du patient et aux représentations qu'il s'en fait ».
- Le troisième est « l'analyse du contexte ». Il est indispensable de prendre le temps de cette rencontre avec le patient et son entourage et d'évaluer le risque d'une démarche du patient effectuée dans une logique de vouloir « soulager » son entourage.

## 2. L'état pauci-relationnel et l'état de conscience minimale

Une des évolutions possibles et fréquentes dans le glioblastome est celle de l'apparition progressive de fluctuations de l'état de conscience, annonçant parfois la survenue d'un état pauci-relationnel (pouvant secondairement se compliquer d'un coma) précédant le décès. Il semblait donc important d'étudier cet état dans le cadre de notre travail.

### *a) Définition*

Il y a deux composantes à l'état de conscience (31):

- L'éveil, visible par la capacité à ouvrir spontanément les yeux.
- La conscience de soi et des autres.

L'éveil est une condition nécessaire à la conscience. Ainsi, l'état végétatif correspond à un état d'éveil alors que, lors du coma, il n'y a pas de phase d'éveil et donc pas de signe de conscience. Dans l'état végétatif, il n'y a pas de signe de conscience de soi et de l'environnement, car, en dehors des réflexes, on ne remarque pas d'activité motrice adaptée au contexte.

L'état de conscience minimale ou état pauci-relationnel correspond quant à lui à un état d'éveil associé à des signes de conscience de soi et de l'environnement qui se manifeste par une poursuite oculaire, la localisation de stimulation nociceptive, la réponse à la commande. Le patient a alors des signes (manifestations émotionnelles ou attitudes) traduisant une perception de ce qui se passe dans l'environnement(32). Pour autant, il n'y aura pas de communication fonctionnelle avec l'environnement.

### *b) Les représentations de l'état pauci-relationnel dans la population*

Dans une enquête faite auprès de 2969 citoyens européens(31), à la question : « L'état végétatif chronique est-il pire que la mort, pour le patient et pour sa famille ? », la réponse était : oui pour 54% des personnes interrogées en tant qu'éventuel patient et 78% des personnes en tant

que famille du patient. « Dans ces situations, l'alimentation et l'hydratation doivent-elles être arrêtées ? » : oui dans 67% des cas pour l'état végétatif chronique et oui dans 30% des cas pour l'état de conscience minimale. Dans les deux situations cliniques, à la question de savoir si dans cet état, il y a encore un souhait de vivre, la réponse majoritaire est non dans 65% des cas pour l'état de conscience minimale et 81% des cas pour l'état végétatif chronique.

Ainsi, cette étude montre que, pour la majorité des personnes, l'état pauci-relationnel ou état de conscience minimale évoque une situation de détérioration clinique importante aussi bien pour le patient que pour la famille.

Le patient pauci-relationnel devient alors un être vulnérable et fragile car nous sommes amenés à prendre les décisions pour lui. Le patient n'étant plus capable d'exprimer sa volonté, une vulnérabilité partagée apparaît : le patient est perçu comme plus « diminué », et l'équipe soignante également car celle-ci se sent dépositaire de cette vie(32).

### *c) La complexité de l'accompagnement d'un patient en état pauci-relationnel*

Il y a une forme de violence, selon Silla M. Consoli(33), inhérente à certaines fins de vie : celle du « tarissement relationnel avec un patient en phase terminale ». Face à un corps devenu « absent » à la relation, le désarroi de la famille et la perplexité des soignants peuvent être intenses. Comment ne pas être désorientés, désemparés, si nous ne savons plus ce qui soulage le patient, ce qui lui fait du bien ?

L'inconfort des soignants et des proches est également lié à la durée de ces fins de vie. Le temps devient monotone et la relation s'« épuise » par manque de nouveauté et de vie. L'imagination n'est pas inépuisable et remplir les silences, rester authentique, conserver un contact, des gestes envers le patient, demande beaucoup d'énergie.

Toujours selon Silla M. Consoli, l'altération de la relation peut également avoir des causes plus complexes, notamment lorsqu'un pronostic médical trop précis conduit à l'« anticipation » de la mort prochaine d'un patient et à l'engagement dans un travail de deuil(33). Qu'un patient se remette à montrer des signes de vie là où on ne les attendait plus et le tourment de l'entourage ou de l'équipe soignante n'en sera que plus intense.

Ce tourment s'explique par :

- une perte de confiance en une parole qui servait de repère
- une culpabilité d'avoir considéré comme déjà disparu celui ou celle qui vit toujours
- un désir d'en finir au plus vite
- une impression imaginaire que l'on n'est soi-même responsable de la souffrance de l'autre en s'étant permis de souhaiter une fin rapide et, pour le patient comme pour soi-même, une délivrance.

Silla M. Consoli nous rappelle ainsi combien la dimension projective est omniprésente dans ces situations de fin de vie(33) :

- projection d'un travail de deuil déjà entamé, chez les proches et les soignants, dans une non-réactivité du patient.
- projection des vœux de mort et de délivrance face à une situation devenue insupportable pour l'entourage.
- Projection également du désir chez l'entourage de maintenir la vie au-delà du possible.

Toujours selon Silla M. Consoli, la violence de ces expériences de fin de vie tient également à « la nature des sentiments qu'elles remuent dans nos consciences ». Si la peine, l'angoisse et parfois même la culpabilité peuvent être difficile à supporter, il en est un tout aussi intense mais plus difficile à communiquer : la honte, l'humiliation de ne pas avoir été à la hauteur. « Ainsi, de manière certes schématique, on pourrait opposer cette dignité que l'on admire parfois chez certains patients en fin de vie, en raison de leur courage, de leur stoïcisme, éventuellement aussi d'un souci excessif des apparences et des convenances, à l'« indignité » qui guetterait en permanence proches et soignants. À la capacité des uns de « ne pas se laisser aller » s'opposerait l'incapacité des autres à tenir le coup, l'envie de fuir, le triste constat d'avoir craqué ».

Dans ces situations complexes et éprouvantes pour la famille et l'équipe soignante, un risque existe, celui de l'enfermement dans la solitude et le silence. La déception et l'impression d'avoir échoué sont difficilement « avouables » et partageables. L'héroïsme plus ou moins affiché qui se manifeste dans le dévouement et l'engagement de présence, d'accompagnement et de qualité relationnelle avec des patients en fin de vie peut être à la fois source de fierté mais également d'isolement par rapport aux autres(33).

### 3. L'obstination déraisonnable

On constate de nos jours que les progrès de la science et de la médecine ont rendu la notion de « mort naturelle » obsolète. « De quoi est-il mort ? » est maintenant la première question à laquelle nous faisons face en tant que professionnels de santé, comme si une justification devait être donnée. La mort n'apparaît plus comme une fin en soi mais comme un accident de la vie(34).

Du fait de ces progrès, nous allons donc de plus en plus avoir besoin de nous poser la question de la pertinence de nos soins. Nous sommes capables de maintenir la vie longtemps, ne laissant plus la possibilité de « mort naturelle ». Celle-ci, de plus en plus souvent, ne surviendra que si nous décidons d'arrêter ou de ne pas débuter un traitement. Le risque d'obstination déraisonnable appelle donc à une vigilance quotidienne.

L'obstination déraisonnable ne bénéficie d'aucune définition dans la loi car la limite entre des soins adaptés et des soins pouvant être considérés comme déraisonnables est floue et surtout, individuelle et personnelle. Elle est mentionnée dans le Code de déontologie, article 37, qui a été modifié afin d'en améliorer la clarté. D'après celui-ci : « En toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances du malade, les traiter par des moyens proportionnés à son état et l'assister moralement. Il doit éviter toute obstination déraisonnable dans les investigations ou la thérapeutique et peut se limiter aux seuls soins palliatifs lorsque la synthèse des éléments cliniques et para-cliniques montre que poursuivre les soins ou en entreprendre d'autres ne peut plus bénéficier au malade et aurait pour seule conséquence de le maintenir artificiellement en vie. L'évaluation est faite par le médecin en charge du patient, après concertation avec l'équipe de soins et avis spécialisé s'il y a lieu, sauf lorsque les circonstances le conduisent à devoir se prononcer seul. Sa décision doit respecter la volonté du malade s'il est apte à l'exprimer. À défaut, elle prend en compte l'avis qu'il aurait antérieurement formulé, celui de la personne de confiance qu'il a désignée, de ses proches et de son médecin traitant. Les éléments de cette décision doivent être consignés dans le dossier du patient »(35).

Depuis la loi Léonetti, l'obstination déraisonnable est interdite. Elle ne concerne pas seulement les malades en fin de vie et pose ainsi le problème de la pertinence de certains actes

thérapeutiques : « tout ce qui est possible n'est pas forcément souhaitable »(36). Pour les patients hors d'état d'exprimer leur volonté, le législateur a prévu une procédure particulière, mentionnée dans le cinquième alinéa de l'article L. 1111-4 du Code de la Santé Publique : « Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, la limitation ou l'arrêt de traitement susceptible de mettre sa vie en danger ne peut être réalisé sans avoir respecté la procédure collégiale définie par le Code de déontologie médicale et sans que la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6 ou la famille ou, à défaut, un de ses proches et, le cas échéant, les directives anticipées de la personne, aient été consultés. La décision motivée de limitation ou d'arrêt de traitement est inscrite dans le dossier médical »(37).

Il s'agirait, selon Jean Leonetti, d'une « perte de lucidité de l'équipe médicale, refusant de considérer le traitement appliqué comme inutile voire douloureux pour le patient, sans que celui-ci n'en tire aucun bénéfice »(38).

L'association *Jusqu'à la mort, accompagner la vie* la décrit ainsi : « Attitude qui consiste à poursuivre une thérapie lourde à visée curative alors qu'il n'existe aucun espoir d'obtenir une amélioration de l'état du malade et qui entraîne parfois une prolongation de la vie du malade dans la souffrance ».

Il y a pourtant un moment, selon Jean Léonetti, où l'équipe acquiert la conviction sur des données objectives que tout ce qui est raisonnable a vainement été tenté(38). Il y a alors nécessité que ce sentiment soit partagé par la famille et les proches. Ceci renforce l'un des aspects des soins palliatifs : c'est avant tout une rencontre, un partage, un cheminement à faire avec le patient et son entourage. Ce temps est primordial dans la prise en charge. Même sans écart de conduite médical, on voit alors deux risques de ressenti d'obstination déraisonnable :

- l'incertitude médicale de ne pas savoir ce qu'il est raisonnable ou non de faire
- le manque de communication envers le patient et son entourage quant aux différents traitements ou soins encore administrés et à leur bénéfice attendu.

Ainsi, nous allons rappeler quelques principes fondamentaux dont il faut tenir compte lors d'une prise en charge, tels des « garde-fous » pour ne pas dériver vers l'obstination déraisonnable.

### *a) L'objectif du soin*

Aucune technologie n'est bonne en elle-même, elle ne le devient que lorsqu'elle est adaptée à la situation(34).

Quel est le but du traitement ? Que recherchons-nous en l'administrant ? Il est important de se poser la question, avant de le mettre en place, de savoir ce que l'on cherche comme résultat ou ce que l'on peut espérer comme guérison, amélioration ou retour à un état antérieur. De même, quel critère d'évaluation utilisons-nous pour apprécier l'efficacité ou non du traitement administré ? Se contente-t-on de viser à la disparition d'un symptôme, à son amélioration ? Ne devrions-nous pas regarder plus globalement le patient et se poser alors la question de ce qu'un traitement peut lui apporter en terme de qualité de vie ?

À partir de quand des thérapeutiques deviennent-elles disproportionnées au regard des besoins du malade ? Patrick Verspieren précise(34): « le fait qu'apparemment des critères médicaux suffisent le plus souvent à prendre de bonnes décisions conduit le milieu médical et l'opinion publique à croire qu'il en est toujours ainsi. Ce n'est pas vrai. La décision médicale est obligée de tenir compte du caractère irréductible du sujet humain, sinon celle-ci devient inadaptée et inefficace et risque de s'exposer au mépris de la dignité et de la liberté humaines. Le premier facteur à prendre en compte est la volonté profonde du malade ».

Face à une situation où aucune guérison n'est possible, le temps de réflexion devient alors un autre facteur déterminant de la prise en charge car il permet de prendre les décisions adaptées. En situation palliative, un temps d'évaluation, d'observation, de discussion nous est donné et nous permet d'essayer de prendre les bonnes décisions, en accord avec le patient, son entourage, et l'équipe soignante.

Fonction des objectifs fixés à l'instauration du traitement, une rigueur toute particulière doit être accordée à la ré-évaluation de celui-ci. L'absence d'arrêt d'un traitement inefficace, bien que prescrit dans des circonstances adaptées, pourrait sinon s'apparenter à de l'obstination déraisonnable.

Il convient aussi de mettre à profit ce temps pour informer et expliquer les traitements au patient et à la famille. Certaines situations d'obstination déraisonnable peuvent correspondre, en réalité, à des incompréhensions des traitements entrepris ou non.

## *b) L'accompagnement dans le respect de l'humanité et de la dignité du patient*

Selon Jean Léonetti, la médicalisation des derniers instants rend la fin de vie plus longue mais également le moment de la mort plus floue. La mort intime, entourée de ses proches, n'existe plus. « Elle consiste maintenant en un enchaînement de petites morts inachevées et entrecoupées de retour à une vie partielle qui se dégrade par à coups. Ces deuils avortés épuisent l'entourage qui aura alors un sentiment d'obstination déraisonnable devant ce corps presque sans vie ou plutôt sur une vie de moins en moins humaine »(38).

La relation de soins fait appel à la capacité à voir l'autre homme comme son semblable, à considérer son humanité en conservant la nôtre.

Elle fait également appel à la reconnaissance de l'autre, en l'occurrence le patient, comme être « inachevé ».

L'homme est un néotène (étymologiquement, celui qui maintient sa jeunesse) en raison de son inachèvement constitutif. Sa force réside dans sa capacité infinie à apprendre. Selon Jacques Ricot(39), « l'humanisation désigne le mouvement qui conduit un humain inachevé vers l'accomplissement de sa raison, de sa liberté, de sa sociabilité ».

Une ambiguïté existe sur le terme de dignité. Au sens ontologique, selon Kant, la dignité est inaliénable. Elle est unique, non quantifiable, incomparable. C'est ce sens-là de la dignité qui est mentionné dans la Déclaration Universelle des droits de l'homme et c'est pourtant elle qui est le plus souvent oubliée. Selon le CCNE (1991) : « La dignité de l'homme tient à son humanité même ». Elle ne peut être perdue et aucun être humain ne peut être qualifié d'indigne. Selon M. Pavageau : « toute personne, quel que soit son handicap, sa déchéance, ses découragements, conserve toute sa place au sein de la société : il n'y a pas de limite à la dignité humaine »(40).

Selon Jacques Ricot, si elle ne peut être perdue, elle doit par ailleurs être respectée à chaque instant. Par notre conduite, notre obstination parfois, nous pouvons ne pas la préserver(41). « Ce non-respect de la dignité sera alors tout aussi dégradant pour celui qui en est la victime que pour celui qui en est à l'origine ». C'est dans cette dimension là que l'obstination

déraisonnable peut parfois être ressentie par l'équipe soignante. Nos actes, nos décisions, initialement là pour aider et accompagner, peuvent nous diminuer.

Dans une démarche de soins palliatifs, préserver la dignité du patient est fondamental car il appartient à l'équipe soignante de toujours regarder le patient comme un être digne là où lui ou son entourage l'oublieront ou ne le verront pas toujours. Ce regard nous impose le respect et nous évitera toute conduite d'obstination. Il devient alors une exigence dans notre pratique, celle d'honorer la dignité de nos patients.

Elle est confondue avec la décence, l'image de soi dont le patient et sa famille parlent souvent. « je ne suis plus digne de vivre » sous-entend en fait que le patient n'a plus d'estime de lui, qu'il n'a plus le rôle, ou l'image qu'il souhaitait avoir, et qu' « il ne sert plus à rien », selon ses propres critères.

Ainsi, dans l'accompagnement du patient en situation palliative, et afin de garantir la préservation de son humanité et de sa dignité, nous devons rester vigilants aux critères suivants :

- Reconnaître que l'autre, en l'occurrence le patient, est notre semblable et le regarder comme tel.
- Respecter le mode de vie et de penser du patient, ce qui sous-entend d'avoir pris le temps de les connaître.
- Reconnaître l'identité « inachevée » du patient. Ainsi, celui-ci est en constante évolution, réflexion, et construction. Il n'est pas « figé » dans le temps.
- Ecouter nos propres sentiments humains, garants et protecteurs de l'humanité du patient mais aussi de l'humanité universelle.
- Reconnaître nos faiblesses en tant que soignants. C'est aussi, au travers de cet acte d'humilité, retrouver notre humanité (33).

### *c) Prolonger la vie, est-ce toujours la respecter ?*

La mort n'est plus le prolongement de la vie, elle est maintenant perçue comme ce qui

vient la briser. Elle devient une échéance à retarder, une date inconnue, source de peur, sur laquelle nous n'avons pas de contrôle.

Selon Patrick Verspieren, « la prolongation quantitative de la vie ne peut être le seul objectif d'un acte de soin, la qualité des derniers moments de l'existence doit être recherchée et respectée ». Paul Ricoeur ajoute : « Ce qui occupe la capacité de pensée encore préservée, ce n'est pas le souci de ce qu'il y a après la mort, mais la mobilisation des ressources les plus profondes de la vie à s'affirmer encore »(42).

Mais de quelle vie parlons-nous ? Dans une prise en charge palliative, plusieurs vies sont en jeu. Celle du patient bien sûr, mais celles de son entourage également. L'équilibre entre le droit des familles à ne pas voir se prolonger une situation angoissante trop lourde à porter et la culpabilité de souhaiter que les choses se terminent est très délicat. Nous devons y être vigilants et ainsi respecter aussi les vies qui entourent celle de nos patients(34).

Quant aux vies de l'équipe soignante qui accompagnent quotidiennement le patient et son entourage, elles méritent tout autant de considération. L'énergie et le travail de l'équipe n'ont un sens que s'il existe un espoir de rendre à quelqu'un une vie humaine. Toute lutte vaine, coûteuse en énergie, laissera des traces et fragilisera l'équipe(34).

#### *d) Laisser mourir*

Comme nous l'avons dit précédemment, la mort n'est certes pas le but de la vie, mais elle en est le terme, depuis que l'homme est Homme. C'est parfois aller contre la nature même de celui-ci que de lutter contre la fin qui approche. Selon Silla M. Consoli, là où la raison nous aide à accepter certaines situations de fin de vie - telle celle de la personne âgée, qui, après avoir atteint une certaine finitude, semble parfois capable d'entrevoir la mort sans déchirement - d'autres situations, notamment en présence d'une maladie, rendent l'acceptation beaucoup plus difficile. Elle peut même devenir impossible à concevoir si, initialement, une partie de nos efforts s'est centrée sur comment combattre cette maladie et permettre au patient de vivre(33). L'échec de cette lutte est alors violent et peut amener, de la part du patient, de sa famille et de l'équipe soignante une réaction et une demande presque désespérée : « celle de la vie à tout prix ». Là est le danger. Il appartient alors à l'équipe soignante d'avoir la capacité de rester raisonnable.

Une notion importante apparaît également en fin de vie, celle de la finitude, c'est-à-dire de la limitation de l'existence humaine. Certaines choses dépendent de l'homme, d'autres non. Jacques Ricot précise : « Les limites inhérentes à la finitude sont ce avec quoi l'homme se confronte en leur imposant l'infinitude de la liberté. Mais la mort se dérobe à notre pouvoir et doit être acceptée »(40).

Si l'on revient à la Loi humaine énoncée par les Grecs, l'homme, en choisissant la chair et la faim, s'expose au vieillissement, à la fragilité, à la maladie et à la mort, selon le mythe de Prométhée. L'homme EST mortel, l'homme transmet. Selon Jacques Ricot : « Le perpétuel recommencement est l'exigence structurale constitutive de l'humanité et le prix à payer en est le perpétuel achèvement »(39). C'est un cycle qu'il faut respecter.

Laisser mourir le patient n'est pas l'abandonner. Ce n'est pas un échec de l'homme ou de la médecine et la mort ne doit pas être envisagée ainsi. C'est, humblement, une vie qui s'achève, peut-être précocement et violemment, mais selon les lois de la nature humaine. Selon Patrick Verspieren : « chacun meurt seul, comme il vit seul. Rien, pas même l'amour le plus profond, ne permet à l'être humain de surmonter cette solitude fondamentale. Face à l'inconnu, chacun se ressent seul, terriblement seul, mais du moins il aspire à ne pas être solitaire, abandonné de tous ». C'est un défaut d'accompagnement qui pourrait alors être considéré comme un abandon, et non l'acceptation de la mort à venir(43).

L'accompagnement est capital, celui du patient et de son entourage, car même si la fin de vie reste un phénomène naturel, elle n'en demeure pas moins difficile et douloureuse. Il faut alors tenir compte des appréhensions, représentations de chacun, y compris des siennes et de celles que l'on projète(43). La relation et la discussion, l'échange, peuvent permettre d'apaiser ces derniers moments. Pour le médecin, la relation redevient symétrique, ce qui peut être difficile à vivre dans le sens où il n'a plus le savoir, plus la réponse à la question ou le traitement qui guérit. C'est à un autre rôle du médecin auquel il faut alors faire appel et plus à celui de « médecin-guérisseur ». Car, comme le soulignait Cicely Saunders, il y a toujours quelque chose à faire, mais ce n'est pas forcément de lutter contre la mort.

Selon le docteur Froucht-Hirsch, « il faut également de l'humilité au soignant pour accepter l'incertain »(43). La mort est une expérience solitaire et personne ne peut en témoigner. Elle ne peut pas être partagée et ne peut être qu'accompagnée. Là où certains parlent de la « belle mort », le docteur Froucht-Hirsch répond qu'il s'agit plutôt de la fin de vie. La notion de belle mort

est, selon elle, un concept de vivant. La mort peut être vue comme une vertu démocratique, nul n'y échappe, elle paraît semblable pour tous et personne ne peut argumenter. Mais la fin de vie est plurielle, tout en étant personnelle et unique. Elle est ambiguë et complexe, elle est individuelle et intime.

Selon Patrick Verspieren, « respecter la vie d'un homme, c'est respecter la vie d'un homme mortel. Lorsque la lutte contre la mort devient tentative de dénégation de la mort, elle est négation de la condition humaine, et ne peut alors que conduire à des attitudes inhumaines »(34).

Ainsi, dans le contexte des patients atteints d'un glioblastome, en situation palliative, s'assurer que les corticoïdes sont un traitement adapté à la fin de vie est primordial.

Pour cela, nous avons étudié, dans ce contexte, avec les particularités cliniques éventuelles liées à une situation de fin de vie, l'évolution de la majoration ou de la décroissance des corticoïdes sur la prévalence des symptômes d'hypertension intracrânienne. Secondairement, le risque de prolongation de l'état pauci-relationnel, pre-mortem, dû aux corticoïdes et sans réversibilité possible de cet état a été étudié.

Les principales questions posées sont donc les suivantes :

- La majoration des corticoïdes est-elle efficace sur les symptômes d'hypertension intracrânienne présentés par les patients ?
- En cas de décision de décroissance, dans quel délai est-elle faite après la majoration et quelle est sa cinétique ?
- La diminution des corticoïdes entraîne-t-elle une apparition de symptômes réfractaires ?
- Le maintien sous corticoïdes prolonge-t-il la durée de l'état pauci-relationnel ?

L'analyse qui suit essaiera en partie de répondre à ces questions.

## II. PATIENTS ET MÉTHODES

Conscients de l'intérêt d'un traitement symptomatique efficace dans la prise en charge des patients en fin de vie mais également vigilants quant à la pertinence de tel traitement, cette étude a été réalisée dans le cadre de patients suivis pour la prise en charge de glioblastome.

### A. SÉLECTION DES PATIENTS

Les patients ont été rétrospectivement sélectionnés pour rentrer dans l'étude de façon exhaustive sur une période de 4 ans, entre Janvier 2009 et Décembre 2013, dans l'Unité de Soins Palliatifs du CHU de Nantes, le service de Médecine du centre René Gauducheau de Nantes et en Hospitalisation à Domicile à Nantes.

Les critères nécessaires à l'inclusion étaient les suivants :

- Patient âgé de plus de 18 ans
- Patient atteint d'un glioblastome, confirmé par un examen anatomopathologique de la tumeur
- Patient pour lesquels une décision de prise en charge palliative a été prise
- Patient décédé dans une des trois structures de l'étude ( USP de Nantes, Centre René Gauducheau de Nantes et HAD de Nantes) entre le 1er Janvier 2009 et le 31 Décembre 2013
- Patient sous corticoïdes au long cours dès le début de la prise en charge palliative

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Décision de non réanimation sans prise en charge palliative actée auparavant

## B. ÉLABORATION DU RECUEIL DE DONNÉES

Le recueil des données s'est fait de façon rétrospective, par analyse des dossiers informatisés et papiers, après concertation avec trois praticiens cliniciens, oncologues et spécialistes en soins palliatifs.

Un des critères principaux observés étant la dose de corticoïdes administrée, toutes les posologies indiquées durant l'étude sont exprimées en équivalent de Méthylprednisolone.

En ce qui concerne les symptômes, l'absence d'utilisation d'échelles reproductibles lors du suivi des patients n'a permis de recueillir que la prévalence de ceux-ci.

Les différentes données à rechercher étaient les suivantes :

### Données initiales :

- Âge du patient au moment du diagnostic
- Sexe du patient
- Unité d'accueil
- Date de prise en charge dans l'unité
- Performance Status (PS) à l'admission
- Pathologie cancéreuse initiale avec son histologie et la localisation tumorale
- Date du diagnostic
- Traitement oncologique entrepris :
  - Chirurgie, avec exérèse macroscopique complète ou non
  - Radiothérapie
  - Chimiothérapie et nombre de lignes
- Durée du traitement oncologique en jours
- Date de décision de prise en charge palliative
- Critères de décision de la prise en charge palliative
- Recueil du souhait du patient
- Expression par le patient d'un refus d'obstination déraisonnable
- Date du dernier bilan d'imagerie cérébrale et résultat
- Traitement par corticoïdes au long cours et posologie

#### Données concernant l'usage des corticoïdes :

- Présence de symptômes invalidants présentés par le patient
- Introduction ou majoration de la dose de corticoïdes
  - Posologie
  - Si précisé, symptôme(s) justifiant ce changement thérapeutique
  - Utilisation concomitante de Mannitol
- Évolution des symptômes dans les 10 jours suivant la majoration ou l'introduction des corticoïdes
- Date de début de décroissance des corticoïdes
  - Décision prise en staff pluridisciplinaire
  - Motif de la décision
- Date d'arrêt des corticoïdes
- Date du décès

#### Données concernant la place des corticoïdes :

- Date d'arrêt d'alimentation si existe
- Date de limitation d'hydratation si existe
- Survenue d'un encombrement bronchique
- Évolution des symptômes après le début de la décroissance
- Présence de symptômes réfractaires malgré un traitement symptomatique
- Évolution vers une état pauci-relationnel
- Date d'entrée dans ce stade
- Sentiment d'obstination déraisonnable ressenti par le patient
- Sentiment d'obstination déraisonnable ressenti par la famille du patient
- Sentiment d'obstination déraisonnable ressenti par l'équipe soignante

## C. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES

Les calculs statistiques sont réalisés avec le logiciel Winstat.

Les calculs de significativité sont donnés à une valeur  $p < 0,05$ .

Fonction de l'analyse effectuée, les tests de Fisher et Wilcoxon ont été utilisés pour cette étude.

### III. RÉSULTATS

#### A. PATIENTS

##### 1. Inclusion des patients

61 patients atteints de glioblastome sont décédés entre le 1er Janvier 2009 et le 31 Décembre 2013 sur les trois sites recueillis ( Unité de Soins Palliatifs du CHU de Nantes, Centre René Gauducheau de Nantes et HAD de Nantes).

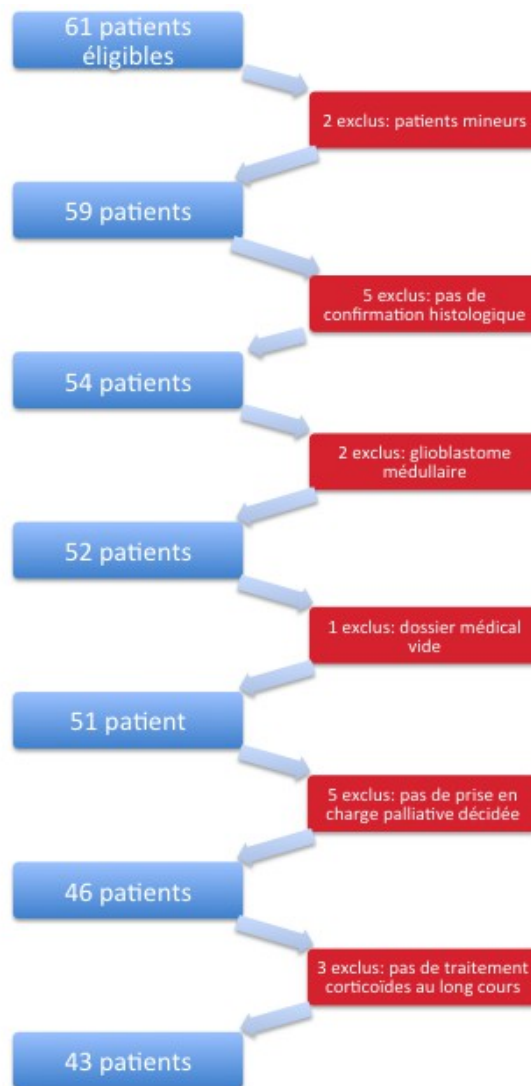
43 patients sont décédés dans ces trois structures d'un glioblastome avec décision de prise en charge palliative, après une phase de traitement oncologique éventuel. Ce sont ces 43 patients qui seront l'échantillon pour notre étude.

Parmi eux, 16 patients sont décédés à l'USP du CHU de Nantes durant la période étudiée, 12 patients provenaient du Centre René Gauducheau et 15 patients sont décédés en HAD à Nantes.

61 patients étaient initialement éligibles. Parmi ceux-ci, deux patients étaient mineurs et n'ont pas été inclus dans cette étude. 2 patients ont été exclus car la pathologie initiale était un glioblastome médullaire, 4 patients n'ont pas pu être inclus car aucun diagnostic histologique n'a été réalisé et 1 patient avait comme résultat anatomo-pathologique une tumeur gliale de haut grade, sans distinction possible entre un grade 3 et un grade 4.

Parmi les 52 patients restants, une patiente n'a pas pu être incluse car son dossier médical était vide, ne permettant pas d'en effectuer le recueil et 5 patients n'ont pas été inclus car ils sont décédés avant qu'une prise en charge palliative n'ait pu être réalisée.

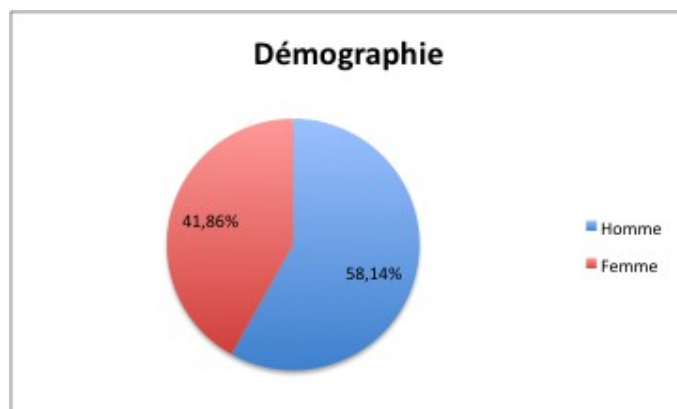
Parmi les 46 patients restants, 3 ont été exclus car ils n'étaient pas sous corticoïdes au long cours au début de leur prise en charge.



## 2. Démographie

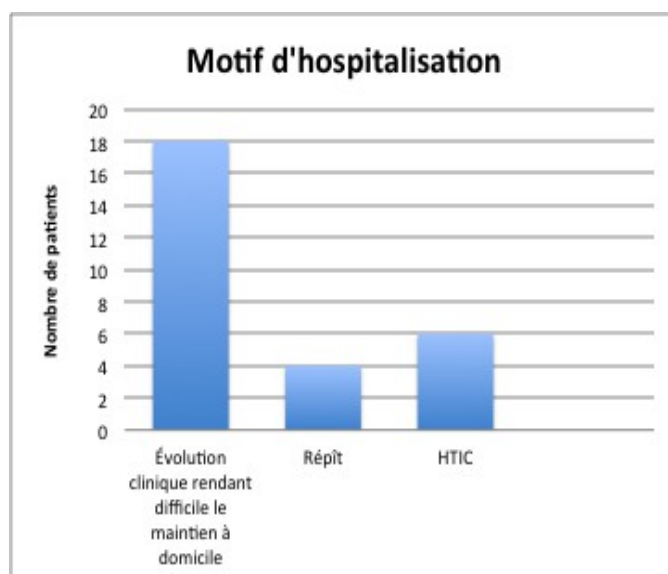
Parmi les 43 patients, il y avait 18 femmes (41,86%) et 25 hommes (58,14%).

La médiane de l'âge au moment du diagnostic était de 61 années, avec un minimum de 33 ans et un maximum de 85 ans, pour une moyenne de 60,65 ans.



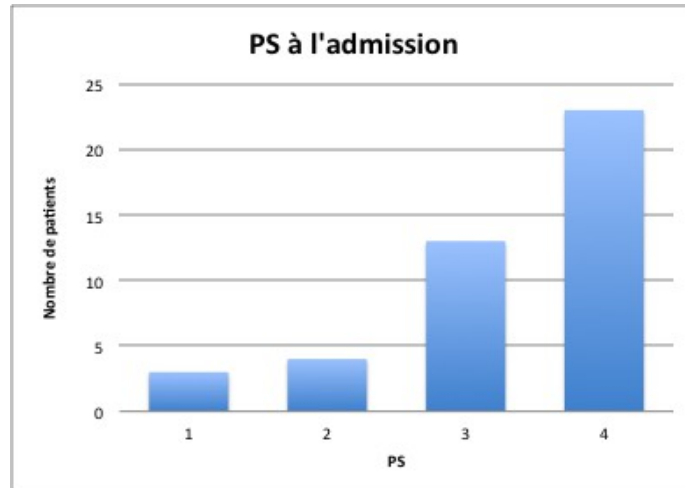
Les motifs de prise en charge dans les unités d'hospitalisation pour les 28 patients concernés (soit 65,12%), c'est-à-dire non pris en charge en HAD, ont été les suivants :

- Évolution clinique rendant difficile le maintien à domicile : 18 patients, soit 64,3%.
- Répît familial ou d'équipe : 4 patients, soit 14,28%
- HTIC : 6 patients, soit 21,42%



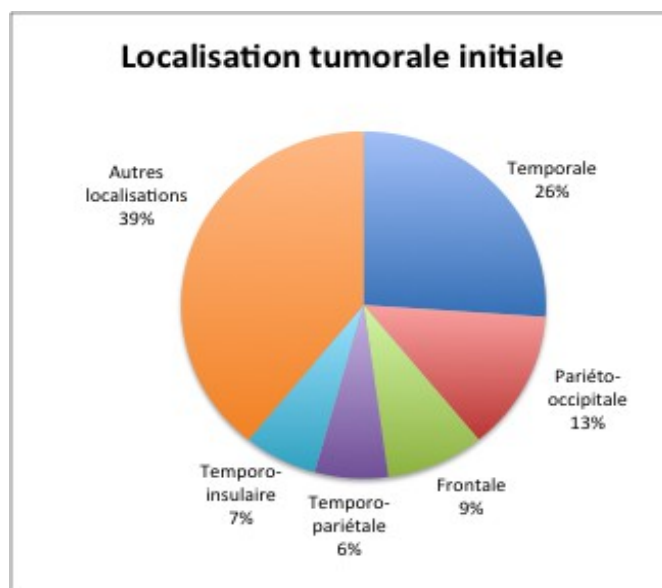
### 3. Performance Status à l'admission

Concernant les 43 patients, le statut OMS ou Performance Status à l'admission dans les trois structures de soins était en moyenne de 3,3 pour une médiane de 4.



#### 4. Localisation tumorale

Dans 26,09% des cas, le glioblastome était initialement de localisation temporale (gauche ou droite). Par ordre de fréquence décroissante, les autres localisations retrouvées sont pariéto-occipitale (13,04%), frontale (8,69%), temporo-pariétale (6,52%) et temporo-insulaire (6,52%). Les autres localisations sont variées et moins fréquentes : occipitale (4,34%), pariétale (4,34%), multi-focale (4,34%), corps calleux (4,34%) et plus rarement, les tumeurs fronto-calleuse, fronto-insulaire, fronto-temporale, fronto-pariétale, sous-thalamique, thalamo-pédonculaire et fronto-temporo-pariétale dans moins de 3% des cas chacune.



## 5. Traitement oncologique

37 patients ont reçu un traitement oncologique à la suite du diagnostic de glioblastome, soit 86% de la population.

Parmi ceux-ci, 64,9% ont bénéficié d'un traitement chirurgical avec une exérèse macroscopiquement complète dans 75% des cas.

Concernant le protocole STUPP, il a été réalisé chez 28 patients (65,11% de la population et 75,7% des patients traités).

Parmi les 37 patients traités, 8 d'entre eux n'ont reçu qu'un traitement par chimiothérapie seule (soit 21,62% des patients traités) et 1 patient a été traité par chirurgie et chimiothérapie.

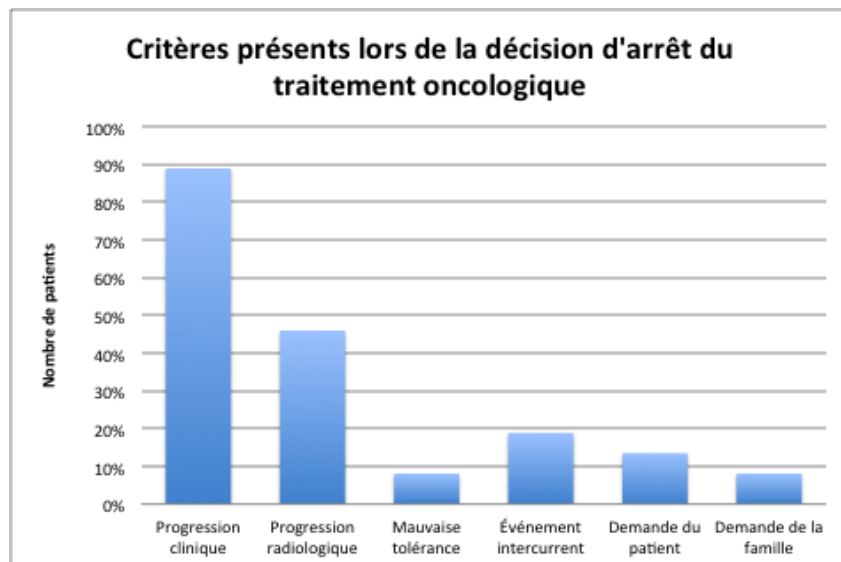
Aucun patient n'a été traité uniquement par radiothérapie.

Concernant la chimiothérapie, les patients ont en moyenne reçu 1,9 lignes de chimiothérapie, soit une médiane de 2 avec un minimum de 1 et un maximum de 4.

**La durée moyenne de traitement oncologique** a été de 372,05 jours pour les patients traités, avec une médiane de 282 jours (intervalle compris entre 13 jours et 3ans). Celle-ci a été calculée en prenant comme date de début le premier jour de traitement (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie) et comme date de fin le jour de consultation où figure la décision d'arrêt du traitement oncologique.

Toujours chez les patients traités, **les critères ayant motivés la décision d'arrêt de traitement oncologique** ont été les suivants :

- Progression clinique dans 89% des cas
- Progression radiologique dans 46% des cas
- Mauvaise tolérance du traitement dans 8,1% des cas
- Événement intercurrent imposant l'arrêt du traitement dans 18,9% des cas
- Demande du patient dans 13,5% des cas
- Demande de la famille dans 8,1% des cas

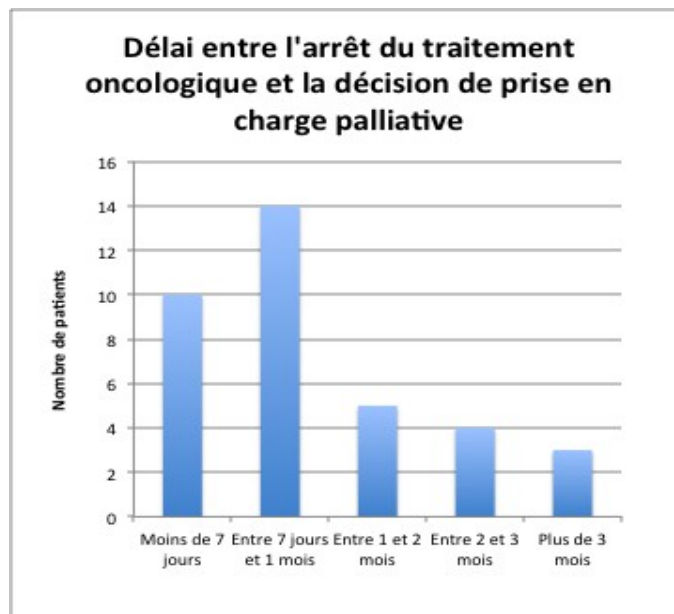


Pour 18 des 37 patients traités, un critère a permis de décider l'arrêt du traitement : il s'agissait dans 72,2% des cas d'une progression clinique sous traitement, dans 11,1% des cas, d'un événement intercurrent imposant l'arrêt du traitement, dans 11,1% des cas d'une demande du patient et dans 5,5% des cas d'une mauvaise tolérance au traitement.

Pour les autres patients traités, plusieurs de ces critères sont intervenus dans la prise de décision.

Concernant les 6 patients non traités, aucun traitement oncologique n'était envisageable pour 5 d'entre eux du fait du stade évolué de la maladie et de l'état général des patients. Un patient n'a pas été traité, à sa demande.

Pour les 37 patients traités, le délai moyen entre la fin du traitement oncologique et la décision de prise en charge palliative a été de 74,14 jours, avec une médiane de 21 jours (minimum de 0 jour et maximum de 1117 jours). Une donnée est manquante pour ce calcul, la date de décision de prise en charge palliative ne figurant pas dans le dossier de soins d'un des patients.



## 6. Prise en charge palliative

Lors du début de la prise en charge palliative, 23,25% des patients (soit 10 patients) avaient précisé oralement (ce qui a été tracé dans le dossier) qu'ils ne souhaitaient pas d'acharnement thérapeutique.

La traçabilité de l'information donnée à la famille concernant la gravité de la maladie a été retrouvée dans 97,67% des cas.

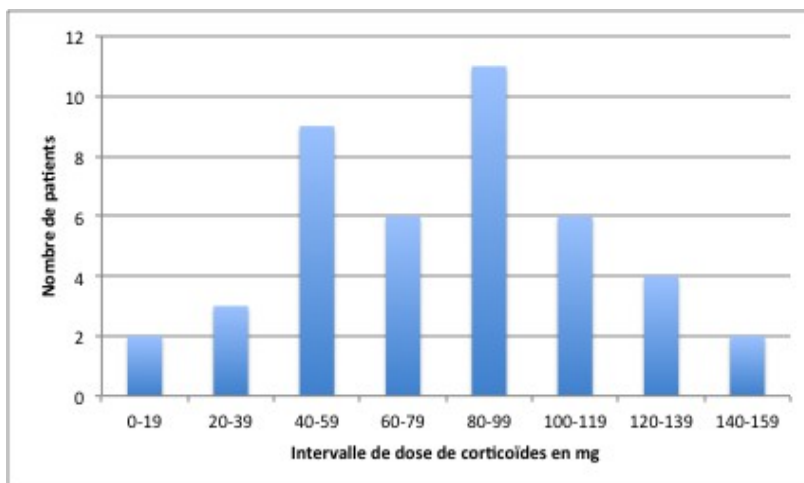
Aucun patient n'avait fait de directives anticipées lors du début de la prise en charge palliative et aucun n'en a fait par la suite.

## B. LES CORTICOÏDES

### 1. Usage des corticoïdes dans la phase palliative

#### *a) Traitement par corticoïdes au long cours*

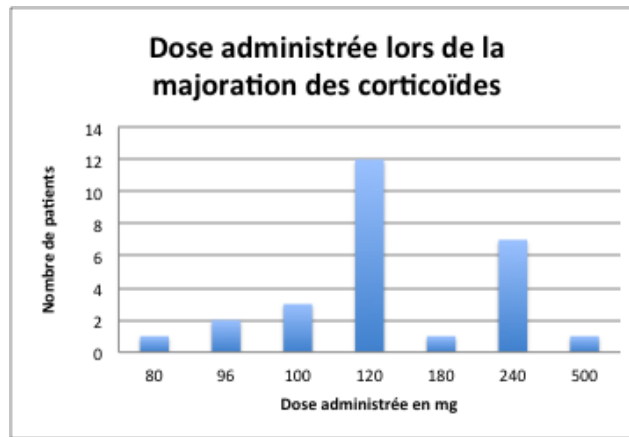
La dose moyenne quotidienne était de 73,4 mg de Methylprednisolone, soit une médiane de 80 mg avec un minimum de 6 mg et un maximum de 150 mg.



#### *b) La majoration des corticoïdes a-t-elle entraîné une amélioration de la prévalence des symptômes ?*

Elle a été réalisée chez 27 patients, soit 62,8% de la population. Pour ces patients, la dose moyenne de corticoïdes au long cours était de 66,22 mg, soit une médiane de 64 mg, avec un minimum de 6 mg et un maximum de 120 mg.

La dose moyenne administrée lors de la majoration était de 161,92 mg, soit une médiane de 120 mg avec un minimum de 80 mg et un maximum de 500 mg.

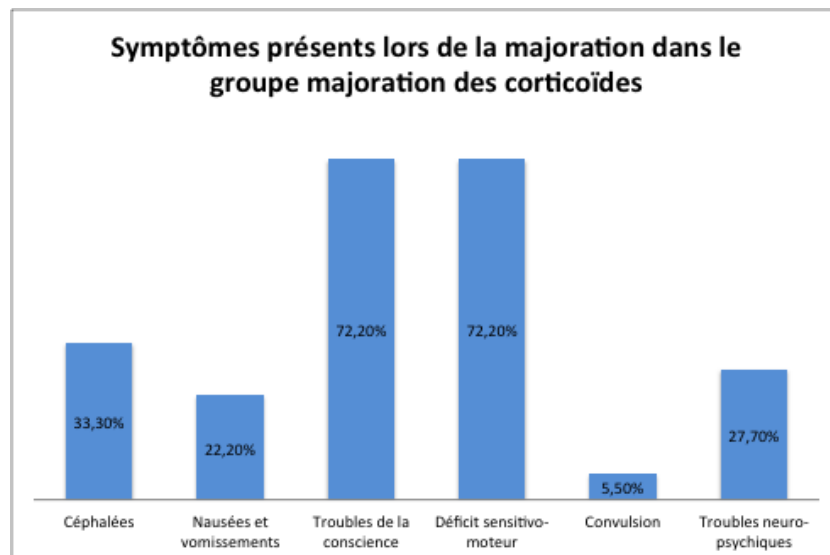


Parmi les 27 patients concernés, un bilan d'imagerie cérébrale (scanner ou IRM) a été réalisé, dans les 7 jours précédant la majoration des corticoïdes et confirmant la présence d'un oedème associé à la tumeur, chez 7 patients, soit 25,9% de l'échantillon.

Dans 33,3% des cas, soit chez 9 patients, du mannitol a été administré de manière concomitante. Nous avons donc étudié dans un premier temps les deux groupes séparément (groupe majoration des corticoïdes et groupe majoration des corticoïdes avec introduction de mannitol) afin de savoir si une différence existait entre les deux. Nous avons utilisé le test de Wilcoxon apparié pour mettre en évidence une éventuelle différence significative concernant l'évolution des symptômes avant et après la majoration des corticoïdes.

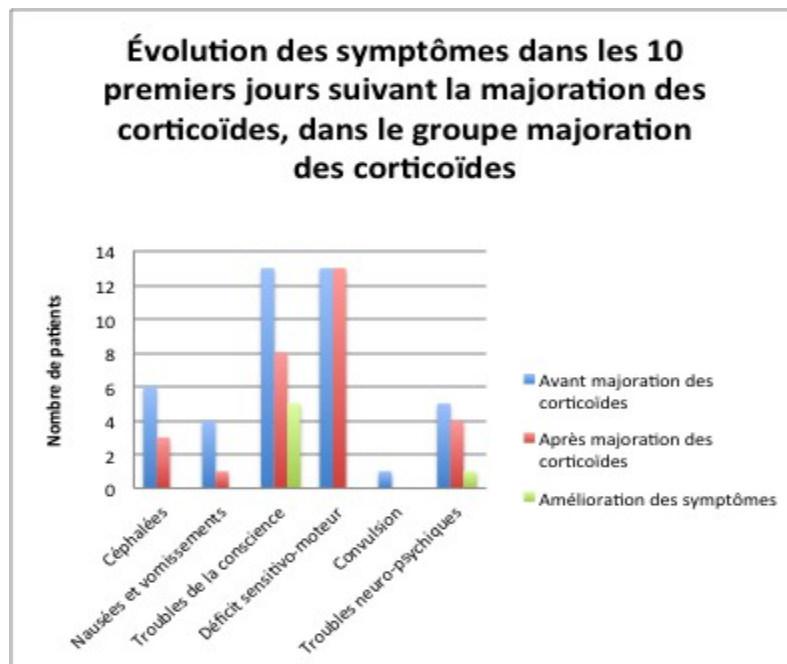
**Dans le groupe majoration des corticoïdes**, soit 18 patients, les symptômes présentés étaient les suivants :

- Céphalées : présentes chez 6 patients, soit 33,3%. La donnée est manquante pour un patient.
- Nausées et vomissements : présents chez 4 patients, soit 22,2%.
- Troubles de la conscience : présents chez 13 patients, soit 72,2%.
- Apparition ou aggravation d'un déficit sensitivo-moteur : présente chez 13 patients, soit 72,2%.
- Convulsion : présente chez 1 patient, soit 5,5%.
- Troubles neuro-psychiques : présents chez 5 patients, soit 27,7%.



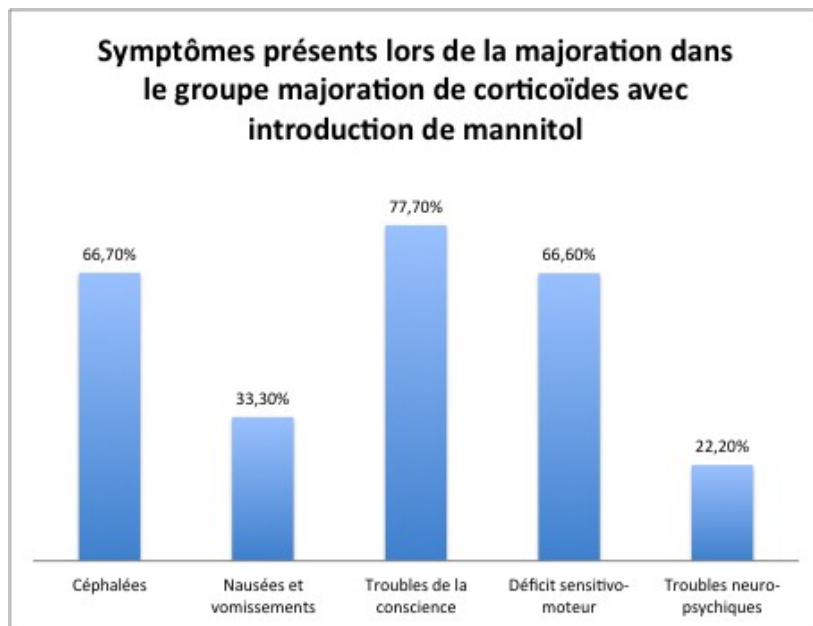
L'évolution des différents symptômes dans les 10 jours qui ont suivis l'introduction ou la majoration des corticoïdes a été la suivante :

- Sur les 6 patients céphalalgiques, 3 sont restés douloureux, soit une diminution non significative de la prévalence du symptôme ( $p=0,083$ ).
- Sur les 4 patients présentant des nausées et vomissements, 1 patient a présenté une persistance de ce symptôme, soit une diminution non significative de la prévalence ( $p=0,083$ ).
- Concernant les troubles de la conscience présentés par 13 patients, une amélioration a été notée chez 5 patients, sans régression complète des troubles. Chez 8 patients, les symptômes ont persisté. La différence est ici significative avec  $p=0,025$ .
- Aucun patient n'a présenté de crise convulsive récidivante, sans significativité du test statistique ( $p=0,317$ ).
- les troubles neuro-psychiques ont persisté chez 4 des 5 patients. Pour un patient, une amélioration partielle a été constatée. Cette différence n'est pas significative ( $p=0,317$ ).
- Chez les 13 patients présentant un déficit sensitivo-moteur, ce symptôme a persisté chez tous les patients après la majoration des corticoïdes.



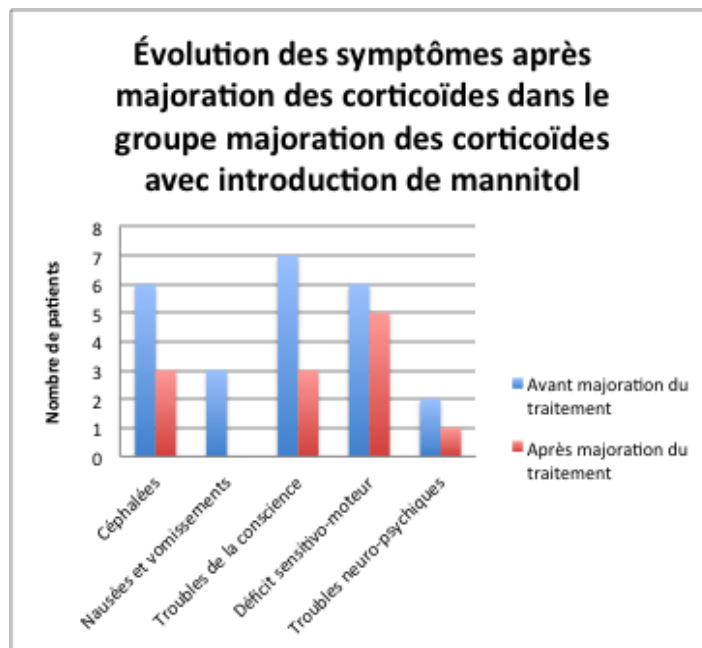
Dans le groupe majoration de corticoïdes avec introduction de mannitol, soit 9 patients, les symptômes présentés étaient les suivants :

- Céphalées : présentes chez 6 patients, soit 66,7%.
- Nausées et vomissements : présents chez 3 patients, soit 33,3%.
- Troubles de la conscience : présents chez 7 patients, soit 77,7%.
- Apparition ou aggravation d'un déficit sensitivo-moteur : présente chez 6 patients, soit 66,6%.
- Troubles neuro-psychiques : présents chez 2 patients, soit 22,2%.



L'évolution des différents symptômes dans les 10 jours qui ont suivis l'introduction ou la majoration des corticoïdes, avec introduction de mannitol, a été la suivante :

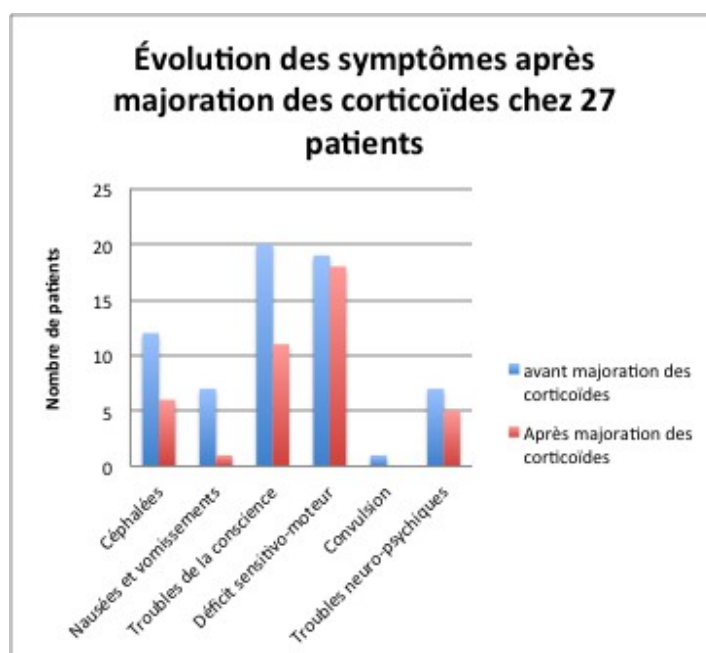
- Sur les 6 patients céphalalgiques, 3 sont restés douloureux, soit une diminution non significative de la prévalence du symptôme ( $p=0,083$ ).
- Sur les 3 patients présentant des nausées et vomissements, aucun patient n'a présenté de persistance de ce symptôme, soit une diminution non significative ( $p=0,083$ ).
- Concernant les troubles de la conscience présentés par 7 patients, les symptômes ont persisté chez 3 patients. La différence est ici significative avec  $p=0,045$ .
- les troubles neuro-psychiques ont persisté pour 1 des 2 patients. Cette différence n'est pas significative ( $p=0,317$ ).
- Pour les 6 patients présentant un déficit sensitivo-moteur, ce symptôme a persisté chez 5 patients, soit une différence non significative ( $p=0,317$ ).



L'introduction concomitante de mannitol n'entraîne pas de différence significative dans les résultats du second groupe, comparé au premier. Ainsi, pour augmenter la puissance de l'analyse en augmentant le nombre de patients, nous avons procédé à la même analyse en rassemblant les deux groupes, après s'être assuré qu'ils étaient comparables.

L'évolution des symptômes est alors la suivante, pour les 27 patients concernés :

- Sur les 12 patients céphalalgiques, 6 sont restés douloureux, soit une diminution significative de la prévalence ( $p=0,0143$ ).
- Sur les 7 patients présentant des nausées et vomissements, 1 patient a présenté une persistance de ce symptôme, soit une diminution significative ( $p=0,0143$ ).
- Concernant les troubles de la conscience présentés par 20 patients, les symptômes ont persisté pour 11 patients. La différence est significative avec  $p=0,027$ .
- Aucun patient n'a présenté de crise convulsive récidivante, sans significativité du test ( $p=0,317$ ).
- les troubles neuro-psychiques ont persisté chez 5 des 7 patients. Cette différence n'est pas significative ( $p=0,157$ ).
- Chez les 19 patients présentant un déficit sensitivo-moteur, ce symptôme a persisté pour 18 patients, soit une différence non significative ( $p=0,317$ ).



Résultats du test de Wilcoxon apparié :

Céphalées	$p=0,0143$
Nausées et vomissements	$p=0,0143$
Troubles de la conscience	$p=0,027$
Déficit sensitivo-moteur	$p=0,317$
Convulsion	$p=0,317$
Troubles neuro-psychiques	$p=0,157$

Pour situer temporellement cette modification du traitement dans la vie des patients, la majoration des corticoïdes a été faite en moyenne 30,96 jours avant le décès des patients, soit une médiane de 27 jours avec un minimum de 1 et un maximum de 125 jours.

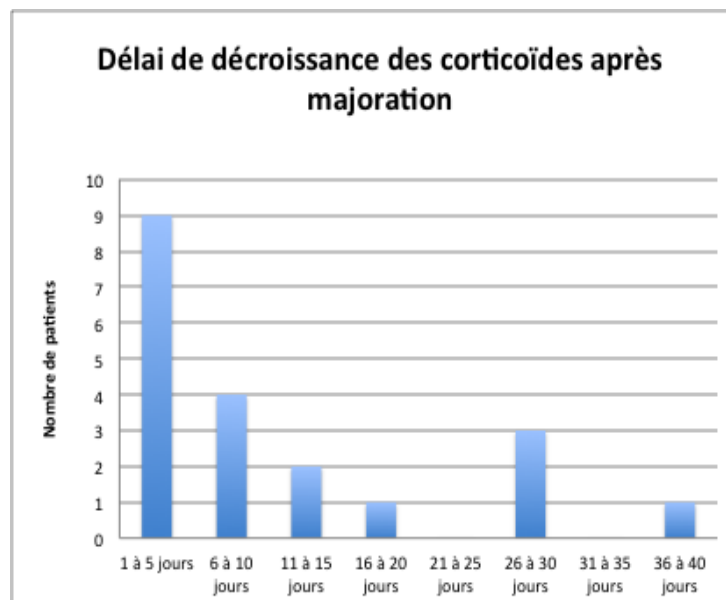
Concernant la justification éventuelle tracée dans les dossiers quant à la majoration des corticoïdes :

- Devant la présence de céphalées, la majoration a eu lieu dans 66,6% des cas pour essayer d'améliorer ce symptôme
- Devant la présence de nausées/vomissements, le symptôme était à l'origine de la majoration dans 100% des cas
- Devant la présence de troubles de la conscience, dans 65% des cas

- Devant la présence de convulsions, dans 100% des cas
- Devant la présence d'un déficit sensitivo-moteur, elle a eu lieu dans 31,6% des cas
- Devant la présence de troubles neuro-psychiques, dans 28,6% des cas

### *c) Décroissance des corticoïdes*

Elle a été réalisée chez 29 patients. Pour 9 patients d'entre eux, aucune majoration du traitement n'avait été effectuée et c'est donc la dose de traitement au long cours qui a été progressivement diminuée. Pour 20 patients, la dose de corticoïdes avait été initialement majorée. Pour ces 20 patients, la décroissance a été réalisée en moyenne 10,27 jours après la majoration, soit une médiane de 5,5 jours avec un minimum de 1 jour et un maximum de 38 jours.

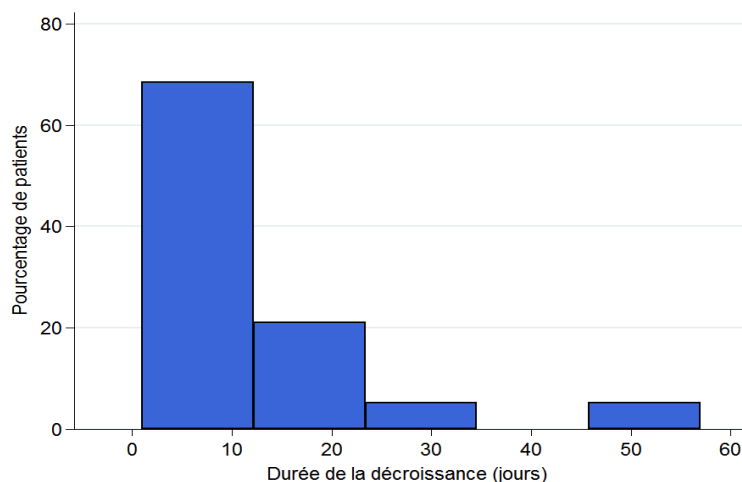


Les motifs de décision de décroissance ont été les suivants :

- Inefficacité du traitement dans 12 cas, soit 41,38% des patients
- État clinique jugé stable, sans bénéfices attendus à la poursuite des corticoïdes à dose forte dans 10 cas, soit 34,48% des patients
- Dans 2 cas, soit 6,8%, le traitement a été diminué à la demande des patients, qui exprimaient un sentiment d'acharnement thérapeutique.

– Données manquantes : 5 patients

La décroissance a mené à un arrêt des corticoïdes chez 19 patients. Pour ceux-ci, la durée de la décroissance a été en moyenne de 13,32 jours, avec une médiane de 9 jours (intervalle entre 1 et 57 jours).



La traçabilité d'une décision de décroissance des corticoïdes prise en staff pluridisciplinaire a été retrouvée dans 3 cas, soit 10,34% des patients concernés.

Pour situer cet événement dans le temps et la vie des patients, la décroissance a été débutée en moyenne 17,9 jours avant les décès des patients, soit une médiane de 12 jours avec un minimum de 1 et un maximum de 68 jours.

Aucun événement désirable secondaire à la décroissance, autre qu'une apparition éventuelle de symptômes présents initialement, n'a été tracé dans les dossiers des patients.

## 2. Place des corticoïdes dans la phase palliative

### *a) La décroissance des corticoïdes entraîne-t-elle l'apparition de symptômes réfractaires ?*

Parmi les 43 patients, 29 patients, soit 67,44%, ont eu un début de décroissance des corticoïdes avant le décès et 14 patients n'ont eu aucune décroissance, soit 32,56%. Il s'agit donc

de savoir si la décroissance des corticoïdes a pu entraîner une apparition de symptômes, et, si oui, si ces symptômes ont été réfractaires aux autres traitements symptomatiques utilisés. Pour cette partie, nous avons donc étudié les symptômes pour lesquels d'autres traitements symptomatiques pouvaient être proposés, à savoir les céphalées et nausées/vomissements.

Nous avons donc observé l'évolution de ces symptômes au fil du temps et pour ceux concernés, après le début de la décroissance.

Parmi les 29 patients ayant eu une décroissance des corticoïdes, 4 étaient sous mannitol également, raison pour laquelle ils ne seront pas inclus dans l'analyse qui suit, comptant donc 25 patients dans le groupe décroissance. Parmi les 14 patients n'ayant pas eu de décroissance, 1 patient était également sous mannitol. Il n'est donc pas inclus, pour les mêmes raisons, ramenant l'effectif de ce groupe à 13 patients.

Nous avons observé l'évolution symptôme par symptôme dans un premier temps, en tenant compte des patients qui n'étaient initialement pas symptomatiques, mais qui ont pu le devenir par la suite. Nous n'avons observé que les symptômes pour lesquels d'autres traitements pouvaient être envisagés, tels que les céphalées, nausées et vomissement.

Le cas échéant, les traitements symptomatiques utilisés ont été parmi les suivants :

Contre les céphalées	Contre les nausées/vomissements
Antalgique de palier 1, dans 31% des cas	Métoclopramide, dans 20% des cas
Antalgique de palier 3, dans 10% des cas	Métopimazine, dans 10% des cas
Association palier 1 et 3, dans 59% des cas	Ondansetron, dans 20% des cas
	Chlopromazine, dans 80% des cas

Concernant les anti-émétiques, certaines molécules ont été associées dans 40% des cas, incluant toujours la chlopromazine.

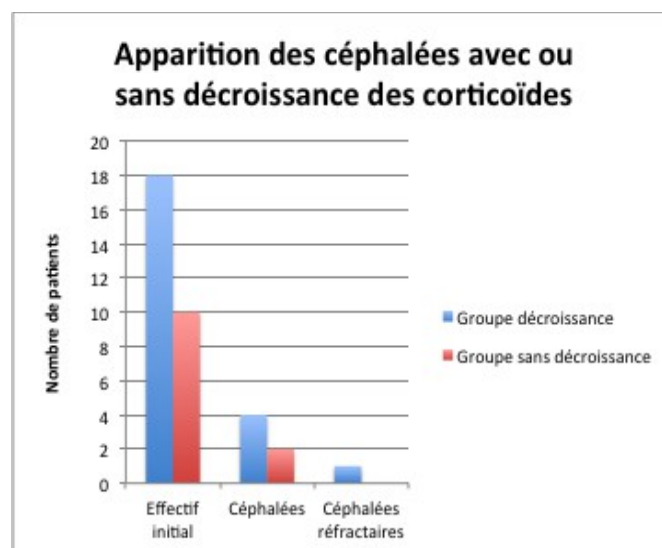
#### CONCERNANT LES CÉPHALÉES :

**Dans le groupe décroissance**, 18 patients n'étaient pas céphalalgiques avant le début de la décroissance (6 patients céphalalgiques ont été exclus et une donnée est manquante). Après le

début de la décroissance, 4 patients sur les 18 le sont devenus, soit 22,2%. En utilisant le test de Wilcoxon, celui-ci montre une différence significative avec  $p=0,0143$ , quant à la présence de céphalées avant et après début de la décroissance. Sur ces 4 patients, 1 patient est resté douloureux malgré les autres traitements symptomatiques utilisés (soit un symptôme réfractaire).

**Dans le groupe sans décroissance**, 10 patients n'étaient pas céphalalgiques lors du début de la prise en charge ou après majoration des corticoïdes. Parmi ces 10 patients, 2 le sont devenus, soit 20% des patients. Il n'y a pas de différence significative ici ( $p=0,157$ ). Sur ces 2 patients, aucun n'a présenté de symptôme réfractaire après administration d'un traitement antalgique.

**Dans la population entière (18+10 patients, soit 28 patients au total)**, il y a une différence significative dans l'analyse quant à l'apparition du symptôme céphalée, soit  $p=0,0143$ . Il n'y a par contre pas de différence significative ( $p=0,99$  selon le test de Fisher) si l'on compare le taux de patients devenus céphalalgiques entre les deux groupes. De même, il n'y a pas de différence significative concernant la présence du symptôme réfractaire entre les deux groupes ( $p=0,99$ ).



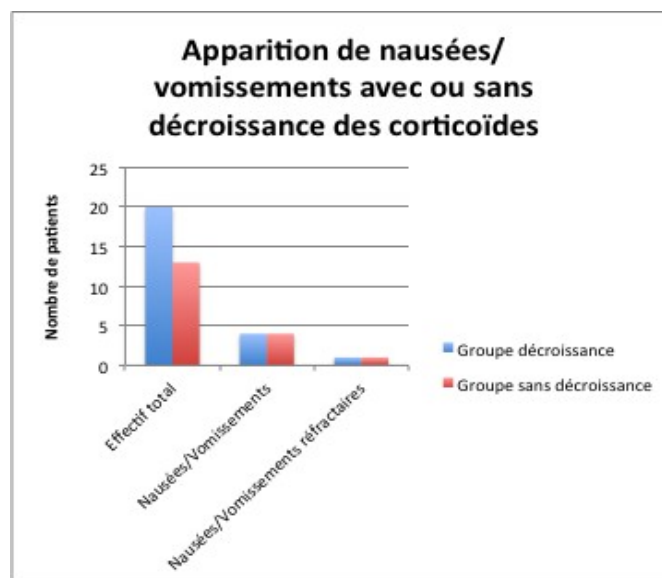
#### CONCERNANT LES NAUSÉES/VOMISSEMENTS :

**Dans le groupe décroissance**, 24 patients n'étaient pas nauséeux avant le début de la décroissance. Après début de la décroissance, 4 patients le sont devenus, soit 16,6%. Cette

différence est significative selon le test de Wilcoxon, avec  $p=0,0455$ . Sur ces 4 patients, 1 patient a présenté un symptôme réfractaire à tout traitement symptomatique.

**Dans le groupe sans décroissance**, les 13 patients n'étaient pas nauséux initialement, lors du début de la prise en charge ou après majoration des corticoïdes. 4 patients le sont devenus, soit 30,8%. Cette différence est significative quant à l'apparition du symptôme, selon le test de Wilcoxon, avec  $p=0,0455$ . Sur ces 4 patients, 1 patient a présenté un symptôme réfractaire à tout traitement symptomatique.

**Dans la population entière ( 24+13 soit 37 patients au total)**, il y a une différence significative quant à l'apparition du symptôme avec  $p=0,0047$ . Il n'y a pas de différence si l'on compare le taux d'apparition du symptôme entre les deux groupes, avec  $p=0,413$  selon le test de Fisher. De même, il n'y a pas de différence significative concernant l'apparition de symptôme réfractaire entre les deux groupes ( $p=0,99$ ).



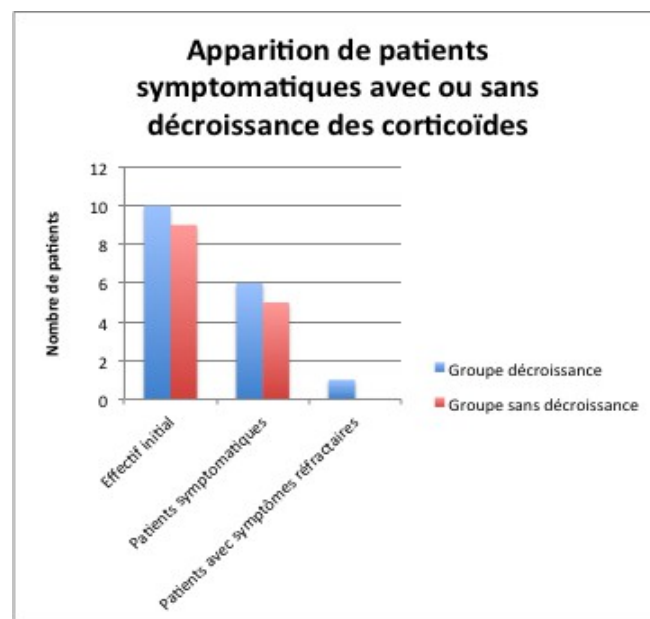
Dans un second temps, nous avons cette fois-ci observé les mêmes symptômes, mais à l'échelle du patient, afin de savoir si celui-ci est devenu symptomatique ou non en fonction de la décroissance des corticoïdes. A donc été considéré comme symptomatique tout patient présentant céphalées, nausées/vomissements.

**Dans le groupe décroissance**, 10 patients n'étaient pas symptomatiques initialement. 6 le

sont devenus après début de la décroissance, soit 60%. Cette différence est significative quant à l'apparition de symptômes, avec  $p=0,0143$ . Sur ces 6 patients, 1 patient est resté réfractaire aux traitements symptomatiques associés.

**Dans le groupe sans décroissance**, 9 patients étaient asymptomatiques initialement. 5 patients le sont devenus par la suite, soit 55,5%. Cette différence est également significative, avec  $p=0,0253$ . Aucun patient n'est devenu réfractaire après traitement symptomatique associé.

**Dans la population entière (10+9 soit 19 patients au total)**, il y a une différence significative quant à l'apparition de patients symptomatiques, avec  $p=0,0009$ . Il n'y a par contre pas de différence significative si l'on compare le taux de patients devenus symptomatiques entre les deux groupes ( $p=0,99$  selon le test de Fisher). De même, il n'y a pas de différence significative quant à l'apparition de patient réfractaire entre les deux groupes ( $p=0,99$  selon le test de Fisher).

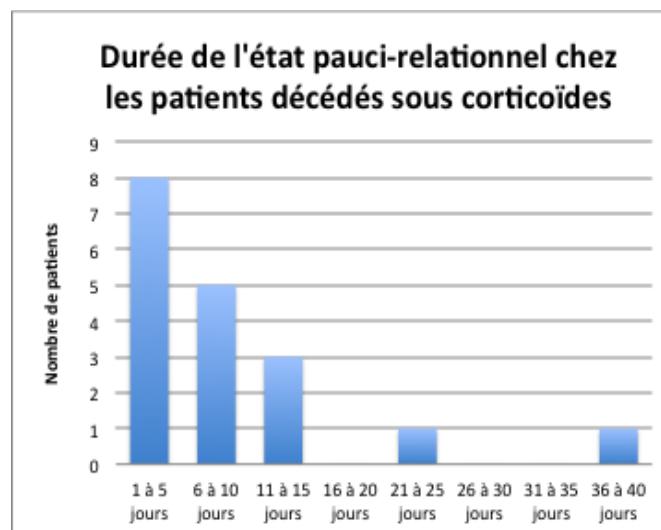


*b) Le maintien sous corticoïdes prolonge-t-il la durée de l'état pauci-relationnel ?*

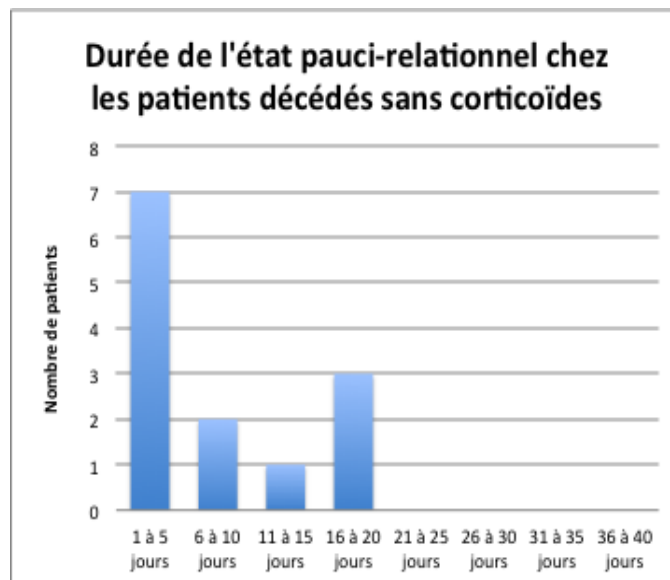
36 patients ont évolué vers un état pauci-relationnel, précédant le décès, soit 83,7% de la population étudiée. Cet état a été irréversible, malgré la présence d'un traitement par corticoïdes.

En moyenne , cet état a duré 8,11 jours, soit une médiane de 7 jours avec un minimum de 1 jour et un maximum de 39 jours. Pour l'analyse qui suit, nous avons supposé qu'aucun autre traitement (antalgiques, anti-émétiques, anticonvulsivants, hypnotiques, neuroleptiques, etc..) administré aux patients ne pouvait prolonger leur vie.

Parmi ces patients, 18 (47,37%) sont restés sous corticoïdes jusqu'au décès. Pour ces patients, l'état pauci-relationnel a duré en moyenne 8,78 jours, soit une médiane de 7,5 jours avec un minimum de 1 jour et un maximum de 39 jours. Plus aucun patient n'était alors alimenté et une décision d'arrêt d'hydratation a été prise pour 4 d'entre eux (22,2%). La dose moyenne de corticoïdes était alors de 100 mg, soit une médiane de 100 avec un minimum de 60 et un maximum de 160 mg. 2 données sont manquantes pour ce dernier calcul.



Pour les 18 patients restants, décédés sans corticoïdes, 4 patients ont eu un arrêt des corticoïdes avant le début de l'état pauci-relationnel et ne sont donc pas inclus dans l'analyse et une donnée est manquante. Pour les 13 patients restants, cet état a duré en moyenne 7,31 jours soit une médiane de 5 jours avec un minimum de 1 jour et un maximum de 17 jours. Plus aucun patient n'était alors alimenté et une décision d'arrêt d'hydratation a été prise pour 9 d'entre eux (64%).



Le test de Wilcoxon ne montre pas de différence significative quant à la durée de l'état pauci-relationnel entre les deux groupes ( $p=0,61$ ).

### *c) Sentiment d'obstination déraisonnable vécu par le patient*

Parmi les 43 patients, nous avons retrouvé une traçabilité écrite d'un refus d'obstination déraisonnable exprimé par les patients dans 23,25% des cas, soit chez 10 patients. Parmi ces 10 patients, 4 (40%) ont eu un ressenti d'obstination déraisonnable verbalisé durant la phase palliative de la prise en charge. Parmi les 33 autres patients, aucun n'a verbalisé de ressenti d'obstination déraisonnable durant la phase palliative du traitement.

Le ressenti d'obstination déraisonnable est significativement plus fréquent ( $p=0,003$ ) si le patient s'est antérieurement exprimé sur ce sujet

## IV. DISCUSSION

Dans la prise en charge des patients atteints de glioblastome en fin de vie, les corticoïdes semblent améliorer la prévalence de certains symptômes liés à l'hypertension intracrânienne.

Notre étude montre une tendance à la diminution de symptômes tels que les céphalées, nausées/vomissements et troubles de la conscience dans les 10 jours suivant la majoration du traitement par corticoïdes ( $p < 0,05$ ).

Si une décision de décroissance des corticoïdes est prise, bien qu'une apparition de symptômes tels que céphalées et nausées/vomissements soit constatée, mais sans significativité par rapport au groupe maintenu sous corticoïdes, les symptômes ne sont pas réfractaires et peuvent être améliorés par d'autres traitements symptomatiques (antalgiques, antiémétiques, anti-épileptiques).

Le maintien sous corticoïdes n'entraîne, par ailleurs, pas de prolongation de l'état paucirelationnel des patients ( $p = 0,61$ ).

## A. CRITIQUE DE LA MÉTHODE ET DIFFICULTÉS RENCONTRÉES LORS DE L'ÉTUDE

Cette étude a des faiblesses. Elle est rétrospective par analyse de dossiers, ce qui lui fait perdre de la puissance par rapport à une étude prospective, en raison d'un biais de mesure.

Notre analyse n'a pu être réalisée que sur un échantillon réduit de patients (61 patients éligibles initialement parmi lesquels seulement 43 ont pu être inclus), pour garder une spécificité de l'étude sur le glioblastome en fin de vie associée à une prise en charge palliative symptomatique.

En raison du critère d'étude portant sur la corticothérapie reçue par les différents patients, l'analyse n'a jamais pu être réalisée sur l'effectif total des 43 patients en raison de la variabilité d'administration de ce traitement et des différents schémas thérapeutiques utilisés, réduisant encore la puissance de cette étude.

Par ailleurs, certaines données manquantes ont aussi été un frein à l'analyse de certaines données.

De même, l'absence d'utilisation d'échelles reproductibles lors de l'évaluation des symptômes recueillis dans cette étude ne permettait pas une analyse objective de ceux-ci. Seules les prévalences des symptômes ont pu être analysées.

Nous voulions également analyser chez les patients de notre échantillon la probabilité de survie avec ou sans traitement par corticoïdes, afin de savoir si une différence significative pouvait être mise en évidence. Nous avons initialement souhaité analyser, à partir de la date de début de décroissance des corticoïdes, l'intervalle de temps entre cette date et la survenue du décès dans le groupe avec arrêt de corticoïdes versus le groupe sans arrêt de corticoïdes. Malheureusement, le caractère rétrospectif du recueil entraînait un biais important ne nous permettant pas de savoir si des différences d'état clinique importantes existaient alors entre les patients au moment du début de la décroissance, biaisant ainsi la probabilité de survie.

Une analyse plus fine de la cinétique d'amélioration des symptômes aurait pu être réalisée en évaluant cliniquement de manière plus rapprochée les patients après majoration des corticoïdes. Une étude rétrospective ne permettait pas une telle précision.

Cette étude s'est centrée sur une prise en charge pharmacologique des symptômes présentés par les patients. Les autres techniques de prises en charge non médicamenteuses s'intègrent bien évidemment dans le suivi de ces patients.

## B. ANALYSE DES RÉSULTATS

Il était intéressant pour ce travail d'étudier l'usage et la place des corticoïdes dans une affection telle que le glioblastome car l'évolution de cette pathologie, en particulier la présence d'une fluctuation de conscience, rend la prise en charge complexe de par l'« altération » de la relation avec le patient.

Bien qu'étant une pathologie peu fréquente, le glioblastome reste cependant une affection tumorale de mauvais pronostic avec une prise en charge, dès le début, palliative(1). Au moment de l'arrêt du traitement oncologique et lors de la prise en charge uniquement symptomatique, certaines questions demeurent, notamment quant à la prescription de traitements tels que les corticoïdes. Il nous semblait donc important d'essayer d'éclaircir le contexte.

Dans le cadre d'un patient en fin de vie, se posait la question d'une inefficacité éventuelle des corticoïdes devant des symptômes réfractaires ou devenus cortico-résistants au fil du temps. Répondre à cette première question était donc nécessaire.

Ensuite, il était également important de se poser deux questions quant à la décision de décroissance des corticoïdes, quand celle-ci est prise :

- Entraîne-t-elle une apparition de symptômes réfractaires ?
- Les corticoïdes peuvent-ils, s'ils ne sont pas diminués, apporter une stabilité clinique permettant de prolonger la vie ? Et si oui, permettent-ils d'améliorer la qualité de vie du patient ?

### 1. Démographie et localisation tumorale

Sur le plan démographique, notre population avait un sexe ratio de 1,4 homme pour 1 femme et l'âge moyen au moment du diagnostic était de 60,65 ans, ce qui reste fidèle à la littérature(6). De même, la localisation tumorale était essentiellement temporale, pour 26% des patients inclus dans l'étude.

## 2. Efficacité de la majoration des corticoïdes sur les symptômes d'HTIC

Ce travail a permis de montrer que malgré une corticothérapie au long cours, à une dose médiane de 80 mg, et chez des patients en fin de vie, la majoration des corticoïdes diminue la prévalence de symptômes tels que les céphalées ( $p=0,0143$ ), les nausées et vomissements ( $p=0,0143$ ) et les troubles de la conscience ( $p=0,027$ ). Ce traitement ne semble pas avoir de conséquence sur la prévalence d'autres symptômes tels que les déficits sensitivo-moteurs, les convulsions et les troubles neuro-psychiques.

Toutefois, l'absence d'utilisation d'échelles reproductibles nous empêche de pouvoir analyser statistiquement des résultats quant à l'amélioration quantitative ou qualitative de chaque symptôme. Seule la prévalence de ceux-ci peut être analysée. De même, cette absence d'échelles spécifiques peut être responsable d'un biais quant à l'analyse des autres symptômes évoqués et de leur évolution, notamment les déficits sensitivo-moteurs et les troubles neuro-psychiques.

Certes, les corticoïdes étaient déjà connus en tant que traitement anti-oedémateux de référence, notamment dans l'hypertension intra-crânienne(12), mais, dans nos recherches, nous n'avons trouvé aucune étude se rapportant à des patients atteints de glioblastome, en fin de vie, avec décision d'arrêt du traitement oncologique, représentant ainsi une entité clinique plus spécifique.

Il est également important de préciser que ce traitement semble rester efficace y compris chez des patients déjà imprégnés par les corticoïdes, à des doses plus faibles.

Dans la population recueillie, la dose médiane était de 64 mg d'équivalent méthylprednisolone avant la majoration. Les prescriptions effectuées dans les différents services montrent un premier pic, majoritaire dans 44% des cas, à 120 mg au moment de la majoration, et un pic secondaire à 240 mg dans 30% des cas. En moyenne, cette majoration a été faite dans le mois précédant le décès du patient et l'amélioration éventuelle quant à la qualité de vie des patients aurait pu être intéressante à étudier. Toutefois, l'absence d'utilisation d'échelle reproductible ne nous permettait pas d'effectuer une telle analyse.

L'efficacité de la majoration des corticoïdes a pu être constatée dans les 10 jours suivants l'instauration du traitement. Le caractère rétrospectif de cette étude ne nous a pas permis de

pouvoir étudier une cinétique d'amélioration des symptômes et de réponse au traitement plus précise.

Selon notre analyse, l'utilisation de mannitol, concomitante aux corticoïdes, n'a pas entraîné d'amélioration supplémentaire de la prévalence des symptômes à ce stade de la maladie. Toutefois, seuls 9 patients étaient concernés dans cette étude.

### 3. Les modalités de décroissance des corticoïdes

Elle a été réalisée pour 29 patients, dans les 15 jours précédant le décès. Quand elle a abouti à un arrêt des corticoïdes, elle a alors été réalisée en 13,3 jours en moyenne (médiane de 9 jours), ce qui semble rapide. Le recueil d'effets indésirables secondaires à la décroissance des corticoïdes, autres que la ré-apparition des symptômes d'hypertension intra-crânienne, n'a pas été réalisé dans cette étude du fait d'un grand nombre de données manquantes lié au caractère rétrospectif de l'analyse. Dans la majorité des cas, soit 41,38%, une décision de décroissance des corticoïdes a été prise pour motif d'inefficacité du traitement.

### 4. La décroissance des corticoïdes ne semble pas entraîner l'apparition de symptômes réfractaires concernant les céphalées et nausées/vomissements

Quel que soit le motif de la décision de décroissance (inefficacité du traitement, pas de bénéfice supplémentaire attendu à de telles doses ou demande du patient), la décroissance des corticoïdes, voire même leur arrêt, ne semble pas entraîner l'apparition de symptômes réfractaires concernant les céphalées et nausées/vomissements. Ces deux symptômes ont été étudiés spécifiquement du fait de l'existence d'autres traitements symptomatiques pouvant éventuellement les contrôler.

Qu'il s'agisse du groupe « décroissance des corticoïdes » ou du groupe « pas de décroissance des corticoïdes », il semble que l'évolution des patients soit en faveur de l'apparition des céphalées ( $p=0,0143$ ) et des nausées/vomissements ( $p=0,0047$ ).

Il n'y a, par contre, pas de différence significative quant au taux d'apparition de ces

symptômes entre les deux groupes ( $p=0,99$  pour les deux symptômes étudiés).

Des études précédentes, notamment celle de Oberndorfer *et al*, avaient déjà mis en évidence l'augmentation des symptômes en fin de vie chez les patients atteints de glioblastome dans les 15 derniers jours de la vie(27). Concernant la prescription des corticoïdes, celle-ci diminuait par contre durant cette même période.

Il n'y a pas de tendance à une prévalence majoritaire de symptômes réfractaires (céphalées et nausées/vomissements) dans le groupe « décroissance des corticoïdes » et l'utilisation de traitements symptomatiques associés semble pouvoir contrôler ces symptômes, selon nos résultats.

## 5. Le maintien sous corticoïdes ne semble pas prolonger l'état pauci-relationnel

Parmi les 36 patients ayant évolué vers un état pauci-relationnel, qui a duré en moyenne 8,1 jours (médiane de 7 jours), 18 patients sont restés sous corticoïdes jusqu'au décès. Pour ces patients, l'état pauci-relationnel a duré en moyenne 8,78 jours (médiane de 7,5 jours). La dose moyenne de corticoïdes était alors de 100 mg. Pour les 13 autres patients que nous avons pu analyser (rappelons que 4 ont bénéficié d'un arrêt des corticoïdes avant le début de l'état pauci-relationnel et qu'une donnée est manquante), un arrêt des corticoïdes a été décidé après le début de l'état pauci-relationnel. Cet état a alors duré 7,31 jours en moyenne, soit une médiane de 5 jours.

À l'échelle d'une semaine, bien qu'il y ait 2,5 jours de différence entre les deux groupes, le test statistique n'a pas montré de différence significative quant à la durée de l'état pauci-relationnel ( $p= 0,61$ ). Il aurait peut-être été intéressant de réaliser ce même test avec une population plus importante, augmentant ainsi la puissance de l'étude. Car malgré tout, aux yeux du patient, de la famille et de l'équipe soignante accompagnant le patient, nous pourrions nous demander si finalement, cette différence non significative de 2,5 jours, ne pourrait pas être très importante.

On remarque également une différence quant aux pratiques concomitantes réalisées dans ces deux groupes. Dans le premier, une décision d'arrêt d'hydratation avait été prise pour

seulement 22% des patients, versus 64% dans le deuxième groupe. Cette différence de pratique n'a pas fait l'objet d'une analyse statistique.

## 6. Une carence dans la démarche palliative

Cette étude montre également des faiblesses quant à la démarche palliative, et ce à quatre niveaux :

- Le recours au staff pluri-disciplinaire. Comme expliquée précédemment, la conduite à tenir vis-à-vis des corticoïdes n'est pas codifiée, protocolisée, et des doutes existent quant à la pertinence de ce traitement en fin de vie. La concertation pluri-disciplinaire semble donc un élément pouvant aider à la prise de décision, mais celle-ci n'est retrouvée, à la lecture des dossiers, que dans 10,34% des cas, ce qui est très faible.
- Les directives anticipées. Les patients que nous avons étudié sont atteints d'une pathologie qui, on le sait, peut créer des troubles de conscience importants, voire même un coma et venir ainsi « altérer » la relation ou tout du moins le dialogue avec l'équipe soignante. Malgré une durée moyenne du traitement oncologique de 372,05 jours (soit une médiane de 282 jours), un délai entre l'arrêt du traitement oncologique et la décision de prise en charge palliative de 74,14 jours en moyenne (soit une médiane de 21 jours), et une durée moyenne de prise en charge palliative de 40,4 jours, aucun patient n'avait écrit de directives anticipées. Il s'agit ici d'une importante faiblesse révélée dans cette étude car du fait de la pathologie analysée, il semblerait au contraire indispensable d'avoir comme premier support de travail la volonté même du patient, surtout s'il évolue vers l'impossibilité de pouvoir la verbaliser, et ce plusieurs jours voire semaines avant le décès. D'autres études ont également révélé une lacune concernant la réalisation des directives anticipées dans la prise en charge de patients atteints d'autres pathologies, en situation palliative(44).

- L'accompagnement du sentiment d'obstination déraisonnable. Cette étude montre que, lorsqu'il y a une verbalisation de la part des patients du refus d'obstination déraisonnable, et ce souvent dès le début de la prise en charge oncologique, celle-ci est tout de même ressentie par 40% d'entre eux au fil du temps. Nous nous donc invités à réfléchir à la manière de suivre ces patients au mieux pour atténuer ce sentiment et améliorer la qualité de la prise en charge.
  
- Les pratiques d'évaluation. Le constat de l'absence d'utilisation de critères précis d'évaluation des symptômes peut mettre en évidence un objectif du soin incertain. Pour certains symptômes tels que les céphalées, des échelles de douleur (échelle numérique, échelle visuelle analogique) existent et n'ont pourtant pas été utilisées. Pour d'autres symptômes, ces échelles ne sont pas utilisées dans la pratique courante. Au vu du travail fait durant cette étude, l'absence d'échelle, notamment pour le symptôme « troubles de la conscience », semble être un réel manque dans la pratique. Ainsi, lorsque les corticoïdes sont administrés en raison de troubles de la conscience, quel est alors l'objectif de l'acte de soin espéré ? Souhaitons-nous que le patient soit moins somnolent ?, qu'il ouvre les yeux ?, qu'il ait une capacité relationnelle avec son entourage ?

La détermination de l'objectif de soin et l'évaluation du symptôme doivent nous permettre de conclure à une efficacité du traitement ou non.

## C. PERSPECTIVES

A l'issue de ce travail, nous avons identifié 4 axes de réflexion à développer :

### 1. Les corticoïdes améliorent-ils la qualité de vie des patients ?

Nous avons envisagé avant de débiter cette étude de pouvoir analyser l'impact de la corticothérapie sur la qualité de vie des patients en fin de vie atteints de glioblastome. Cela n'a pas été possible car l'utilisation d'échelles reproductibles n'est pas effectuée dans la pratique clinique courante.

Cependant nous avons pu constater plusieurs faits lors du recueil susceptibles d'interpeller quant à la qualité de vie des patients au moment concerné par l'étude, c'est-à-dire en moyenne dans les 4 dernières semaines de vie. L'évolution vers un état pauci-relationnel est un premier facteur qui concernait tout de même 83,7% de la population étudiée. Nous savons également que dans les jours précédents un état pauci-relationnel, une fluctuation de la conscience existe et vient déjà entamer le potentiel relationnel de la personne. Nous avons également constaté lors du recueil qu'un arrêt complet de l'alimentation avait eu lieu pour 32 des 43 patients, soit 74,4%. Pour ces patients, cet arrêt a eu lieu dans les 15 jours précédents le décès (8 données manquantes). Un arrêt d'hydratation a été réalisé chez 12 des 43 patients, soit 27,9% de la population, et ce majoritairement dans les 4 derniers jours de la vie. Un encombrement bronchique a également été constaté chez 25 des 43 patients, soit dans 58% des cas. Enfin, le PS médian à l'admission était de 4 ce qui souligne une atteinte déjà précoce de l'autonomie du patient.

Certes, les corticoïdes ne peuvent pas permettre à eux seuls d'assurer une bonne qualité de vie aux patients, mais il aurait été intéressant de pouvoir étudier leur impact sur certains critères pouvant entrer en compte tels que l'autonomie, la conscience et la relation.

## 2. Comment s'assurer de l'efficacité des corticoïdes en fin de vie ?

Au vu de ce travail, il semble donc important de pouvoir clarifier l'objectif des soins dans certaines situations de fin de vie et notamment concernant le glioblastome. Une fois cet objectif établi, la ré-évaluation du traitement se doit d'être méticuleuse et précise afin de pouvoir conclure à son efficacité ou non. Il pourrait être envisagé l'utilisation d'échelles spécifiques et notamment celle d'une « échelle relationnelle ». En effet, nous avons souligné dans la première partie l'importance pour l'Homme de pouvoir interagir avec l'environnement et son envie de partage avec ses proches. Rappelons que selon l'étude de Bruno *et al*(31), il n'y aurait plus de souhait de vivre dans 65% des cas lors d'un état pauci-relationnel. La capacité de l'homme et son besoin de relation semblent donc jouer un rôle important dans la qualité de vie des patients, voire même dans leur souhait de vivre. Ainsi, pour s'assurer de l'efficacité des corticoïdes en fin de vie, l'évaluation précise de chaque symptôme devrait être réalisée, de même que le retentissement sur la qualité de vie.

## 3. Les corticoïdes, utilisés en situation palliative terminale, prolongent-ils la vie ?

Dans le cadre de notre étude, il aurait été intéressant, afin de pouvoir répondre à cette question, d'analyser les probabilités de survie avec ou sans corticoïdes. Le manque de données lors du recueil a rendu cette analyse impossible et notamment l'absence de date à partir de laquelle calculer cette probabilité.

Il faudrait donc, afin d'éviter le plus de biais possible et gagner de la puissance lors de cette étude, effectuer une étude prospective randomisée. Pour des raisons éthiques, mener à bien une telle étude semble difficile.

En effet, on peut parler de l'existence ou du constat d'un doute quant à un « double effet inversé » des corticoïdes. Rappelons que la loi Léonetti a défini le double effet comme la possibilité d'administration d'un traitement symptomatique en vue d'améliorer un symptôme mais pouvant précipiter le décès. Ici, il s'agirait d'un effet inversé, c'est-à-dire de l'administration d'un traitement symptomatique en vue de soulager un patient ou d'améliorer un symptôme mais pouvant avoir comme effet de prolonger de la vie dans des conditions difficiles. Les corticoïdes n'en restent pas

moins un traitement symptomatique efficace et décider de ne pas l'administrer dans le cadre d'une étude clinique poserait un problème éthique.

Il serait intéressant, dans le prolongement de cette première analyse, d'effectuer un travail qualitatif basé sur des entretiens avec des personnes membres des équipes soignantes (médecins, infirmières, aide-soignantes) pour préciser l'image véhiculée par les corticoïdes lors de leur prescription dans des situations palliatives. En effet, l'origine de ce travail était également basée sur la pratique et sur le constat empirique d'un éternel questionnement, au sein des équipes de soins palliatifs, de la conduite à tenir vis-à-vis des corticoïdes chez les patients en fin de vie. Cette incertitude pourrait signifier qu'ils ne sont pas considérés comme un « simple » traitement symptomatique. Nous avons d'ailleurs pu constater lors de cette étude que la réponse au sentiment d'acharnement thérapeutique exprimé par 6,8% des patients a été la diminution des corticoïdes, comme si ceux-ci pouvaient y contribuer. Une étude qualitative quant à la perception de ce traitement par les équipes soignantes pourrait permettre de mieux comprendre les appréhensions éventuelles liées à ce traitement qui ne sont, à ce jour, que constatées sans pouvoir être expliquées ou développées.

#### 4. Comment anticiper les situations complexes ?

Comme nous l'avons déjà souligné, la perte du dialogue avec le patient atteint d'un glioblastome en fin de vie est une difficulté majeure lors de la prise en charge de celui-ci et vient compliquer toute décision quant aux traitements à administrer, car le patient ne peut plus donner son avis. Un recours existe déjà, celui de la personne de confiance, qui représente une aide importante lors de la prise de ces décisions. Pour autant, nous sommes tout de même interpellés de l'absence totale de directives anticipées de la part de tous les patients inclus dans cette étude. Ceci soulève plusieurs questions :

- Les médecins sont-ils bien informés de cette modalité offerte au patient de pouvoir laisser une trace écrite de ses volontés ?
- Les patients sont-ils informés de l'évolution clinique éventuelle de leur pathologie,

notamment du risque d'apparition puis d'aggravation des troubles de conscience, les privant alors de toute communication ?

- La rédaction de directives anticipées devrait-elle être proposée de manière systématique lors des consultations ? Ainsi, le patient serait libre de refuser de les écrire mais cela permettrait-il l'augmentation de la fréquence de celles-ci ?
- Les directives anticipées sont-elles un bon recours pour connaître les volontés du patient ?
- Une discussion d'« anticipation des soins », programmée dès le début de la prise en charge et réitérée régulièrement ne permettrait-elle pas d'améliorer, dans le cadre de la relation de confiance soignant-soigné, l'obtention et la traçabilité des volontés du patient (45)?

Au vu de ce travail, nous sommes tous invités à réfléchir à une amélioration possible de la transmission des volontés et craintes du patient. Nous avons d'ailleurs constaté lors du recueil, concernant les patients s'étant exprimés contre l'obstination déraisonnable, que cette information figurait dans les compte-rendus de consultation, sans pour autant être précisée à l'entrée dans les structures où nous avons effectué le recueil. Il y a donc un risque de non-transmission de l'information qui doit ici faire appel à notre vigilance. La situation demande donc à être améliorée, sur deux axes différents: celui d'une meilleure anticipation de la rédaction des directives anticipées et celui, en cas d'absence de directives anticipées, d'une meilleure transmission des informations concernant les volontés ou craintes du patient.

## CONCLUSION

La corticothérapie est un des traitements anti-oedémateux de référence dans la prise en charge de l'hypertension intra-crânienne secondaire à une pathologie tumorale compliquée d'un oedème associé à la tumeur.

Or, les patients ayant un glioblastome, pathologie au pronostic sombre et à la prise en charge dès le début palliative, sont souvent confrontés à des symptômes d'hypertension intra-crânienne, plus ou moins aggravé par l'oedème péri-tumoral. Ces symptômes tendent à se majorer en période de fin de vie, sources d'inconfort pour le patient.

Nous avons montré dans cette étude que la corticothérapie administrée chez des patients en fin de vie diminue la prévalence de certains symptômes (céphalées, nausées/vomissements et troubles de la conscience), excluant alors l'hypothèse d'une cortico-résistance susceptible d'apparaître chez des personnes en fin de vie atteintes de glioblastome et sous corticothérapie au long cours. De même, la décroissance de celle-ci, quand elle a eu lieu, n'a pas entraîné l'apparition de symptômes réfractaires aux autres traitements symptomatiques concernant les céphalées et nausées/vomissements.

Le maintien sous corticoïdes ne semble pas prolonger l'état pauci-relationnel des patients inclus dans cette étude.

Cette étude met également en évidence une carence dans la démarche palliative, concernant le recours au staff pluri-disciplinaire pour les décisions d'arrêt de traitement, la réalisation de directives anticipées et la nécessité pour les équipes de clarifier les objectifs de soins et de mettre en œuvre des critères d'évaluations permettant de conclure à l'efficacité ou non des traitements.

Différentes études pourraient poursuivre ce travail.

Une étude qualitative sur la représentation et la perception des équipes soignantes quant à la prescription des corticoïdes dans des situations palliatives permettrait de mieux comprendre les questions et doutes quotidiens qui se posent actuellement dans les unités de soins palliatifs.

Une étude prospective incluant des échelles d'évaluation des symptômes et de la qualité de vie des patients sous corticoïdes en situation palliative avancée pourrait également être menée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Paquis P, Menei P. Introduction – Les glioblastomes. *Neurochirurgie*. 2010 Dec;56(6):431–2.
2. Legros MH. Prise en charge thérapeutique du glioblastome en 2012 [Thèse d'exercice]. [Amiens]: Université de médecine et pharmacie; 2013.
3. Koehler P. Use of corticosteroids in neuro-oncology. *Anticancer Drugs*. 1995;6:19–33.
4. Campus de neurochirurgie. Tumeurs cérébrales [Internet]. [cited 2014 Apr 17]. Available from: <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article191>
5. Campus de neurochirurgie. Tumeurs gliales de l'adulte [Internet]. [cited 2014 Apr 17]. Available from: <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article381>
6. Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. Épidémiologie des glioblastomes. *Neurochirurgie*. 2010 Dec;56(6):433–40.
7. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007 Jul 12;114(2):97–109.
8. Campus de neurochirurgie. Tumeurs intracrâniennes [Internet]. [cited 2014 Apr 17]. Available from: <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article167>
9. Carrondo S. Expression et localisation de la connexine 43 dans le glioblastome : implication pour la thérapie génique [Internet]. [Laval]: Université de biologie; 2008 [cited 2014 Jun 21]. Available from: <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/25515/ch01.html>
10. Chinot O, Soulier P, Frenay M. Chimiothérapie et traitements ciblés des glioblastomes. *Neurochirurgie*. 2010 Dec;56(6):491–8.
11. Bondiau P-Y, Fauchon F, Jadaud E, Paquis P. Radiothérapie des glioblastomes de l'adulte. *Neurochirurgie*. 2010 Dec;56(6):486–90.
12. Proust F, Derrey S, Lavabre O, Castel H. Hypertension intracrânienne. *EMC - Neurol*. 2012 Apr;9(2):1–14.
13. Brunon J. Hypertension intracrânienne. Physiopathologie, diagnostic, traitement d'urgence. *Rev Prat*. 1999;49(10):1115–24.
14. Béhin A, Delattre J. Prise en charge des gliomes malins. *Cancer/Radiother*. 2000;4(Suppl 1):67–83.
15. Deutsch MB, Panageas KS, Lassman AB, DeAngelis LM. Steroid management in newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol*. 2013 May;113(1):111–6.
16. Sinha S. Effects of dexamethasone on peritumoural oedematous brain: a DT-MRI study. *J*

Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Nov 1;75(11):1632–5.

17. Del Maestro R, Megyesi J, Farrell C. Mechanisms of tumor-associated edema: a review. *Can J Neurol Sci.* 1990;(17):177–83.
18. Shinonaga M, Chang C, Kuwabara T. Relation between macrophage infiltrates and peritumoral edema. *Adv Neurol.* 1990;52:475–81.
19. Unterberg A, Wahl M, Hammersen F. Permeability and vasomotor response of cerebral vessels during exposure to arachidonic acid. *Acta Neuropathol (Berlin).* 1987;73:209–19.
20. Yamada K, Bremer A, West C. Effects of dexamethasone on tumor-induced brain edema and its distribution in the brain of monkeys. *J Neurosurg.* 1979;50:361–7.
21. Shapiro W, Hiesiger E, Cooney G. Temporal effects of dexamethasone on blood-to-brain and blood-to-tumor transport of C-alpha-aminoisobutyric acid in rat C6 glioma. *J Neurooncol.* 1990;8:197–204.
22. Dropcho E, Soong S. Steroid-induced weakness in patients with primary brain tumors. *Neurology.* 1991;41:1235–9.
23. Taylor L, Posner J. Steroid myopathy in cancer patients treated with dexamethasone. *Neurology.* 1989;39(Suppl 1):129.
24. Batchelor T, Taylor L, Thaler H, Posner J. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology.* 1997;48:1234–8.
25. Vincent F. The neuropsychiatric complications of corticosteroid therapy. *Comprehensive Ther.* 1995;21:524–8.
26. Weissman D, Dufer D, Vogel V, Abeloff M. Corticosteroids toxicity in neuro-oncology patients. *J Neurooncol.* 1987;5:125–8.
27. Oberndorfer S, Lindeck-Pozza E, Lahrmann H, Struhal W, Hitzemberger P, Grisold W. The End-of-Life Hospital Setting in Patients with Glioblastoma. *J Palliat Med.* 2008 Jan;11(1):26–30.
28. Ricœur P. *Vivant jusqu'à la mort ; suivi de, Fragments.* Paris: Seuil; 2007. 144 p.
29. Léonetti J. *Fin de vie et droit des malades.* LOI, 1882 avril, 2005.
30. Mallet D, Hirsch G, Duchêne V. *Repères pratiques sur l'application de la loi Léonetti.* Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique. 2010 Aug;9(4):191–5.
31. Bruno M-A, Gosseries O, Vanhauzenhuyse A, Chatelle C, Laureys S. *Etat végétatif et état de conscience minimale: un devenir pire que la mort? Enjeux éthiques en réanimation.* Paris; Berlin; Heidelberg ...: éd. Springer; 2010. p. 119–27.
32. Pont K, Vassal P. *Respect de la famille et du patient en état végétatif chronique ou paucirelationnel: un dilemme éthique.* Ethique Sante. 2013;(10):27–33.

33. Consoli S. Violence et solitude dans l'expérience des fins de vie qui se prolongent. Fins de vie, éthique et société. Toulouse: Érès éd.; 2012. p. 432–8.
34. Verspieren P. Face à celui qui meurt: euthanasie, acharnement thérapeutique, accompagnement. 4e éd. Paris: Desclée de Brouwer; 1984. 205 p.
35. Code de déontologie médicale - Article 37 [Internet]. Jan 29, 2010. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006912899&dateTexte=&categorieLien=cid>
36. Rapport Léonetti. Assemblée nationale; avril, 2013 p. 93.
37. Code de la Santé Publique- Article L. 1111-4.
38. Leonetti J. Vivre ou laisser mourir: respecter la vie, accepter la mort. Paris: Michalon; 2005. 138 p.
39. Ricot J. Etude sur l'humain et l'inhumain. 2. éd. Saint-Sébastien-sur-Loire: Pleins feux : Diffusion PUF; 1998. 133 p.
40. Ricot J, Leonetti J. Éthique du soin ultime. Rennes: Presses de l'École des hautes études en santé publique; 2010. 283 p.
41. Ricot J. Philosophie et fin de vie. Rennes: Editions de l'École nationale de la santé publique; 2003. 110 p.
42. Ricœur P. Jusqu'à la mort, du deuil et de la gaieté. Vivant jusqu'à la mort ; suivi de, Fragments. Paris: Seuil; 2007. p. 31–74.
43. Froucht-Hirsch S. Qui peut témoigner de la mort avec certitude? Fins de vie, éthique et société. Toulouse: Érès éd.; 2012. p. 585–8.
44. Jacquemin D, Jaud C, Mallet D. Entre conformité et créativité: application de la loi Léonetti en unité de soins palliatifs. Med Palliative. 2013;(12):313–21.
45. Rhondali W, Perez-Cruz P, Hui D, Chisholm GB, Dalal S, Baile W, et al. Patient-physician communication about code status preferences: A randomized controlled trial. Cancer. 2013 Jun 1;119(11):2067–73.

NOM : CARRIER

PRÉNOM : Marie

TITRE DE THÈSE :

USAGE ET PLACE DES CORTICOÏDES DANS LA PRISE EN CHARGE DU GLIOBLASTOME CHEZ DES  
PATIENTS EN FIN DE VIE

RÉSUMÉ :

Face aux symptômes liés à un oedème cérébral peri-tumoral, la corticothérapie est un des traitements symptomatiques de référence. Nous nous sommes interrogés sur l'impact d'un tel traitement sur la maîtrise de ces symptômes, chez des patients atteints de glioblastome, en situation palliative. Secondairement, devant un état pauci-relationnel irréversible pre-mortem, la question d'une prolongation de cet état dû aux corticoïdes a été étudiée.

Nous avons analysé rétrospectivement l'usage des corticoïdes chez les patients en fin de vie, à travers l'expérience entre 2009 et 2013 de 2 services hospitaliers (Unité de soins palliatifs du CHU et service de médecine de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau) et de l'HAD de Nantes. Une évaluation quantitative de la prévalence des symptômes principaux en fonction de la majoration ou de la décroissance du traitement a été réalisée, ainsi que celle de la durée de l'état pauci-relationnel.

43 patients ont été inclus. Une diminution significative de la prévalence des céphalées ( $p=0,0143$ ), nausées/vomissements ( $p=0,0143$ ) et troubles de la conscience ( $p=0,027$ ) a été constatée dans les 10 jours suivant la majoration des corticoïdes, et ce à une dose médiane de 120mg, pour une dose initiale de 64mg. Aucun résultat significatif n'a été montré pour les troubles neuro-psychiques, les déficits sensitivo-moteurs et les convulsions. Quel que soit le motif de décision de décroissance des corticoïdes, celle-ci n'entraîne pas l'apparition de symptômes réfractaires concernant les céphalées et les nausées/vomissements. Par ailleurs, le maintien sous corticoïdes ne prolonge pas significativement la durée de l'état pauci-relationnel bien qu'une différence de 2,5 jours existe sur une durée médiane de cet état de 8,11 jours.

Les corticoïdes restent efficaces sur certains symptômes présentés par les patients atteints de glioblastome en situation palliative. Il est nécessaire de poursuivre cette étude par une évaluation plus précise des troubles de la conscience présentés par ces patients. Une étude complémentaire, plus globale, pourrait également être réalisée visant à étudier la qualité de vie de ces patients et l'amélioration éventuelle que peuvent apporter les corticoïdes.

MOTS CLÉS :

Corticothérapie ; Glioblastome ; Soins palliatifs ; Hypertension intra-crânienne