



HAL
open science

Développement d'un score pronostique de survie dans le cancer bronchique à petites cellules

Élodie Negre

► **To cite this version:**

Élodie Negre. Développement d'un score pronostique de survie dans le cancer bronchique à petites cellules. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02881949

HAL Id: dumas-02881949

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02881949>

Submitted on 12 Oct 2020

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Elodie NEGRE

Le 10 octobre 2019

TITRE

**DEVELOPPEMENT D'UN SCORE PRONOSTIQUE DE SURVIE DANS LE CANCER BRONCHIQUE A PETITES
CELLULES**

Directeur de thèse : Pr Jean Louis PUJOL

JURY

Président : Pr Arnaud BOURDIN

Assesseurs :

Pr Jean Louis PUJOL

Pr William JACOT

Dr Benoit ROCH

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Elodie NEGRE

Le 10 octobre 2019

TITRE

**DEVELOPPEMENT D'UN SCORE PRONOSTIQUE DE SURVIE DANS LE CANCER BRONCHIQUE A PETITES
CELLULES**

Directeur de thèse : Pr Jean Louis PUJOL

JURY

Président : Pr Arnaud BOURDIN

Assesseurs :

Pr Jean Louis PUJOL

Pr William JACOT

Dr Benoit ROCH

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	DUBOIS Jean Bernard	MION Charles
ALRIC Robert	DUMAS Robert	MION Henri
ARNAUD Bernard	DUMAZER Romain	MIRO Luis
ASTRUC Jacques	ECHENNE Bernard	NAVARRO Maurice
AUSSILLOUX Charles	FABRE Serge	NAVRATIL Henri
AVEROUS Michel	FREREBEAU Philippe	OTHONIEL Jacques
AYRAL Guy	GALIFER René Benoît	PAGES Michel
BAILLAT Xavier	GODLEWSKI Guilhem	PEGURET Claude
BALDET Pierre	GRASSET Daniel	PELISSIER Jacques
BALDY-MOULINIER Michel	GROLLEAU-RAOUX Robert	POUGET Régis
BALMES Jean-Louis	GUILHOU Jean-Jacques	PUECH Paul
BALMES Pierre	HERTAULT Jean	PUJOL Henri
BANSARD Nicole	HUMEAU Claude	PUJOL Rémy
BAYLET René	JAFFIOL Claude	RABISCHONG Pierre
BILLIARD Michel	JANBON Charles	RAMUZ Michel
BLARD Jean-Marie	JANBON François	RIEU Daniel
BLAYAC Jean Pierre	JARRY Daniel	RIOUX Jean-Antoine
BLOTMAN Francis	JOYEUX Henri	ROCHFORT Henri
BONNEL François	LAFFARGUE François	ROSSI Michel
BOUDET Charles	LALLEMANT Jean Gabriel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BOURGEOIS Jean-Marie	LAMARQUE Jean-Louis	SAINT AUBERT Bernard
BRUEL Jean Michel	LAPEYRIE Henri	SANCHO-GARNIER Hélène
BUREAU Jean-Paul	LESBROS Daniel	SANY Jacques
BRUNEL Michel	LOPEZ François Michel	SEGNARBIEUX François
CALLIS Albert	LORIOT Jean	SENAC Jean-Paul
CANAUD Bernard	LOUBATIERES Marie Madeleine	SERRE Arlette
CASTELNAU Didier	MAGNAN DE BORNIER	SIMON Lucien
CHAPTAL Paul-André		

CIURANA Albert-Jean

CLOT Jacques

D'ATHIS Françoise

DEMAILLE Jacques

DESCOMPS Bernard

DIMEGLIO Alain

MARY Henri

MATHIEU-DAUDE Pierre

MEYNADIER Jean

MICHEL François-Bernard

MICHEL Henri

THEVENET André

VIDAL Jacques

VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude

BLANC François

BOULENGER Jean-Philippe

BOURREL Gérard

BRINGER Jacques

CLAUSTRES Mireille

DAURES Jean-Pierre

DAUZAT Michel

DEDET Jean-Pierre

ELEDJAM Jean-Jacques

GUERRIER Bernard

JOURDAN Jacques

MARES Pierre

MAURY Michèle

MILLAT Bertrand

MAUDELONDE Thierry

MONNIER Louis

PREFAUT Christian

PUJOL Rémy

SULTAN Charles

TOUCHON Jacques

VOISIN Michel

ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé

BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie

BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale

CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation

COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation

COMBE Bernard - Rhumatologie

COSTA Pierre - Urologie

COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile

COUBES Philippe – Neurochirurgie

COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie

CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie

CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire

DAVY Jean Marc - Cardiologie

DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation

DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales

DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie

DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale

DUFFAU Hugues - Neurochirurgie

DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

ELIAOU Jean François - Immunologie

FABRE Jean Michel - Chirurgie générale

FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie

HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation

JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation

JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence

JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie

CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie

VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

VINCENT Thierry-Immunologie

WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation

DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences

BERNEX Florence - Physiologie

CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé

CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire

DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire

GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques

LAINÉ Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé

LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé

LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques

MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques

MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences

MOUTOT Gilles - Philosophie

PASSERIEUX Emilie - Physiologie

RAMIREZ Jean-Marie - Histologie

TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie

BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique

PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale

TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Tous mes remerciements

A mon jury :

Monsieur le Professeur Bourdin, merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Merci de votre disponibilité et de votre écoute tout au long de ces années d'internat. Merci d'être aussi attentif à notre formation pratique et théorique en tant qu'interne, cela a été très enrichissant de travailler à vos côtés.

Monsieur le Professeur Pujol, merci de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, de me faire confiance pour ce projet et ceux à venir au sein de votre équipe. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci de nous faire partager votre expertise dans votre domaine.

Monsieur le Professeur Jacot, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, en y apportant votre œil extérieur. Nous avons peu travaillé ensemble à l'ICM mais ce fut toujours avec plaisir.

Monsieur le Docteur Roch, Benoit, merci de faire partie de ce jury. Très heureuse d'avoir pu travailler avec toi, merci pour ta disponibilité, pour ta gentillesse, ta discrétion et ton soutien tout au long de mon internat.

Aux statisticiens,

Qui ont participé à ce projet, en particulier **Amandine**, et le **Pr Jean Pierre Daures**, et qui par leur travail, l'ont rendu possible.

A tous les médecins séniors de la pneumologie montpelliéraine :

A **Clément**, pour ta gentillesse, ton écoute et ton soutien, tu as été pour moi un exemple dans ta manière d'exercer la pneumologie et ton attitude envers les patients, et toujours avec le sourire,

A **Jérémy**, pour ta confiance, ta rigueur et tous les articles dans ma boîte mail en réponse à mes questions...

A **Stefan**, pour ton écoute et tes « bougonneries » à la fois, cela a été un plaisir de travailler avec toi mais vraiment tu n'es pas obligé de me rapporter du vin à chaque fois que je présente tes patients en RCP !

A **Paul**, pour ta gentillesse et ta bonne humeur même si j'ai du mal à suivre parfois, tu es toujours plein de bonnes intentions et c'est bien agréable !

A **Anne-Sophie**, la seule représentante féminine de l'équipe de pneumologie actuelle mais on n'aurait pas pu choisir mieux ! On a tellement à apprendre de toi...

A **Romain**, pour ta bonne humeur et tes conseils de grand quand j'étais petite...

A **Jean-Pierre**, merci pour ton calme et ta patience,

A **Svetlana**, merci de ton soutien pendant ces 6 mois en pneumo A, sous la carapace se cache une personne formidable,

A **Xavier Quantin**, merci pour ta gentillesse et ton soutien notamment lors de mon passage à l'ICM

Enfin, **Jonathan, Marine, Margot**, nous nous sommes peu côtoyés mais cela toujours été avec plaisir.

A mes co-internes

Tiana, ma compatriote de la Picardie où on ne s'était jamais parlé ! (bien que j'avais déjà entendu ton rire !), merci pour tout plein de choses, entre autres, nos parties de chabada pendant mon recueil, ces randos où tu marches trop vite, ces restos où l'on mange trop bien mais trop tout court et surtout aux moments à venir !

Anouchka, ma copine des premiers semestres à l'étage, merci pour ta gentillesse, ton soutien et tous ces petits moments où on a refait le monde et où on a bien rigolé ! c'était un plaisir de travailler avec toi !

Agathe, merci pour ton calme et ton efficacité et pour toutes ces phrases que l'on n'attendait pas mais qui sont sorties quand même !

Sandy, ma confrère onco pneumologue de la Martinique ! merci pour toute la sympathie que tu dégages, et vive le zouk !

A la promo d'avant, **Mathilde**, pour ta patience, ton incroyable gentillesse et toutes ces invitations pour nous fédérer tous ! **Anaïs**, pour ton sourire permanent et ta joie de vivre, **Camille**, mon exemple parmi tous, et **Engi**, à ta folie que je viens de découvrir !

A la promo d'après, **Arthur**, mon jumeau à un an près, **Juliette**, pour ta spontanéité et ta fraîcheur, **Maelle**, pour ta discrétion et ta douceur.

Et puis encore après, à **Flora, Marion, Quentin**, et enfin, **Zak, Zélie** et **Laure**, on se connaît encore peu mais bienvenue dans la famille...

Aux équipes para-médicales sans qui on ne ferait rien

A l'équipe de pneumologie B, Flore, Anne-So, Radost, Claire, Romane, Roxane, Yannick, Roselyne et les autres, vous donnez tous une ambiance conviviale et agréable à ce service, on est content de venir y travailler !

A l'équipe de pneumologie A, si chaleureuse à l'instar de Madame Bessière, Mallory, Carole, Annie, caroline...

A l'équipe des soins intensifs, beaucoup remaniée mais toujours soucieuse de bien faire,

A l'équipe de l'HDJ, Aurore, Cyril, Magalie, Laurence, même si je suis peu venue, j'ai apprécié votre dynamisme et votre accueil,

A notre assistante spécialisée en endoscopie **Marina**,

A **Nath, Raphaëlle**, et **Annie**, pour nous rendre la vie administrative si compliquée beaucoup plus facile.

Aux équipes qui m'ont accueillie à l'ICM,

Charlotte, à notre super semestre ensemble, ou comment travailler en chantant (t'aurais été génial en chanteuse ^^),

Marie, merci pour ton écoute et ton soutien pendant ces six mois,

Sarah, ma collègue non oncologue de l'ICM, c'était un réel plaisir d'avoir pu partagé toutes mes impressions avec toi !

A la grande équipe de radiothérapie, Xavier, Alexis et Sylvain, merci pour votre accueil et votre patience face à la novice que j'étais, et mes nombreux co-internes avec qui j'ai beaucoup rigolé, souvent autour d'un café, Marie, Alexis, Stan, Thomas, Antoine et Jérémy.

A l'ensemble de l'équipe de réanimation médicale,

Au sein de laquelle j'ai passé un excellent semestre, aussi drôle qu'instructif, de mes chefs (en particulier **Matthieu**, qui reste toujours un peu pneumologue à mes yeux) à mes co internes (**Marion** et **Juju**, mes deux copines).

A ma famille adorée,

Maman, Papa, merci pour votre soutien pendant toutes ces années où je n'ai jamais manqué de rien, où je n'ai eu à me soucier quasiment que de mes études puisque vous êtes toujours là pour tout le reste ! J'espère vous rendre autant d'amour que vous m'en donnez !

Bruno, mon grand frère qui a toujours le mot pour rire, plein de courage et de ralage (mais bon comme nous tous^^), **Mélanie**, pour t'être toujours autant intéressé à mon parcours, et bien sur **Chloé** qui cette fois pourra vraiment dire que tata est docteur ! En espérant vous revoir tous les trois au soleil parce vraiment c'est une autre qualité de vie !

Et bien sur j'associe mes tontons, mes tatas, mes cousins, toute la grande famille mélangée Negre et ratajczyk, **Michel** qui m'a transmis son amour du voyage à travers les supers séances photos, **Victoria** pour tous les Noëls à Collioure et tous les autres !

A mes amis choisis

Lyly, pas encore 10 ans mais presque que tu me soutiens tous les jours, merci pour ta présence et ton amitié constantes ! On a fait tellement de trucs géniaux ensemble (je ne peux pas citer, il y en a trop), des voyages, des fous rires, des restos, des randos... que ça ne peut que continuer

de plus belle ! Sans doute la meilleure amie que j'ai jamais eue... A très vite pour plein de nouvelles aventures au bout du monde ou juste à côté de chez nous !

A ma fine équipe nîmoise avec qui j'ai partagé tout cet internat, des joies au moments plus difficiles, des randonnées à travers les gués à notre voyage humide, des brunchs aux soirées où je veux jamais venir^^, j'espère avoir changé en bien à vos côtés ! **Elodie**, pour ton honnêteté, et ta gentillesse, **Céline**, pour ta bonne humeur et ta simplicité, **Adeline**, pour tes encouragements sportifs (l'aigoual^^) et ta douceur. On s'apporte toutes quelque chose par nos différences et c'est super !

A la dream team d'Amiens, en plus de lyly, je ne vous oublie pas les filles, **Nacera** (tata plutôt) ma collègue de conf où on a tellement plus rigolé que travaillé, **Marionnette**, qui nous surprendra toujours (de la combi jaune flashy aux révélations fracassantes de fin de soirée) et **Laurette**, avec ta détermination et ton côté aventurier !

Enfin, pardon à ceux que j'oublie, mais le cœur y est...

Sommaire

1. Introduction.....	19
2. Méthodes	23
2.1 Sélection des patients et protocole d'étude	23
2.2 Recueil des données.....	26
2.3 Critère de jugement principal	27
2.4 Analyse statistique	27
3. Résultats	29
3.1 Population	29
3.2 Analyse univariée	32
3.2.1 Estimation de la survie par la méthode de Kaplan-Meier.....	32
3.2.2 Courbes de survie	34
3.3 Analyse multivariée	35
3.3.1 Analyse en population globale	35
3.3.2 Analyses-en sous-groupes : patients de stade IV.....	36
3.3.3 Analyse en sous-groupes : patients de stade non métastatique	37
3.4 Construction du score	37
4. Discussion	42
5. Conclusion	48
6. Bibliographie.....	49
7. Annexes	54
Annexe 1 : 8 ^{ème} TNM selon l'AJCC	54
Annexe 2 : Indice de performance selon l'ECOG.....	55
Annexe 3 : Score de Charlson modifié selon Deyo.....	56
Annexe 4 : Glasgow prognostic score	56

1. Introduction

L'incidence du cancer bronchique à petites cellules (CBPC) est en diminution ces dernières années mais représente toujours 10 à 15 % des cancers bronchiques.¹ Selon les dernières projections d'incidence de l'INCa,² 31 231 nouveaux cas de cancers du poumon ont été diagnostiqués chez l'homme en 2018, dont 3363 CBPC, et 15 132 cas chez la femme dont 1644 CBPC. Le CBPC représente en France 10.8 % des nouveaux cas de cancers du poumon.

Le phénotype neuroendocrine des cancers à petites cellules leur confère un potentiel métastatique élevé et une sensibilité initiale à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Ainsi, dans la majorité des cas, le stade de la maladie au diagnostic est déjà un stade localement avancé ou métastatique (60 à 70 % de cancers métastatiques au diagnostic). Le taux de réponse est d'environ 80 % à la première ligne de traitement qui associe, depuis une trentaine d'années, un sel de platine à l'étoposide.^{3,4} Récemment, un essai de phase III comparant la chimiothérapie avec ou sans atézolizumab chez les patients métastatiques,⁵ a démontré une augmentation de la survie des patients recevant l'association chimiothérapie et immunothérapie, amenant une modification prévisible des recommandations thérapeutiques en première ligne. Une radiothérapie concomitante à la chimiothérapie permet de prolonger la survie globale^{6,7} des patients au stade limité au thorax. Enfin, l'irradiation prophylactique de l'encéphale permet de réduire les rechutes cérébrales et de prolonger la survie des patients en réponse complète ou partielle majeure.⁸

Malgré ce traitement d'induction bien établi, l'évolution naturelle de la maladie est celle d'une rechute précoce, dans les deux années suivant le traitement initial, avec une faible efficacité des traitements de deuxième ligne témoignant de l'acquisition de résistance à la chimiothérapie. La survie globale des stades métastatiques est d'environ 8 à 13 mois et celles des stades localisés 25 à 30 mois dans les études les plus récentes associant la chimiothérapie à une radiothérapie concomitante.⁶ Cependant, on constate dans les séries de longs survivants et même un certain pourcentage de cas de guérison, parfois même alors que le stade initial était métastatique, sans que les données cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques ou moléculaires actuelles ne permettent d'identifier exactement ces facteurs. Ceci justifie l'effort de caractérisation de scores pronostiques.

De plus devant le caractère « récalcitrant » de la tumeur, et la forte mortalité du CBPC, il est intéressant d'avoir des marqueurs pronostiques fiables qui aident à la mise en place d'un plan de traitement adapté à chaque patient, pouvant par exemple encourager à une intensification

thérapeutique dans les cas les plus favorables ou au contraire éviter un fardeau thérapeutique inutilement élevé dans d'autres cas.

Parmi les facteurs pronostiques connus, les deux facteurs les plus robustes sont (i) l'évaluation de l'état général via l'indice de Karnofski ou le performans status (PS) selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), et (ii) le stade de la maladie, classiquement séparé en stade limité au thorax et stade étendu dans le CBPC selon la *Veteran's Administration Lung cancer Group*.⁹ Cependant, la classification du CBPC selon la 8^e TNM de l'AJCC^{10,11} répartissant les différentes atteintes en quatre stades distinctifs, semble progressivement s'imposer car elle permet d'établir des groupes pronostiques plus précis.

L'âge avancé ainsi que le sexe masculin apparaissent également dans les études comme des facteurs pronostiques défavorables en termes de survie globale. Le poids des comorbidités intervient également dans la survie, pouvant être quantifié par le biais de score tel que l'indice de Charlson modifié selon Deyo.¹²

Parmi les autres facteurs pronostiques, le nombre ou la localisation des métastases ont également été étudié. Dans le CBPC, c'est la présence de métastases hépatiques qui semble être le marqueur d'un pronostic défavorable, devant les métastases osseuses et cérébrales.^{13,14}

Au niveau biologique, les facteurs pronostiques décrits sont le taux de lactates déshydrogénases (LDH),^{15,16} corrélé à l'inflammation et la nécrose tumorale et reflétant l'activité tumorale, l'hyponatrémie,^{17,18} qu'elle soit ou non associée syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH, le taux de NSE sérique (*neuron-specific-enolase*),¹⁹⁻²¹ un marqueur classique des tumeurs neuroendocrines ou encore les phosphatases alcalines et les bicarbonates.

Certains critères sont regroupés dans des scores composites à deux variables comme le ratio neutrophiles sur lymphocytes,^{22,23} le GPS (*glasgow prognostic score*),^{24,25} tous deux reflétant le syndrome inflammatoire lié au cancer et attestant d'un pronostic défavorable dans le CBPC et dans les autres cancers solides.

Cependant, l'ensemble de ces études, en se focalisant sur une seule variable, présente l'inconvénient de ne pas appréhender simultanément l'ensemble des marqueurs putatifs et de ce fait de méconnaître la valeur relative des facteurs pronostiques et leurs interactions.

Dans cette démarche et afin d'établir une évaluation pronostique plus précise des patients, l'ensemble de ces paramètres pronostiques connus peuvent être regroupés en score, établis à partir de modèles de régression logistique ou de modèle de survie multivarié (modèle de hasard proportionnel de Cox) permettant d'assembler plusieurs facteurs pronostiques afin d'en faire un outil unique, et facilement utilisable pour les cliniciens. En assemblant de tels paramètres, le score va estimer une probabilité de survenue d'un évènement, comme par exemple le décès ou la récurrence. Il est possible de représenter graphiquement ces scores sous la forme de nomogrammes.^{26,27} Dans d'autres types de cancers (notamment le cancer bronchique non à petites cellules ou des cancers digestifs), des études ont montré que les estimations pronostiques d'un nomogramme donné pouvaient être supérieures à celles des systèmes de stadification usuels²⁸.

L'un des premiers exemples de scores est celui dit de « Manchester »,²⁹ établi dans les années 80, à partir d'une cohorte de 407 patients. Cette analyse a permis de retenir comme facteurs pronostiques indépendants, la natrémie (< 132 mmol/L), le taux de bicarbonates (< 24 mmol/L), l'indice de Karnofsky (< 60 %), le taux de phosphatases alcalines (>165 U/L), le taux de LDH (>450 U/L), et le caractère étendu de la maladie. L'ensemble de ces critères permettait de classer les patients selon trois groupes homogènes en termes de pronostic de survie globale, utilisé comme critères d'éligibilité dans certains essais thérapeutiques. Ce score présente l'avantage d'être construit à partir de données pré-thérapeutiques, facile à obtenir en situation clinique courante, mais fondé uniquement sur l'analyse rétrospective d'une cohorte monocentrique et de taille modeste. De plus, il fut établi en 1987, à une époque où ni la tomographie par émission de positons (TEP) ni l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'encéphale ne faisait partie du bilan initial des patients atteints de CBPC

Un deuxième exemple, semblable au score de Manchester en termes de méthodologie et de limitations, est celui de Maestu et al.³⁰ publié en 1997, à partir de l'analyse rétrospective de 341 patients : celui-ci s'intéressait au performans status, au stade de la maladie, au taux de LDH, au taux d'albumine et au taux de neutrophiles.

Plus récemment, Xie et al.³¹ a publié en 2015 une étude rétrospective avec un échantillon de 938 patients traités à la Mayo Clinic sur une durée de 15 ans. Deux nomogrammes sont dessinés, l'un pour le CBPC limité au thorax (âge, arrêt du tabac, ratio plaquettes sur lymphocytes, radiothérapie thoracique, chirurgie, chimiothérapie, irradiation prophylactique cérébrale) et l'autre pour le stade étendu (âge, ratio neutrophiles sur lymphocytes, indice de

distribution des globules rouges, chimiothérapie, radiothérapie thoracique, PS, présence de métastases cérébrales, nombre de localisations métastastiques).

Sur le continent asiatique, deux modèles pronostiques ont été publiés en 2017, le travail de Pan et al.³² (cohorte de 355 patients sur deux centres retenant comme critères le statut N, statut M, histologie, âge, NSE, CYFRA21, le ratio plaquettes/lymphocytes), et le travail de Xiao et al.³³ (cohorte de 647 patients, monocentrique, retenant comme critères le sexe, le type d'assurance maladie, le type de traitement, stade limité versus étendu). Ces études chinoises posent le problème de l'applicabilité chez nos patients, majoritairement caucasiens avec un système de santé différent.

Un travail de Wang et al.³⁴ paru en 2018 dans le *lancet oncology* a particulièrement retenu notre attention, en établissant un nomogramme à partir des données suivantes : l'âge, le sexe, l'ethnicité, l'index de comorbidités selon Charlson/Deyo, le stade de la maladie selon la 8^e TNM, la latéralité (unilatéral, versus bilatéral, versus médian) de l'atteinte thoracique et le type de traitement reçu. On note que l'indice de performance ne fait pas partie des critères étudiés par les auteurs, probablement en raison de l'absence d'enregistrement de cette variable dans leur base de données. La force de cette étude américaine, malgré son caractère rétrospectif, repose sur la taille de sa cohorte (près de 35 000 patients) de la National Cancer Database. Ce score est par ailleurs disponible via une application internet.

L'objectif de notre étude est donc d'étudier ces différents facteurs pronostiques connus dans notre série de patients traités au centre hospitalier universitaire de Montpellier afin d'établir un score pronostique simple d'utilisation à partir de données démographiques, cliniques et biologiques sur la survie globale de ces patients souffrant d'un carcinome bronchique à petites cellules, tout stade confondu, ayant reçu au moins un cycle d'une chimiothérapie fondée sur l'association d'un sel de platine et de l'étoposide. La création de ce score s'inscrit comme la première étape d'un travail plus complet à la recherche d'un lien entre un génotypage donné et un pronostic.

2. Méthodes

2.1 Sélection des patients et protocole d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au CHU de Montpellier. Les patients inclus étaient des patients ayant un diagnostic de CBPC prouvé de manière histologique ou cytologique, tous stades confondus, et ayant reçu au moins une cure de chimiothérapie basée sur un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) en association à l'étoposide en première ligne de traitement entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2018. La date de début du recueil correspond à la date d'informatisation des données de la pharmacie centralisée, nous permettant de recueillir de façon fiable la liste des patients traités.

Les critères d'exclusion étaient une première ligne de traitement non basée sur un doublet par platine et étoposide, l'absence de confirmation histologique ou une histologie différente d'un CBPC, la réalisation de la première cure dans un autre centre en raison de la difficulté d'obtenir des données biologiques pré-thérapeutiques dans ce contexte.

Pour tous les patients, l'évaluation avant traitement comprenait un examen clinique, une radiographie de thorax, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une imagerie cérébrale par IRM ou scanner, et de manière quasi systématique un TEP scanner (sauf pour les patients avec des évidences de métastases sur les documents tomodensitométriques) à partir de 2005 pour une stadification plus précise. Le bilan biologique pré-thérapeutique comprenait une numération formule sanguine, un bilan rénal (avec la clairance de la créatinine estimée par MDRD), un bilan hépatique (transaminases, bilirubine, gamma-glutamyl transférase, phosphatases alcalines, LDH, temps de prothrombine et albumine), la calcémie, la phosphorémie, la natrémie et la NSE.

Les protocoles thérapeutiques utilisés en première ligne dans le service suivent les recommandations nationales et internationales et se composent comme suit : étoposide (80-120 mg/m², à J1, J2, J3) et cisplatine (80-100 mg/m² à J2) ou carboplatine AUC 5, formule de Calvert. Le troisième protocole utilisé est le PCDE : étoposide et cisplatine aux mêmes doses que dans la bithérapie, cyclophosphamide 300 mg/m² à J1, J2, J3, et épirubicine 30 mg/m², à J1.³⁵ Les cycles étaient répétés toutes les trois semaines, avec un total de 4 à 6 cures. Les critères de choix portaient sur le PS, la perte de poids et le score de Charlson à l'inclusion tels que les patients présentant un PS 0-1, une perte de poids de < 5% et un score de Charlson < 3

étaient éligible au protocole PCDE. (Figure 1) En cas de neutropénie avec polynucléaire neutrophiles < 1,5 G/L ou de thrombopénie < 100 G/L, la cure était décalée d'une semaine.

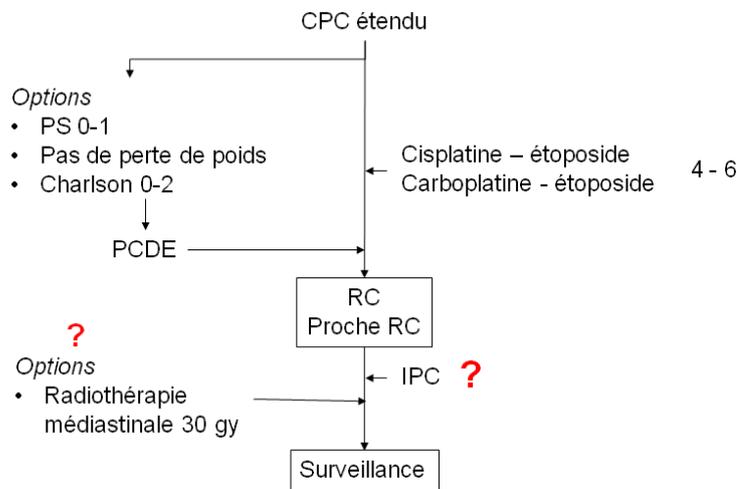


Figure 1. Algorithme décisionnel pour la 1^{ère} ligne de traitement du carcinome bronchique à petites cellules étendu. (CPC : carcinome à petites cellules ; PS : performans status ; RC ; réponse complète, IPC : irradiation cérébrale prophylactique)

En cas de stade non métastatique (figure 2), une radiothérapie thoracique était proposée de manière concomitante à la chimiothérapie, débutée au plus tard au moment du 3^{ème} cycle. En cas de protocole intensifié par PCDE, la quadrithérapie était remplacée par bithérapie à partir de l'introduction de la radiothérapie. Le schéma thérapeutique d'irradiation comportait 60 à 66 Gy en 30 à 33 fractions de 2 Gy avec un étalement de 5 à 6 semaines sur le volume tumoral initial.^{6,7} Dans les stades étendus, une radiothérapie médiastinale de consolidation pouvait être proposée en cas de réponse complète après la fin du traitement d'induction à partir de 2014.³⁶ Celle-ci consistait en une irradiation de 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, avec un étalement de 2 semaines.

Pour clôturer la séquence thérapeutique, une irradiation prophylactique cérébrale était proposée aux patients répondeurs dans les stades limités au thorax, et dans les stades étendus même sans métastases cérébrales au diagnostic.⁸ Celle-ci consistait en une irradiation de 25 Gy en 10 fractions de 2,5 Gy, avec un étalement de 2 semaines sur la totalité de l'encéphale.

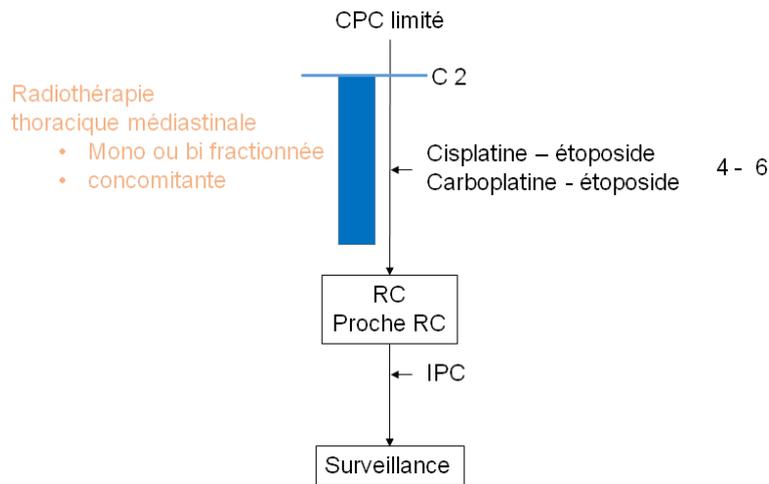


Figure 2. Algorithme décisionnel pour la 1^{ère} ligne de traitement du carcinome bronchique à petites cellules limité au thorax.

(CPC: carcinome à petites cellules; C2: 2^{ème} Cure ; RC; réponse complète, IPC: irradiation cérébrale prophylactique)

En deuxième ligne (figure 3), l'AMM du topotécan, seul médicament approuvé, a été appliqué : cet analogue de la comptothécine a été délivré aux patients en progression pour lesquels la réinduction de doublet carboplatine – étoposide n'était pas appropriée, à savoir les rechutes survenant avant le 90^{ème} jour suivant la première ligne de chimiothérapie. Cette prescription tenait compte de l'indice de performance ECOG et des toxicités observées lors de la première ligne. A partir de 2015 certains patients ont été inclus des études évaluant l'immunothérapie en maintenance ou en deuxième ligne^{37,38} ; aucun n'a reçu d'immunothérapie en première ligne.

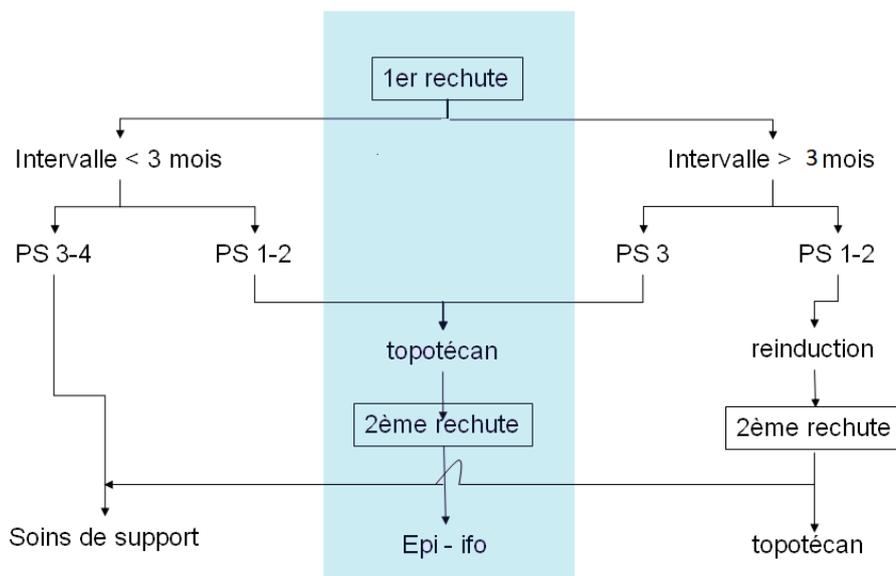


Figure 3. Algorithme décisionnel pour la 2^{ème} ligne de traitement. (PS : performans status, Epi-Ifo : épirubicine-ifosfamide)

2.2 Recueil des données

Les données cliniques recueillies incluaient des données démographiques, des données cliniques, des données biologiques au moment du diagnostic et des données de suivi pour l'établissement des données de survie.

Les données démographiques recensaient l'âge au diagnostic, et le sexe. Au niveau clinique, les données recueillies comportaient le stade (selon l'AJCC 8^e édition) (annexe 1), la présence ou non de métastases hépatiques, le statut tabagique (les patients étaient considérés comme sevré du tabagisme s'ils avaient interrompu leur consommation un an ou plus avant le diagnostic), l'indice de masse corporelle, l'indice performans status selon la classification de l'ECOG (annexe 2), le Charlson score modifié selon Deyo (annexe 3), la latéralité de l'atteinte thoracique.

Les critères biologiques recueillis étaient le taux d'albumine, la NSE, le ratio neutrophiles/lymphocytes (nombre de neutrophiles en valeur absolue divisé par le nombre de lymphocytes en valeur absolue), la natrémie, le taux de LDH, le taux de phosphatases alcalines (PAL), le taux de bicarbonates, la *C-reactive-protein* (CRP). Toutes les valeurs correspondaient aux valeurs pré thérapeutiques. Pour ces variables, les normes ont été considérées comme celles admises par le laboratoire : natrémie ≥ 135 mmol/L, bicarbonates ≥ 22 mmol/L, albumine ≥ 35 g/L, CRP < 10 mg/L, LDH < 220 UI/L, PAL < 130 UI/L, NSE $< 12,5$ ng/mL. Pour le ratio neutrophiles sur lymphocytes, la valeur ≥ 4 a été considérée selon les études précédentes. Le GPS (annexe 4) a été calculé pour les patients chez qui les données étaient disponibles.

Les données thérapeutiques suivantes ont également été recueillies : nombre de lignes thérapeutiques et nature, réalisation ou non d'une radiothérapie médiastinale, réalisation ou non d'une irradiation prophylactique cérébrale (IPC).

Concernant le suivi des patients, étaient recueillies les dates suivantes : la date de diagnostic (correspondant à la date du résultat d'anatomo-pathologie), la date de la première progression (correspondant à la date de l'évaluation scannographique attestant de la progression, ou du décès si celui-ci est survenu avant l'évaluation) et la date de décès. La date de point pour le recueil des données était le 1^{er} avril 2019.

2.3 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal pour l'établissement du score était la survie globale, calculée de la date du diagnostic jusqu'à la date de décès toute cause confondue. Les critères de jugement secondaire étaient l'application du score sur les sous groupes stade IV versus stade non IV, et la survie par sous groupes en fonction de l'année de diagnostic.

2.4 Analyse statistique

Pour l'analyse descriptive de notre population, les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne +/- écart type et de médiane, interquartiles 25-75 et étendue ; les variables qualitatives sont présentées par la taille et le pourcentage (n, %).

L'analyse de survie a été réalisée comme suit : La date de clôture a été définie comme la date à laquelle nous avons les dernières informations concernant le patient en question (décès ou date des dernières nouvelles). A cette date, le patient a été considéré soit décédé soit censuré (c'est-à-dire en vie à la fin de la période de recueil). Les patients perdus de vue antérieurement à la date de point (1^{er} avril 2019) ont été considérée comme décédés à la date de dernière nouvelle (analyse pénalisante). Cette analyse considérant en l'occurrence, la censure comme informative, évite le biais d'une surestimation de la survie.

Les variables thérapeutiques dont la décision était déterminée sur les variables cliniques, biologiques et de stadification initiales, ont été testés dans le modèle. Cela concerne la décision d'une radiothérapie thoracique ou non, et le choix entre deux protocoles de chimiothérapies : doublet platine étoposide ou quadrithérapie de type PCDE. La variable IPC n'a pas été testée dans le modèle car à la différence de la variable ligne 1 ou de la radiothérapie thoracique qui sont prévues au départ, l'IPC ne peut être décidée avant la fin de la totalité de programme de traitement. Elle est réservée aux patients en réponse complète ou en réponse partielle de bonne qualité, et pendant longtemps, uniquement à un stade non métastatique. Cela sélectionne de facto les patients de bon pronostic. De plus, sa place, en fin de programme d'induction, donne aux patients qui l'on reçue une garantie de temps (biais d'immortalité).

Les courbes de survie ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier.³⁹ La survie selon les groupes définis par les différents états des variables a été comparée en utilisant un test de log-rank. L'hypothèse des hasards proportionnels pour chaque variable a été testée graphiquement (fonction LOG (-LOG (S(t))) puis avec un modèle de Cox temps dépendant. Les variables liées à un pronostic défavorable avec un $p < 0.15$ et respectant l'hypothèse des hasards proportionnels ont été inclus dans l'analyse multivariée selon un modèle de Cox⁴⁰. La sélection des variables a été effectuée par régression selon trois méthodes de sélection : pas à pas, backward et forward, pour éviter les redondances. Les variables avec un risque alpha $< 5 \%$ ont été sélectionnées pour le modèle final.

Afin de vérifier qu'il n'y a pas d'effet période, la population a été scindée en quatre période égale de 4 ans et les survies de chaque sous groupe ainsi définies ont été comparées.

Les variables retenues dans le modèle de Cox ont été incorporées dans un score. Chaque variable était affectée dans ce score d'une pondération proportionnelle au coefficient β . Une approximation de la pondération a été appliquée afin que le score soit facile à calculer cliniquement au lit du patient. Le score a été ensuite testé dans base de données et la courbe de survie du sous groupe de patients défini par une valeur donnée du score a été comparée à la survie des patients présentant un score de référence (score = 0). Différents regroupements des valeurs individuelles du score ont été testés et le test C de Harrell a été utilisé pour évaluer le modèle donnant la meilleure capacité prédictive de la survie.

3. Résultats

3.1 Population

Entre date de début et date de fin, 498 patients ont été pris en charge et traités par l'association sel de platine – étoposide et 401 patients ont été inclus dans l'analyse finale. La principale raison de l'exclusion des patients a été une histologie différente d'un carcinome à petites cellules pour 64 d'entre eux. Il s'agissait en majorité de carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules et de tumeurs carcinoïdes. Dix huit patients avaient des données manquantes sur la totalité des variables biologiques et ont par conséquent été exclus. Enfin sept patients avaient reçu un autre traitement de première, platine-pemetrexed pour la plupart d'entre eux dans le cadre d'un essai clinique. (Figure 4). Sept patients (1,7%) étaient perdus de vue et ont fait l'objet d'une analyse de survie pénalisante (cf méthodes).

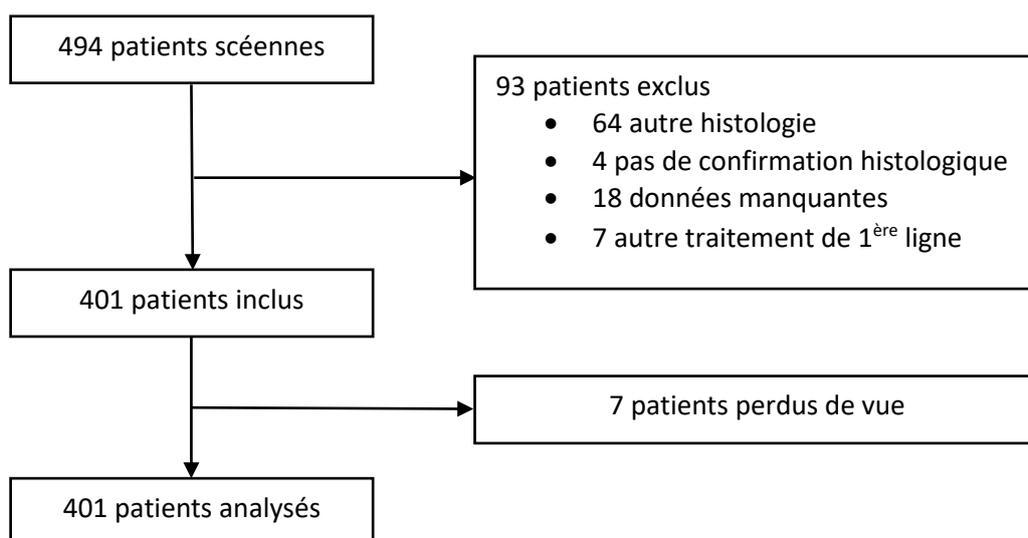


Figure 4. Diagramme de flux.

L'analyse descriptive de la population est présentée dans le tableau 1 (variables quantitatives) et le tableau 2 (variables qualitatives). La cohorte se compose de 401 patients, 286 hommes et 115 femmes, d'âge moyen 64,3 ans. La médiane de survie sans progression était de 7.6 mois, et la médiane de survie globale 11.6 mois tous stades confondus. Les deux tiers des patients présentaient un PS à 0 ou 1 (n = 266, 66,3 %). La quasi-totalité des patients était des fumeurs actifs ou sevrés. Le stade était métastatique au diagnostic pour 264 patients (65.8 %), dont 121 (30.2 %) avaient des métastases hépatiques. 21 patients (5,2 %) avaient une histologie mixte

dont la majorité était une composante neuroendocrine à grandes cellules (n = 11) suivi par une composante épidermoïde (n = 6).

Tous les patients ont bénéficié d'une première ligne de traitement basée sur un sel de platine et étoposide, 123 (30,7 %) ont reçu carboplatine-étoposide, 167 (41,6 %) ont reçu cisplatine et étoposide et 111 (27,7 %) ont reçu un quadruplé par PCDE au moins pour la première cure de traitement. La radiothérapie thoracique concernait 119 patients (29,7 %) et l'irradiation prophylactique cérébrale a été réalisée chez 168 patients (42,0 %). 209 patients (51,8 %) ont pu bénéficier d'une 2^e ligne thérapeutique. A noter que 17 patients (4,2 %) ont bénéficié d'une chirurgie curative en raison d'un stade jugé suffisamment localisé.

Concernant les critères biologiques, la NSE était anormalement élevée chez 334 patients sur les 360 données disponibles (92.8 %) et les LDH étaient également élevées chez 303 patients (79.9%). 93 patients avaient une hyponatrémie (23.5 %). Le GPS n'a pu être calculé que pour 245 patients, 110 patients (45,1 %) avaient un score à 0, 98 patients un score à 1 (40,2), et 36 un score à 2 (14,8 %).

Variable	n	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Q25 -Q75	Etendue
Age	401	64,3	9,4	64,4	58,3-71,0	27,1-87,8
SSP	401	16,0	27,8	7,6	5,2-11,4	0,4-199,9
SG	401	21,2	28,6	11,6	7,0-21,8	0,4-199,9
IMC	387	24,6	4,5	24,3	21,5-27,5	14,0-39,6
RNL	396	5,3	4,8	3,9	2,7-6,1	0,3-53,2
PAL	394	120,7	121,3	83,0	63,0-116,0	25,0-1084,0
LDH	379	563,8	725,5	347,0	246,0-594,0	62,0-7622,0
Sodium	396	136,6	6,1	138,0	135,0-140,0	109,0-149,0
Bicarbonates	394	26,2	3,4	26,0	24,0-28,0	7,0-44,0
NSE	361	134,9	263,5	49,7	22,8-130,1	3,7-2996,0
Albumine	393	39,6	4,8	40,0	37,0-43,0	24,0-51,0
CRP	247	33,5	50,5	11,1	3,9-45,8	0,3-328,5

Tableau 1. Variables quantitatives.

(SSP : survie sans progression, SG : survie globale, IMC : indice de masse corporelle, RNL : ratio neutrophiles sur lymphocytes, PAL : phosphatases alcalines, LDH : lactates deshydrogénases, NSE : neuron specific enolase, CRP : C reactive protein)

Variable	Modalité	n	%
Année de diagnostic	2000-2004	73	18,2
	2005-2009	93	23,2
	2010-2014	130	32,4
	2015-2019	105	26,2
	Total	401	100
Première ligne de traitement	PEVEP	111	27,7
	Carboplatine/Etoposide	167	41,6
	Cisplatine/Etoposide	123	30,7
	Total	401	100
Deuxième ligne de traitement	Non	187	47,2
	Oui	209	51,8
	Total	396	100
Radiothérapie médiastinale	Non	282	70,3
	Oui	119	29,7
	Total	401	100
Chirurgie	Non	384	95,8
	Oui	17	4,2
	Total	401	100
IPC	Non	232	58
	Oui	168	42
	Total	400	100
Sexe	Homme	286	71,3
	Femme	115	28,7
	Total	401	100
IMC	Poids insuffisant	29	7,5
	Poids normal	188	48,6
	Surpoids	124	32
	Obésité	46	11,9
	Total	387	100
PS	0-1	266	66,3
	≥2	135	33,7
	Total	401	100
Stade	IA	4	1
	IB	1	0,3
	IIA	1	0,3
	IIB	12	3
	IIIA	32	8
	IIIB	54	13,5
	IIIC	33	8,2
	IVA	50	12,5
	IVB	214	53,4
	Total	401	100
Histologie mixte	Non	380	94,8
	Oui	21	5,2
	Total	401	100
Score de Charlson	0-1	234	59,1
	≥ 2	162	40,9
	Total	396	100
Latéralité	Bilatéral	146	36,6
	Tumeur médiane/ T inconnu	28	7
	Unilatéral	225	56,4
	Total	399	100

Métastases hépatiques	Non	280	69,8
	Oui	121	30,2
	Total	401	100
Statut tabagique	Actif	216	59,2
	Sevré	145	39,7
	Jamais	4	1,1
	Total	365	100
RNL	< 4	202	51
	≥ 4	194	49
	Total	396	100
PAL (UI/L)	< 130	312	79,2
	≥ 130	82	20,8
	Total	394	100
LDH (UI/L)	< 220	76	20,1
	≥ 220	303	79,9
	Total	379	100
NSE (ng/mL)	< 12.5	26	7,2
	≥ 12.5	335	92,8
	Total	361	100
Sodium (mmol/L)	< 135	93	23,5
	≥ 135	303	76,5
	Total	396	100
Bicarbonates (mmol/L)	< 22	21	5,3
	≥ 22	373	94,7
	Total	394	100
Albumine (g/L)	< 35	55	14,0
	≥ 35	338	86,0
	Total	393	100
CRP (mg/L)	≤ 10	116	47,0
	> 10	131	53,0
	Total	247	100
GPS	0	112	45,7
	1	97	39,6
	2	36	14,7
	Total	245	100

Tableau 2. Variables qualitatives.

(IPC : irradiation prophylactique cérébrale, IMC : indice de masse corporelle, PS : performans status, RNL : ratio neutrophiles sur lymphocytes, PAL : phosphatases alcalines, LDH : lactates deshydrogénases, NSE : neuron specific enolase, CRP : C reactive protein, GPS : glasgow prognostic score)

3.2 Analyse univariée

3.2.1 Estimation de la survie par la méthode de Kaplan-Meier

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le tableau 3. Les variables qui apparaissent de pronostic favorable de manière significative sont l'âge < 70 ans, le stade non métastatique, un PS 0 ou 1, l'absence de métastases hépatiques, le caractère unilatéral, un traitement intensifié par quadrithérapie, la radiothérapie médiastinale, l'irradiation

prophylactique cérébrale et la chirurgie. La variable histologie mixte n'influence pas le pronostic dans notre étude mais ne concerne qu'une minorité de patients. Les variables biologiques apparaissent également significatives en regard du pronostic à l'exception des bicarbonates. On retrouve également une significativité du GPS.

Une analyse de survie a également été réalisée en fonction de l'année de diagnostic, étant donné l'étendu de notre période de recueil (16 ans), ne retrouvant pas de différence significative entre les groupes ; la médiane était de 14,5 mois [IC 95 % 11,2-17,4] lorsque le diagnostic date de 2000 à 2004 ; 13,8 mois [IC 95 % 10,0-17,8] pour un diagnostic entre 2005 et 2009 ; 11,5 mois [IC 95 % 9,6-13,5] entre 2010 et 2014 et 10,8 mois [IC 95 % 8,4-13,9] entre 2015 et 2019 ; $p = 0,13$.

Variable	Modalité	n	Médiane	IC 95 %	p-value
Année de diagnostic	2000-2004	73	14,5	11,2-17,4	0,13
	2005-2009	93	13,8	10,0-17,8	
	2010-2014	130	11,5	9,6-13,5	
	2015-2019	105	10,8	8,4-13,9	
Age	< 70 ans	284	13,2	11,6-15,6	0,02
	≥ 70 ans	117	10,9	8,8-11,7	
Première ligne de traitement	Quadrithérapie	111	17,4	14,4-23,0	<0,0001
	Bithérapie	290	10,9	9,6-12,3	
Radiothérapie médiastinale	Non	282	9,3	8,4-10,4	<0,0001
	Oui	119	23,4	18,9-28,6	
Chirurgie	Non	384	11,7	10,3-13,2	0,0002
	Oui	17	49,3	16,4-NE	
IPC	Non	232	8,4	7,5-9,6	<0,0001
	Oui	168	20,4	17,8-25,0	
Sexe	Homme	286	12,5	10,1-14,5	0,81
	Femme	115	12,3	10,8-14,2	
PS	0-1	266	16,0	14,1-18,1	<0,0001
	≥ 2	135	7,9	6,7-9,3	
Stade	Autres	137	24,1	19,0-30,1	<0,0001
	IV	264	9,2	8,4-10,1	
Histologie mixte	Non	280	11,8	10,8-13,9	0,58
	Oui	21	16,7	6,8-25,4	
Charlson score	0-1	234	13,2	11,2-15,2	0,2
	≥ 2	162	11,1	9,3-12,9	
Latéralité	Bilatéral	146	10,1	8,8-11,8	0,0010
	Tumeur médiane ou T inconnu	28	11,4	6,7-20,5	
	Unilatéral	225	14,4	11,8-17,1	
IMC	Poids insuffisant	29	7,8	6,3-14,5	0,4317
	Poids normal	188	11,7	10,1-14,8	
	Surpoids	124	13,9	10,8-16,3	
	Obésité	46	14,1	9,2-17,8	

Métastases hépatiques	Non	280	16,1	14,1-17,9	<0,0001
	Oui	121	8,0	7,1-8,8	
RNL	< 4	202	15,6	12,8-18,3	<0,0001
	≥ 4	194	10,1	9,2-11,8	
PAL (UI/L)	< 130	312	14,4	12,5-16,3	<0,0001
	≥ 130	82	7,9	6,6-9,3	
LDH (UI/L)	< 220	76	17,7	13,5-22,0	0,0023
	≥ 220	303	11,6	10,0-13,0	
NSE (ng/mL)	< 12,5	26	24,9	14,1-49,3	0,0033
	≥ 12,5	335	11,7	10,3-13,5	
Sodium (mmol/L)	< 135	93	9,5	7,7-11,6	0,012
	≥ 135	303	13,5	11,6-15,7	
Bicarbonates (mmol/L)	< 20	21	14,2	7,8-28,6	0,24
	≥ 20	373	12,3	10,8-13,9	
Albumine (g/L)	< 35	55	8,0	6,8-9,9	<0,0001
	≥ 35	338	13,8	11,8-15,6	
CRP (mg/L)	≤ 10	116	14,7	11,6-17,6	0,0001
	> 10	131	8,8	8,0-10,5	
GPS	0	112	15,9	11,8-17,7	<0,0001
	1	97	10,5	8,6-13,5	
	2	36	7,3	5,8-8,4	

Tableau 3. Résultats de l'analyse univariée.

(IPC : irradiation prophylactique cérébrale, IMC : indice de masse corporelle, PS : performans status, RNL : ratio neutrophiles sur lymphocytes, PAL : phosphatases alcalines, LDH : lactates deshydrogénases, NSE : neuron specific enolase, CRP : C reactive protein, GPS : glasgow prognostic score)

3.2.2 Courbes de survie

Les patients présentant un stade métastatique, ou atteints de métastases hépatiques, les patients affectés d'un PS selon l'ECOG > 1, et les patients qui présentaient un ratio neutrophiles sur lymphocytes ≥ 4, avaient une survie globale significativement plus courte que les patients présentant les caractéristiques opposées de chacune de ces variables (Figure 5).

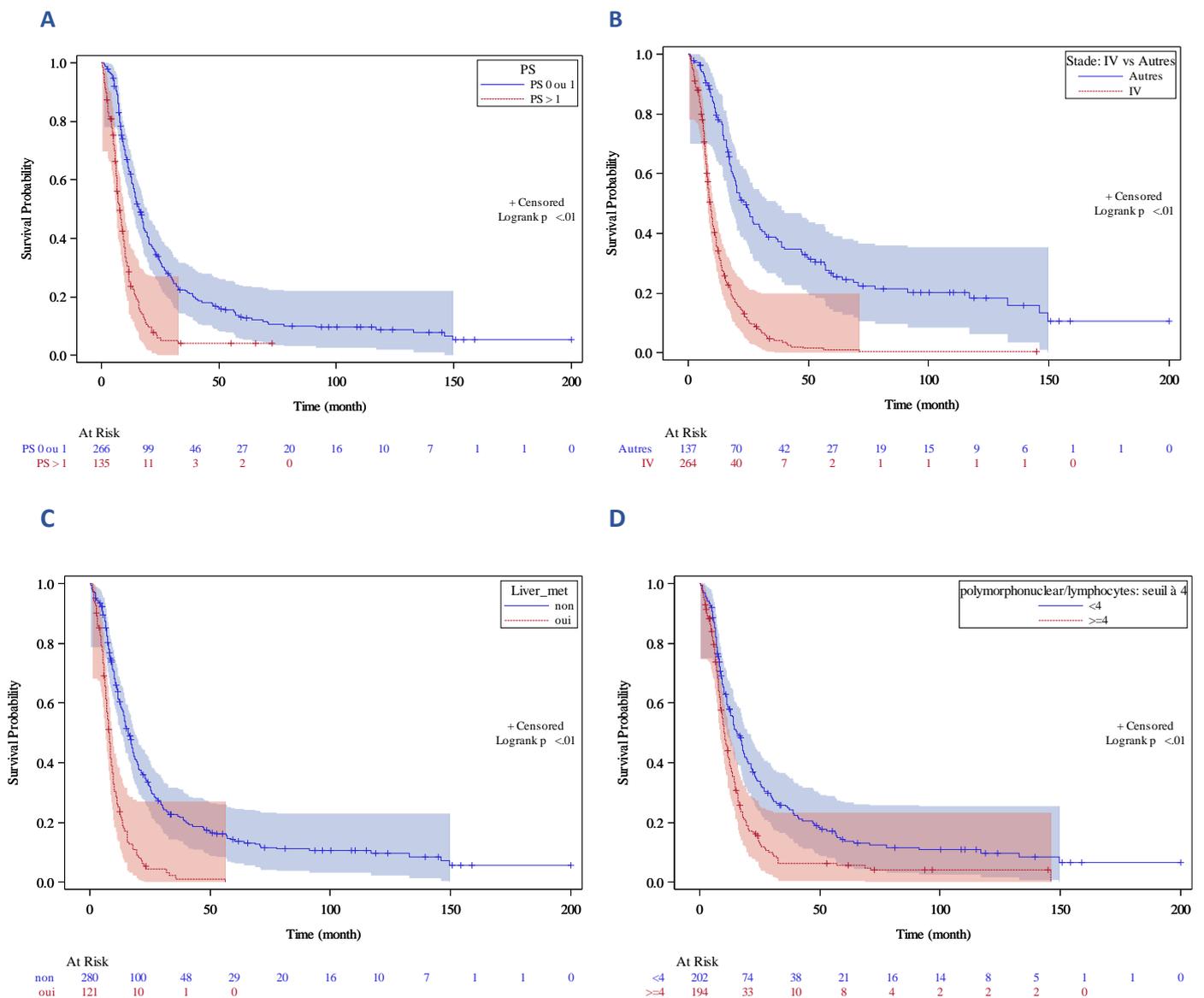


Figure 5. Courbes de survie. A. Survie globale en fonction du PS, 0-1 versus > 1. B. Survie globale en fonction du stade, IV versus non IV. C. Survie globale en fonction de la présence ou non de métastases hépatiques. D. Survie globale en fonction du ratio neutrophiles sur lymphocytes, < 4 versus ≥4.

3.3 Analyse multivariée

Les variables CRP et score de Glasgow n'ont pas été utilisées pour la modélisation multivariée car elles ont trop de données manquantes (respectivement 154 et 156).

3.3.1 Analyse en population globale

Les variables sélectionnées par le modèle de Cox selon les trois méthodes de sélection « pas à pas », « backward » et « forward » sont le PS 0-1 versus 2 ou plus, le stade IV versus non IV, la

présence ou non de métastases hépatiques et le ratio neutrophiles sur lymphocytes ≥ 4 versus < 4 . Les rapports de risque [intervalle de confiance à 95% (IC 95%)] pour ces quatre variables sont respectivement de 2,27 [1,79 – 2,87] ; 2,52 [1,91 – 3,33] ; 1,66 [1,29 – 2,15] et 1,39 [1,11 – 1,92]. Ces résultats sont présentés dans le tableau 4. Le test de concordance de Harrell pour ces variables est de 0,71 +/- 0,01.

Paramètre	Modalité	Rapport de risque	Intervalle de confiance à 95 %	p-value
PS	≥ 2 versus 0-1	2,27	1,79 - 2,87	$< 0,0001$
Stade	IV versus non IV	2,52	1,91 - 3,33	$< 0,0001$
Métastases hépatiques	Oui versus non	1,66	1,29 - 2,15	0,0035
RNL	≥ 4 versus < 4	1,39	1,11 - 1,92	$< 0,0001$

Tableau 4. Analyse multivariée pour la population globale.
(PS : performans status ; RNL : ratio neutrophiles sur lymphocytes)

3.3.2 Analyses-en sous-groupes : patients de stade IV

Les facteurs pronostiques identifiés dans le modèle ci-dessus, étaient également des déterminants significatifs lorsque l'analyse était restreinte aux patients de stade IV. Il s'agit du PS 0-1 versus 2 ou plus, de la présence ou non de métastases hépatiques et du ratio neutrophiles sur lymphocytes < 4 versus ≥ 4 . Les rapports de risque [IC 95%] pour ces trois variables sont respectivement de 2,39 [1,81 – 3,13] ; 1,65 [1,27 – 2,13] et 0,74 [0,57 – 0,95]. Ces résultats sont présentés dans le tableau 5. Le test de concordance de Harrell pour ces variables est de 0,65 +/- 0,02.

Paramètre	Modalité	Rapport de risque	Intervalle de confiance à 95 %	p-value
PS	≥ 2 versus 0-1	2,39	1,81 - 3,13	$< 0,0001$
Métastases hépatiques	Oui versus non	1,65	1,27 - 2,13	0,0002
RNL	< 4 versus ≥ 4	0,74	0,57 – 0,95	0,0198

Tableau 5. Analyse multivariée pour les patients de stade IV.
(PS : performans status ; RNL : ratio neutrophiles sur lymphocytes).

3.3.3 Analyse en sous-groupes : patients de stade non métastatique

Les facteurs pronostiques identifiés dans le modèle principal, étaient également des déterminants significatifs lorsque l'analyse était restreinte aux patients atteints de stade non-métastatiques (non stade IV), en excluant la variable « stade » et la variable « métastases hépatiques ». Il s'agit du PS 0-1 versus 2 ou plus, et du ratio neutrophiles sur lymphocytes ≥ 4 versus <4 . Les rapports de risques [IC 95%] pour ces deux variables sont respectivement de 1,76 [1,05 – 2,94] et 1,61 [1,06 – 2,45]. Ces résultats sont présentés dans le tableau 6. Le test de concordance de Harrell pour ces variables est de 0,59 +/- 0,03.

Paramètre	Modalité	Rapport de risque	Intervalle de confiance à 95 %	p-value
PS	≥ 2 versus 0-1	1,76	1,05 – 2,94	0,0326
RNL	≥ 4 versus < 4	1,61	1,06 – 2,45	0,0245

Tableau 6. Analyse multivariée dans le sous-groupe patients non métastatiques.
(PS : performans status ; RNL : ratio neutrophiles sur lymphocytes).

3.4 Construction du score

Les quatre variables significatives en analyse multivariée, c'est-à-dire, le PS, le stade, les métastases hépatiques et le ratio neutrophiles sur lymphocytes ont été utilisées pour la construction du score avec une pondération attribuée approchant proportionnellement le risque β . (Tableau 7). Ainsi les patients avec d'un PS ECOG > 1 ont été affectés de la valeur 1, les patients avec un stade métastatique ont été affectés d'une valeur 1, ceux qui avaient des métastases hépatiques, d'une valeur 0,5, et ceux qui présentaient un rapport neutrophiles sur lymphocytes ≥ 4 d'une valeur 0,5. Le score par patient était la somme de ces valeurs et pouvait donc prendre l'une des sept valeurs de score : 0 ; 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 et 3.

Variable	β modèle de Cox	Coefficient simplifié
PS	0,82	1
Stade	0,92	1
Métastases hépatiques	0,51	0,5
NLR	0,33	0,5

Tableau 7. Attribution d'un coefficient simplifié à chaque variable en fonction du coefficient β du modèle de Cox. (PS : performans status ; NLR : ratio neutrophiles sur lymphocytes).

La survie globale de chacun des sous-groupes de patients ainsi définis est présentée dans la figure 6 et le tableau 8. La médiane de survie [IC 95%] dans chacun des groupes de score 0 ; 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 et 3 est respectivement de 37,5 mois [23,1-52,9], de 20,1 mois [16,0-25,5], 17,6 mois [13,0-21,2], 11,3 mois [8,6-13,8], 8,8 mois [7,8-10,1], 7,3 mois [6,2-9,3] et 5,7 mois [3,2-7,1]. En prenant le groupe de patients affectés du score = 0 comme référence, chacun des groupes avait une survie globale significativement différente de groupe affecté du score = n – 0,5 à l'exception du score = 0,5 qui ne différait pas significativement du groupe score = 0 ($p = 0,075$). Tableau 9. Le test de concordance de Harrell est estimé à 0,71 +/- 0,01 une valeur proche de la valeur observée dans le modèle principal.

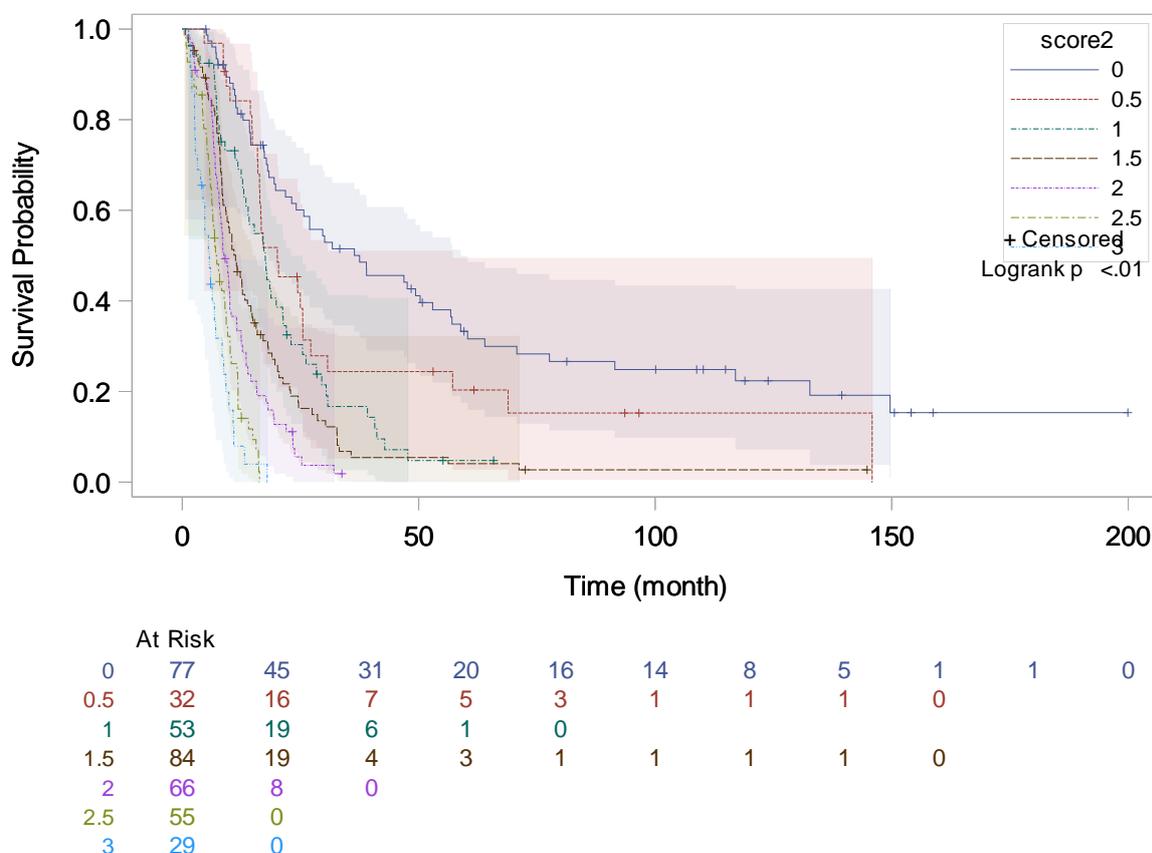


Figure 6. Probabilité de survie selon l'estimateur de Kaplan-Meier en fonction du score établi.

Temps	Score 0	Score 0,5	Score 1	Score 1,5	Score 2	Score 2,5	Score 3
6 mois	0,97	0,97	0,92	0,84	0,85	0,65	0,44
1 an	0,81	0,84	0,69	0,46	0,33	0,16	0,08
2 ans	0,62	0,45	0,30	0,19	0,06	.	.
3 ans	0,52	0,24	0,17	0,05	.	.	.
4 ans	0,43	0,24	0,05	0,05	.	.	.
5 ans	0,33	0,20	0,05	0,04	.	.	.

Tableau 8. Probabilité de survie selon l'estimateur de Kaplan Meier en fonction du score établi et en fonction du temps.

Score	Rapport de risque	IC 95 %	p-value
0	1	.	.
0,5	1,53	0,96-2,46	0,0750
1	2,41	1,61-3,62	<0,0001
1,5	3,36	2,34-4,83	<0,0001
2	5,31	3,58-7,88	<0,0001
2,5	9,22	6,01-14,13	<0,0001
3	13,65	8,26-22,56	<0,0001

Tableau 9. Analyse des valeurs estimées pour chaque score selon le modèle de Cox (IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %)

La catégorisation en sept groupes pronostiques rend la réalisation du score assez complexe. De plus, les patients regroupés au sein des scores « 0 » et « 0,5 » ne sont pas statistiquement différents. Nous avons donc choisi de regrouper certains groupes avec un pronostic proche afin d'établir un score simplifié (tableau 10) :

Score primaire	Score simplifié
0 ou 0,5	1
1 ou 1,5 ou 2	2
2,5 ou 3	3

Tableau 10. Création du score simplifié à partir du score primaire

En tenant compte de ces regroupements, les patients de la catégorie 1 ont une médiane de survie [IC 95%] de 26.9 mois [20,1-38,9], ceux de la catégorie 2 une médiane de survie de 11,5 mois [9.8-13], ceux de la catégorie 3, 6,8 mois [5,8-8,3]. Les résultats d'analyse de survie sont présentés dans la figure 7 et le tableau 11. Chaque catégorie présentait une évolution statistiquement différente. La survie globale à 1 an était respectivement de 82 %, 48% et 13 %.

(Tableau 12). Le test de concordance de Harrell pour ce score simplifié était de 0,68 +/- 0,01. La proportionnalité des risques instantanés était vérifiée (figure 8).

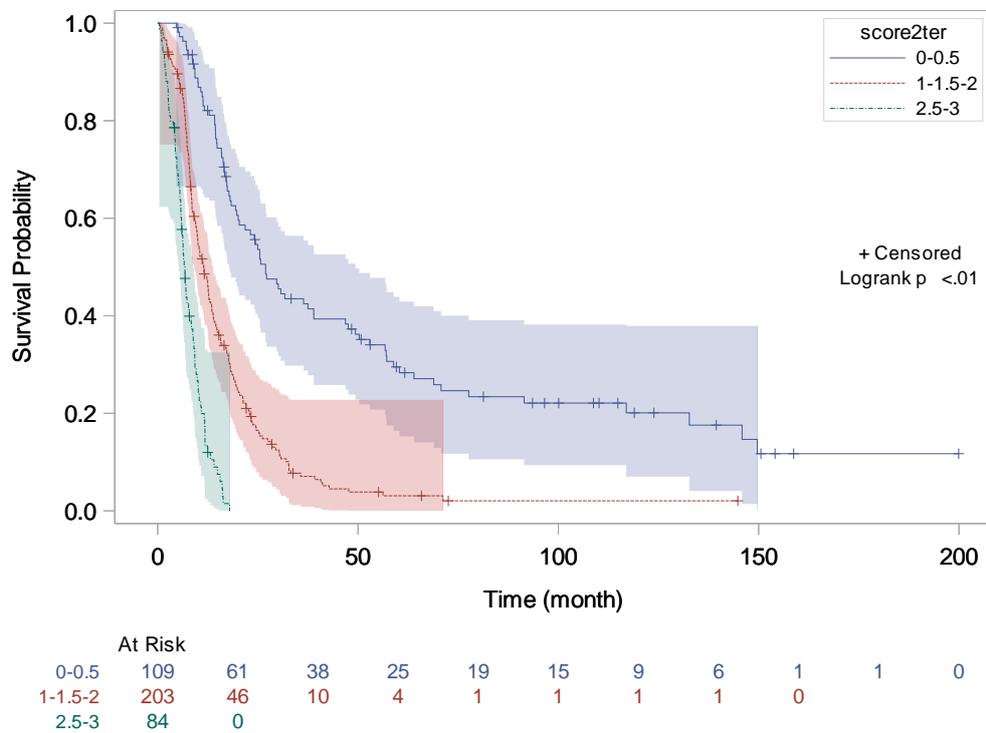


Figure 7. Probabilité de survie selon l'estimateur de Kaplan-Meier en fonction du score simplifié.

Temps	Score 1	Score 2	Score 3
6 mois	0,97	0,87	0,58
1 an	0,82	0,48	0,13
2 ans	0,57	0,18	.
3 ans	0,43	0,07	.
4 ans	0,37	0,04	.
5 ans	0,30	0,03	.

Tableau 11. Probabilité de survie selon l'estimateur de Kaplan Meier en fonction du score simplifié et en fonction du temps.

Score	Rapport de risque	IC 95 %	p-value
1	1	.	.
2	2,96	2,24 -3,92	<0,0001
3	8,58	6,00 – 12,25	<0,0001

Tableau 12.. Analyse des valeurs estimées pour chaque score selon le modèle de Cox (IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %)

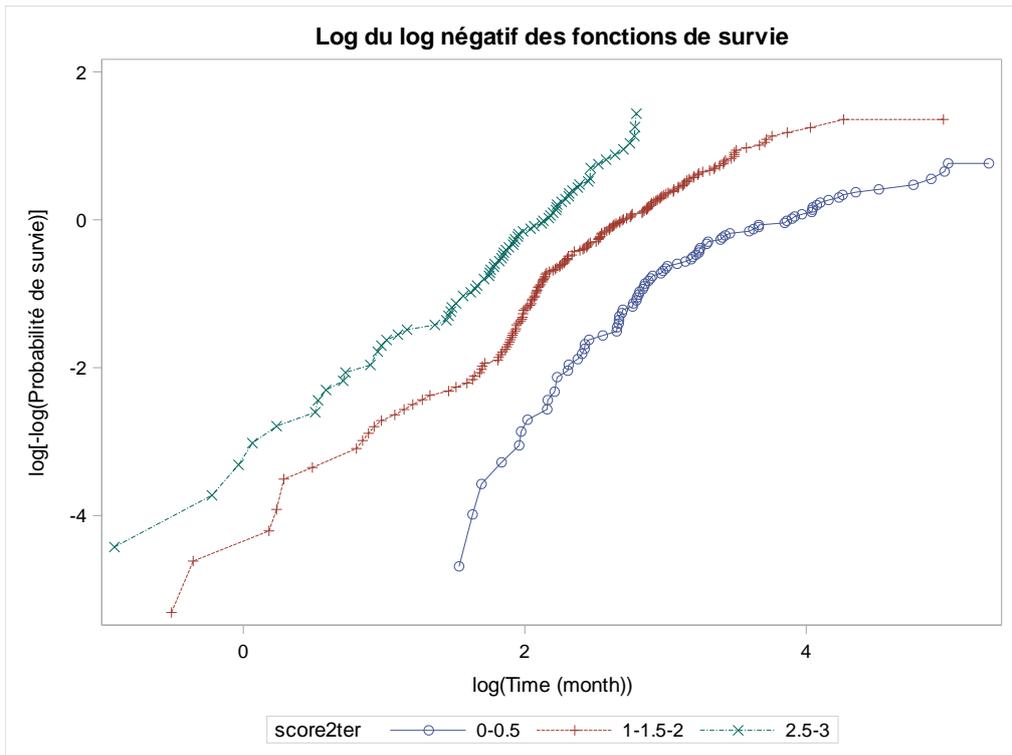


Figure 8. Fonction LOG (-LOG (S(t))) des survies des groupes définis par le score simplifié.

4. Discussion

Par l'analyse rétrospective de notre cohorte de 401 patients, nous avons pu établir un score pronostique, simple d'utilisation au lit du malade, comportant les quatre variables pré-thérapeutiques suivantes : le stade (IV *versus* non IV), la présence de métastases hépatiques, le PS et le ratio neutrophiles sur lymphocytes (≥ 4 *versus* < 4). Ce score aboutit la classification de notre effectif en trois groupes de patients de pronostic distinct avec une discrimination statistiquement significative et une perte minimale d'information comme le montre la valeur du test C de Harrell.

Les quatre variables incluses dans le score sont des facteurs pronostiques identifiés depuis de nombreuses années dans le CBPC.⁴¹ Le PS selon l'ECOG est un facteur pronostique largement utilisé en oncologie, et on le retrouve comme facteur pronostique dans le CBPC depuis les années 80, et inclus dans le score pronostic de Maestu et al.³⁰ et plus récemment de Xie et al., pour les stades étendus. C'est en revanche l'indice de Karnofsky, évaluant également l'état général du patient qui était inclus dans le score de Manchester.²⁹ Il existe cependant une correspondance reconnue de l'indice de Karnofsky et de l'indice de performance ECOG. Ainsi, peut-on considérer que la valeur pronostique de l'indice de performance est une donnée stable de la majorité des études pronostiques sur le cancer à petites cellules. Si ce facteur ne paraît pas dans les études récentes portant sur les bases de données nationales, comme dans l'étude de Wang et al.,³⁴ Xie et al.,³¹ Xiao et al.³³ et Pan et al.,³² c'est du fait de l'absence d'information de cette variable. Cette non information de l'indice de performance est une faiblesse importante des études observationnelles sur les cohortes que ne compense pas la taille importante de l'effectif étudié. Le poids de la variable « indice de performance » dans notre étude est donc en accord avec les données de la littérature.

Le stade, tel qu'il est inclus dans notre score, est celui établi par l'AJCC, 8^e classification. Cependant, la catégorisation de la variable dans notre étude de stade IV *versus* les autres stades s'apparente à la classification de la *Veteran's Administration Lung cancer Group*, plus proche de la pratique quotidienne en raison de son implication thérapeutique. Le stade selon l'AJCC est également retenu dans le nomogramme de Wang et al. mais en conservant tous les stades distinctifs. Cependant ce respect strict de la classification ne nous était pas réellement permis du fait de notre effectif plus restreint et notamment aux stades les moins avancés. Le stade de la maladie, est, comme l'indice de performance, un critère pronostique majeur. Quels

que soient les progrès réalisés dans l'établissement de ce stade, notamment depuis la généralisation de l'IRM cérébrale et du TEP scanner, (aboutissant à un reclassement de certains patients considérés, sur les données de tomодensitométrie, comme atteints de stade limité et requalifiés comme stade métastatique), la segmentation des stades limités versus étendus conserve une valeur pronostique au-delà de l'importance qu'elle revêt dans les choix thérapeutiques.

La variable « présence de métastases hépatiques » est à notre connaissance pour la première fois incluse dans un score pronostique bien que la valeur négative de la localisation secondaire hépatique dans le pronostic des patients atteints de CBPC soit déjà connue,^{13,14} et ce, devant les autres localisations métastatiques notamment cérébrales. Il s'agit là d'un critère disponible pour tous les patients pris en charge, quel que soit le centre car connu à partir de la stadification initiale. Fait intéressant, lorsque le modèle de Cox est lancé dans le sous groupe des patients atteints de stade IV, cette variable « présence de métastases hépatiques » est retenue dans le modèle. Récemment, cette variable a été reconnue comme un facteur prédictif de mauvaise réponse à l'immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules, ce qui constitue un élément intéressant avec l'arrivée de l'immunothérapie dans le CBPC.

Le ratio neutrophiles sur lymphocytes est la seule variable biologique significative en analyse multivariée dans notre étude parmi les variables étudiées comme le taux de LDH et la natrémie qui sont pourtant des facteurs pronostiques connus. Ce ratio est également connu mais de manière plus récente dans la littérature^{23,42}, et inclus dans le score de Xie et al.³¹ pour le stade étendu. Dans la littérature, il existe plusieurs rationnels expliquant le caractère pronostique de ce ratio. Il reflète en partie la réponse inflammatoire associée à un pronostic défavorable dans les tumeurs solides. Les cellules tumorales peuvent recruter des neutrophiles via des chimiokines. Ces neutrophiles associés aux tumeurs, différents des neutrophiles naïfs, ont une implication dans la biologie tumorale⁴³ : ils peuvent avoir un effet pro-tumorigène, comme un effet anti-apoptose, un effet angiogénique, favorisent la croissance tumorale et l'invasion métastatique ou encore répriment la réponse immune adaptative. Notre étude bénéficie d'une évaluation exhaustive de critères biologiques potentiellement pronostiques tel que la NSE, les LDH ou l'albuminémie. Toutes ces variables identifiaient des sous-groupes de patients dont le pronostic différait en analyse univariée. Le fait que seul le ratio neutrophiles sur lymphocytes soit retenu dans le modèle de Cox, démontre qu'il donne une information spécifique, non recouverte par les trois autres variables, le PS, le stade et la présence de métastases

hépatiques. A contrario, les LDH ne sont pas retenues dans le modèle de Cox, sans doute parce qu'elles sont trop étroitement corrélées à la présence de métastases hépatiques et fournissent donc une information pronostique partiellement redondante. De la même manière, la NSE dont on sait que son taux est corrélé au stade de la maladie⁴⁴ n'est pas retenu dans le modèle de Cox.

Le caractère inflammatoire associé aux tumeurs solides est également exploré par le dosage de la CRP et le score pronostique de Glasgow, qui, lorsqu'ils sont élevés, ont montré une association à un pronostic défavorable.^{25,45} Ces variables apparaissent également liées au pronostic dans notre étude dans l'analyse univariée, malheureusement le nombre de données manquantes sur la CRP ne permettait pas de l'inclure dans l'analyse multivariée. En effet, ce dosage n'est réalisé de manière systématique chez nos patients que depuis 2013. Notons, qu'il n'est pas habituel de relever le taux d'albumine dans l'évaluation initiale de la plupart des études cliniques concernant le CBPC alors que l'hémogramme fait partie de cette évaluation.

L'une des forces de notre étude est que les paramètres sélectionnés dans le modèle sont des variables facilement disponibles en pratique courante et ce quel que soit le centre. Le PS selon l'ECOG est évalué par le clinicien lors de sa consultation, ce d'autant que cette variable intervient dans la démarche diagnostique et thérapeutique. Le stade et la présence de métastases hépatiques font partie du bilan initial d'imagerie. Le ratio neutrophiles sur lymphocytes est également calculable à partir de la numération formule sanguine laquelle fait naturellement partie du bilan pré-thérapeutique. Ainsi, le score simplifié que nous proposons pourrait-il être assez aisément appliqué dans le contexte de la recherche clinique sur cette maladie.

De plus, ces variables sont exclusivement pré-thérapeutiques, à l'inverse de la plupart des scores disponibles. Ceci confère l'avantage d'une évaluation directe dès le diagnostic et pouvant influencer la prise en charge initiale. L'inclusion de variables thérapeutiques dans les scores nécessite en effet un certain recul sur l'évolutivité de la maladie et est à l'origine de certains biais tels que le biais d'immortalité. Pour cette raison, le fait que le patient ait reçu une radiothérapie encéphalique prophylactique, n'a pas été testée dans le modèle de Cox bien qu'elle soit un facteur de bon pronostic en analyse univariée. En effet, celle-ci n'est prescrite qu'en fin de programme thérapeutique chez les patients qui ont un bénéfice clinique majeur de la chimiothérapie. L'inclusion de la variable IPC dans le modèle de hasard proportionnel aurait provoqué un double biais : l'IPC n'étant réalisée que chez les malades en réponse, c'est un biais

de sélection ; le fait qu'elle ne soit faite qu'à la 16^{ème} semaine de traitement donne une garantie de temps aux patients qui l'on reçut (bien d'immortalité),

Le critère de jugement principal de l'étude est la survie globale ce qui constitue un critère de jugement robuste, non influencé par l'évaluation médicale. Le taux de perdus de vue est faible. Considérant que la censure pouvait, dans certains cas, s'avérer informative (en ce sens qu'une censure antérieure à la date de point fait l'impasse de l'évolution ultérieure qui aurait dû être connue), nous avons appliqué une analyse pénalisante de ces observations. Le score simplifié que nous proposons définit trois groupes dont la proportionnalité des risques instantanés est graphiquement assurée. Ce score simplifié est performant, car la perte d'information par rapport à l'évaluation du score primaire (en sept sous groupe de 0,5 à 3) est négligeable comme le montre le test C de Harrell de 0,71 à 0,68 dans le score primaire et dans le score simplifié respectivement. Ce score simplifié permet d'identifier un score 3, de pronostic très défavorable, et probablement non éligible dans les essais thérapeutiques, un score 2 dont la médiane est proche de ce que l'on connaît du CBPC tous stades confondus et un score 1 de meilleur pronostic. Ces scores 1 et 2 pourraient être utilement utilisés comme critère de stratification dans les études cliniques.

Notre étude comporte plusieurs limites : premièrement, il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique dont les données ont été recueillies rétrospectivement via le dossier médical informatisé, ce qui a pu mener à un biais de recueil. Cependant le nombre de perdus de vue est limité, ce qui constitue un point fort.

Le nombre de patients est par conséquent limité et confère une puissance moindre de notre score face aux autres études, notamment celle de Wang et al.³⁴ qui a pu inclure près de 35 000 patients. Cependant, parmi les scores récents établis dans le CBPC, c'est le seul sur une population européenne. C'est aussi l'un des rares à étudier une population traitée de façon homogène et appréhendant un large panel de données biologiques. Ce nombre réduit de patients ne nous a pas permis de scinder notre population en une cohorte de création du score et en une cohorte de validation à l'instar de l'étude de Wang et al. De plus, Notre score n'a pour le moment pas été validé : la validité interne de notre étude va être testée via la méthode du ré-échantillonnage aléatoire (bootstrap), et la validité externe se doit d'être étudiée sur une

cohorte différente de la nôtre. Nous souhaitons effectuer cette analyse sur les études cliniques de l'IFCT 0802⁴⁶ et 1603.³⁷

Afin de recruter un plus grand nombre de patients, nous avons étendu la période des inclusions sur 16 ans, ce qui peut interroger sur l'uniformité des prises en charge médicales. Cependant le standard thérapeutique a peu évolué au cours de cette période pour le CBPC, se basant sur le doublet platine-étoposide. Le quadruplet PCDE,³⁵ de moins en moins utilisé en raison de sa toxicité est resté dans les recommandations sur l'intégralité de la période et concerne les patients ayant un PS ECOG 0-1, un score de Charlson < 3 et une perte de poids < 5%. Bien que le centre ait pris part à des essais thérapeutiques, les patients n'ayant pas reçu ce doublet en première ligne thérapeutique ont été exclus ; il s'agissait principalement de patients inclus dans l'essai GALEs sur le pemetrexed.⁴⁷ Les patients inclus dans des essais sur l'immunothérapie ont été inclus dans notre cohorte car le traitement n'affectait pas la première ligne de traitement.^{37,38}

Il est à noter cependant, une modification de la stadification initiale par l'apport du TEP scanner, à partir de l'année 2004.^{48,49} En effet, cet examen est plus sensible pour la détection des métastases extra-thoraciques, à l'exclusion des métastases cérébrales. Par ce biais, il permet de reclasser environ 15 % de malades d'un stade limité vers un stade étendu. Cette technique de stadification a été largement adoptée dans notre centre, néanmoins il est possible que certains patients dont le diagnostic est antérieur à 2004 soient faussement identifiés comme limité au thorax.

Du fait de cette longue période de recueil, une analyse en sous-groupe en fonction de l'année de diagnostic a été réalisée, et ne retrouve pas de différence significative dans la survie globale, ce qui semble limiter le biais lié à la période d'inclusion dans notre étude.

En choisissant comme méthode de recueil la liste de patients de la pharmacie centralisée, nous avons volontairement exclus de notre cohorte les patients ayant un diagnostic de CBPC mais pour lesquels aucun traitement n'a été entrepris. Néanmoins, l'application d'un score pronostique chez des patients dont l'état général est si altéré au diagnostic qu'il ne permet pas la mise en place d'un traitement, semble inutile devant l'évidence d'une évolution fatale à très court terme. De plus, il est rare, en raison du caractère très chimiosensible du CBPC et la rapidité de la réponse au traitement, qu'aucune thérapeutique ne soit entreprise même chez

les patients altérés ou hospitalisés dans une unité de soins intensifs ou de réanimation. Le biais de sélection induit par ce choix nous apparaît donc peu important.

Enfin, à l'heure de la biologie moléculaire, il semble logique d'associer aux critères cliniques et biologiques des critères moléculaires de génétique tumorale. Bien qu'aucune altération génétique dans le CBPC ne fasse l'objet d'une thérapie ciblée efficace à l'heure actuelle, la génomique tumorale du CBPC est de mieux en mieux connue. Récemment, il a été montré que la perte des gènes suppresseurs de tumeur TP53 et du RB1 semble essentiel dans la prolifération tumorale du CBPC.⁵⁰ L'inactivation de la voie NOTCH est également fréquemment retrouvée tout comme l'amplification de MYC retrouvée dans environ 20 % des CBPC et attribuée à un plus mauvais pronostic. Dans de rares cas, il existe des mutations du gène BRAF, KIT ou PIK3CA qui peuvent constituer des pistes thérapeutiques. Certains marqueurs pronostiques moléculaires pourraient se dégager d'un séquençage tumoral et s'associer à une valeur prédictive de réponse à un traitement donné. Ces recherches apporteraient une plus-value aux scores pronostiques clinico-biologiques.

5. Conclusion

En conclusion, notre étude a permis de créer un score pronostique composé de quatre variables cliniques et biologiques : le stade, le PS selon l'ECOG, la présence de métastases hépatiques et le ratio neutrophiles sur lymphocytes. Ce score, réalisable au lit du patient, présente l'avantage de n'utiliser que des variables facilement disponibles, et avant toute thérapeutique. Il peut devenir un score utile dans les études cliniques, tant dans la définition de l'éligibilité des patients, que dans la stratification des randomisations. Il nécessite néanmoins une validation interne puis externe sur une cohorte avant d'être réellement applicable.

6. Bibliographie

1. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4539–44.
2. Le cancer en France métropolitaine : projections d'incidence et de mortalité par cancer en 2017 - Actualités [Internet]. [cited 2019 Jul 21];Available from: <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Le-cancer-en-France-metropolitaine-projections-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancer-en-2017>
3. Référentiels de cancérologie thoracique 2016 [Internet]. [cited 2019 Jul 21];Available from: <https://lecancer.fr/referentiels/>
4. Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(10):1171–82.
5. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220–9.
6. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1116–25.
7. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340(4):265–71.
8. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357(7):664–72.
9. Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002;37(3):271–6.
10. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and

Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2016;11(3):300–11.

11. Abdel-Rahman O. Validation of the AJCC 8th lung cancer staging system among patients with small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2018;20(4):550–6.
12. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45(6):613–9.
13. Ren Y, Dai C, Zheng H, et al. Prognostic effect of liver metastasis in lung cancer patients with distant metastasis. *Oncotarget* 2016;7(33):53245–53.
14. Li J, Zhu H, Sun L, Xu W, Wang X. Prognostic value of site-specific metastases in lung cancer: A population based study. *J Cancer* 2019;10(14):3079–86.
15. Sagman U, Feld R, Evans WK, et al. The prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991;9(6):954–61.
16. Hermes A, Gatzemeier U, Waschki B, Reck M. Lactate dehydrogenase as prognostic factor in limited and extensive disease stage small cell lung cancer - a retrospective single institution analysis. *Respir Med* 2010;104(12):1937–42.
17. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010;68(1):111–4.
18. Hermes A, Waschki B, Reck M. Hyponatremia as prognostic factor in small cell lung cancer - a retrospective single institution analysis. *Respir Med* 2012;106(6):900–4.
19. Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC, et al. Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. *Lancet* 1982;1(8272):583–5.
20. Shibayama T, Ueoka H, Nishii K, et al. Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small-cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* 2001;32(1):61–9.

21. Pujol J-L, Quantin X, Jacot W, Boher J-M, Grenier J, Lamy P-J. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;39(2):131–8.
22. Wang X, Teng F, Kong L, Yu J. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a survival predictor for small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2016;9:5761–70.
23. Deng M, Ma X, Liang X, Zhu C, Wang M. Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer? *Oncotarget* 2017;8(23):37200–7.
24. Zhou T, Hong S, Hu Z, et al. A systemic inflammation-based prognostic scores (mGPS) predicts overall survival of patients with small-cell lung cancer. *Tumour Biol* 2015;36(1):337–43.
25. Minami S, Ogata Y, Ihara S, Yamamoto S, Komuta K. Pretreatment Glasgow prognostic score and prognostic nutritional index predict overall survival of patients with advanced small cell lung cancer. *Lung Cancer (Auckl)* 2017;8:249–57.
26. Iasonos A, Schrag D, Raj GV, Panageas KS. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1364–70.
27. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in Oncology – More than Meets the Eye. *Lancet Oncol* 2015;16(4):e173–80.
28. Liang W, Zhang L, Jiang G, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival in patients with resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(8):861–9.
29. Cerny T, Blair V, Anderson H, Bramwell V, Thatcher N. Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 1987;39(2):146–9.
30. Maestu I, Pastor M, Gómez-Codina J, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: A new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients. *Annals of Oncology* 1997;8(6):547–53.

31. Xie D, Marks R, Zhang M, et al. Nomograms Predict Overall Survival for Patients with Small-Cell Lung Cancer Incorporating Pretreatment Peripheral Blood Markers. *Journal of Thoracic Oncology* 2015;10(8):1213–20.
32. Pan H, Shi X, Xiao D, et al. Nomogram prediction for the survival of the patients with small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2017;9(3):507–18.
33. Xiao H-F, Zhang B-H, Liao X-Z, et al. Development and validation of two prognostic nomograms for predicting survival in patients with non-small cell and small cell lung cancer. *Oncotarget* 2017;8(38):64303–16.
34. Wang S, Yang L, Ci B, et al. Development and Validation of a Nomogram Prognostic Model for SCLC Patients. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13(9):1338–48.
35. Pujol JL, Daurès JP, Rivière A, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(4):300–8.
36. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9962):36–42.
37. Pujol J-L, Greillier L, Audigier-Valette C, et al. A Randomized Non-Comparative Phase II Study of Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 Atezolizumab or Chemotherapy as Second-Line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer: Results From the IFCT-1603 Trial. *J Thorac Oncol* 2019;14(5):903–13.
38. Small Cell Lung Carcinoma Trial With Nivolumab and IpiliMUmab in Limited Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Sep 14]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02046733>
39. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958;53(282):457–81.
40. Cox DR. Partial Likelihood. *Biometrika* 1975;62(2):269.

41. Yip D, Harper PG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer* 2000;28(3):173–85.
42. Kang MH, Go S-I, Song H-N, et al. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer* 2014;111(3):452–60.
43. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: “N1” versus “N2” TAN. *Cancer Cell* 2009;16(3):183–94.
44. Lamy PJ, Grenier J, Kramar A, Pujol JL. Pro-gastrin-releasing peptide, neuron specific enolase and chromogranin A as serum markers of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;29(3):197–203.
45. Kurishima K, Watanabe H, Ishikawa H, Satoh H, Hizawa N. Modified glasgow prognostic score in patients with small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 2017;7(1):121–4.
46. Pujol J-L, Lavole A, Quoix E, et al. Randomized phase II-III study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive small-cell lung cancer: results from the IFCT-0802 trial†. *Ann Oncol* 2015;26(5):908–14.
47. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, et al. Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Etoposide Plus Carboplatin in Chemotherapy-Naive Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 2009;27(28):4787–92.
48. Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(12):1614–20.
49. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 2007;18(2):338–45.
50. George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015;524(7563):47–53.

7. Annexes

Annexe 1 : 8^{ème} TNM selon l'AJCC

CLASSIFICATION TNM 8^{ÈME} EDITION

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins , avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm	
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins , ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.	
T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.	
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints	

	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>Tout N</i>	M1c <i>Tout N</i>
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Annexe 2 : Indice de performance selon l'ECOG

ECOG	Description
0	Actif, capable d'effectuer tous les efforts sans restriction.
1	Limité dans les activités physiques fatigantes, mais actif et capable de réaliser tout travail d'activité sédentaire, comme les travaux ménagers ou une activité sociale.
2	Actif et capable de s'occuper de lui-même, mais incapable de s'occuper de tout travail. Debout plus de 50 % du temps d'éveil.
3	Capable uniquement de réaliser certaines tâches personnelles, confiné au lit ou sur une chaise plus de 50 % du temps d'éveil.
4	Complètement handicapé. Ne peut s'occuper de lui-même. Confiné au lit ou sur une chaise.

Annexe 3 : Score de Charlson modifié selon Deyo

1	<p>Infarctus du myocarde</p> <p>Insuffisance cardiaque congestive</p> <p>Maladie vasculaire périphérique</p> <p>Maladie vasculaire cérébrale</p> <p>Démence</p> <p>Maladie respiratoire chronique</p> <p>Connectivite</p> <p>Maladie ulcéreuse</p> <p>Insuffisance hépatique légère</p> <p>Diabète</p>
2	<p>Hémiplégie</p> <p>Insuffisance rénale chronique modérée à sévère</p> <p>Diabète compliqué d'une dysfonction d'organe</p> <p>Toute tumeur non métastatique</p> <p>Lymphome</p> <p>Leucémie</p>
3	Insuffisance hépatique modérée à sévère
6	<p>Tumeur solide métastatique</p> <p>SIDA</p>

Annexe 4 : Glasgow prognostic score

Description	GPS
CRP ≤ 10 mg/L et albumine ≥ 35 g/L	0
CRP > 10 mg/L et albumine ≥ 35 g/L ou CRP ≤ 10 mg/L et albumine < 35 g/L	1
CRP > 10 mg/L et albumine < 35 g/L	2

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

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

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Développement d'un score pronostique de survie dans le cancer bronchique à petites cellules

Introduction : Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) reste de pronostic réservé, pour lequel il est important d'identifier des groupes pronostiques afin d'adapter au mieux les thérapeutiques. Cependant, les études pronostiques connues présentent des problèmes d'applicabilité à nos patients. L'objectif de notre étude est donc de créer un score pronostique de survie pour les patients souffrant d'un CBPC.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle incluant les patients traités au CHU de Montpellier pour un CBPC par une première ligne de chimiothérapie basée sur un sel de platine et étoposide entre 2002 et 2018, quel que soit le stade initial. Le critère de jugement principal était la survie globale. Le score a été obtenu par analyse multivariée selon un modèle de Cox avec une pondération des variables significatives tenant compte du rapport de risque.

Résultats : 401 patients ont été inclus. Les variables pronostiques indiquant de façon indépendante un mauvais pronostic étaient un stade TNM IV selon l'AJCC (rapport de risque [intervalle de confiance à 95%] (2,52 [1,91-3,33]), un indice de performance > 1 (2,27 [1,79–2,87]), la présence de métastases hépatiques (1,66 [1,29 – 2,15]) et un ratio neutrophiles sur lymphocytes > 4 (1,39 [1,11–1,92]). A partir de ces résultats, nous avons établi un score avec ces 4 variables, permettant d'établir 3 groupes de survie au pronostic distinct avec des médianes de survie [IC 95%] de 26,9 mois [20,1-38,9], 11,5 mois [9,8-13], 6,8 mois [5,8-8,3], ce qui est significativement différent ($p < 0,0001$).

Conclusion : Un nouveau score pronostique a été créé dans le CBPC. Des études complémentaires sont en cours afin de tester sa validité interne puis externe.

Mots clés : Cancer bronchique à petites cellules ; survie globale ; score pronostique ; stade ; métastases hépatiques ; performans status ; ratio neutrophiles sur lymphocytes.