



HAL
open science

Absence d'irradiation prophylactique cérébrale dans les cancers du poumon à petites cellules : suivi à long terme d'une cohorte rétrospective

Alice Daumas

► To cite this version:

Alice Daumas. Absence d'irradiation prophylactique cérébrale dans les cancers du poumon à petites cellules : suivi à long terme d'une cohorte rétrospective. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03432501

HAL Id: dumas-03432501

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03432501v1>

Submitted on 17 Nov 2021

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.

**Absence d'irradiation prophylactique cérébrale dans les cancers du poumon
à petites cellules : suivi à long terme d'une cohorte rétrospective**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 29 Octobre 2021

Par Madame Alice DAUMAS

Née le 14 octobre 1993 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent

Président

Monsieur le Professeur REGIS Jean-Marie

Assesseur

Madame le Professeur PADOVANI Laetitia

Directeur

Monsieur le Docteur MURACCIOLE Xavier

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikaël
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

A mon jury :

A Monsieur le Pr Greillier,

Merci de me faire l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury, afin d'évaluer mon travail de thèse. Je regrette de ne pas avoir eu la possibilité de passer dans votre service et de n'avoir pu apprendre l'oncologie thoracique à vos côtés.

A Monsieur le Pr Regis,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'apporter vos connaissances et votre expertise à ce travail.

A Madame le Pr Padovani ou plutôt Laetitia,

Merci de m'avoir accompagné dans cette thèse mais aussi de m'avoir donné envie de devenir radiothérapeute et de t'être battue pour que ce soit possible. Merci d'apporter autant d'importance à nous et à notre formation. J'ai hâte de continuer à apprendre à tes côtés très prochainement.

A Monsieur Dr Muracciole ou Xavier,

Merci à toi aussi de m'avoir donné l'envie d'être radiothérapeute, tu es tellement passionné par ce que tu fais que tu arrives à nous transmettre ta passion. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et également pour tes conseils concernant ce travail de thèse.

A toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagné pendant l'ensemble de mes stages : l'oncologie médicale 3, le service de radiothérapie du Pr Cowen de la Timone, le service d'onco-hématologie du Dr Allegre du CH d'Aix, le service de radiothérapie de l'IPC du Dr Tallet, le service de radiothérapie de la Croix Rouge, le service d'oncologie médicale du Pr Duffaud, le service de radiothérapie du Centre Léon Bérard à Lyon et le service de médecine nucléaire du Pr Guedj !

A mon super statisticien Mohamed Boucekine qui m'a tant aidé à la réalisation de cette thèse !

I.	INTRODUCTION	2
A.	Cancer du poumon à petites cellules	2
1.	Épidémiologie	2
2.	Prise en charge	3
a)	Stade localisé	4
b)	Stade disséminé	4
c)	Prise en charge cérébrale	6
B.	Irradiation cérébrale prophylactique	8
1.	Historique	8
2.	Effets indésirables connus de l'irradiation pan cérébrale	10
3.	Modalités de préservation neurocognitive	12
a)	Épargnes hippocampiques	12
b)	Agents pharmaco-protecteurs	14
c)	Absence d'irradiation pan cérébrale	15
4.	Controverse dans le cancer du poumon à petite cellule	18
a)	Vers la fin de l'irradiation prophylactique cérébrale ?	18
b)	Vers une approche focale du traitement des métastases cérébrales ?	19
II.	MATERIEL ET METHODE	21
A.	Patients	21
1.	Traitements initiaux	21
2.	Traitements à l'apparition de métastases	22
3.	Cause de décès et évaluation aux dernières nouvelles	23
B.	Critères de jugement	24
C.	Statistiques	24
III.	RESULTATS	26
A.	Patients	26
B.	Analyses de survie	30
C.	Analyses univariées et multivariées	32
D.	Analyse des patients avec 1^{er} évènement cérébral	33
1.	Patients sans PCI	34
2.	Patients avec PCI	35
3.	Patients traités par Gamma Knife	36
IV.	DISCUSSION	39
V.	CONCLUSION	45

I. INTRODUCTION

A. Cancer du poumon à petites cellules

1. Épidémiologie

Le cancer du poumon est un enjeu majeur de santé publique. En 2018, en France, on estime à 46 363 le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon dont 31 231 chez l'homme et 15 132 chez la femme (1)(2). Il représente le 2^{ème} cancer incident chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme soit respectivement 15 % et 8,5 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers masculins et féminins. Il est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer avec 21% des décès lié aux cancers (25% chez l'homme et 15% chez la femme). Les cancers du poumon à petites cellules (CPC) représentent environ 15% des cancers pulmonaires.

Le pronostic du cancer du poumon, notamment du CPC, reste défavorable malgré les évolutions thérapeutiques et notamment l'immunothérapie.

La survie médiane des CPC est de 12 à 16 mois lorsqu'un traitement est mis en place au stade localisé avec un taux de survie à 5 ans de seulement 15 à 25%. En revanche, la survie médiane est plutôt autour à 7-11 mois dans les stades diffus.

Il existe une association très forte entre le CPC et les carcinogènes du tabac, le tabagisme représentant donc le 1^{er} facteur de risque de CPC.

Les facteurs pronostiques pré-thérapeutiques favorables connus sont le stade I à III, le Performans Status (PS) 0 ou 1 et le sexe féminin. Au contraire, la perte de poids, la présence d'un syndrome paranéoplasique comme la sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) et les lactates déshydrogénases (LDH) élevés sont des facteurs de pronostiques péjoratifs.

Le CPC est caractérisé par un temps de doublement rapide, une dissémination rapide, avec un tropisme cérébral élevé et une grande sensibilité aux traitements de chimiothérapie et radiothérapie mais aussi par l'acquisition d'une résistance rapide aux traitements (3). En effet, chez les patients porteurs d'un CPC initialement considéré localisé au diagnostic l'incidence des métastases cérébrales est d'environ 18% (4). Cependant, elles surviennent

dans 70 à 80% des cas au cours du suivi.

Dans les CPC, on retrouve une haute charge mutationnelle mais aucun driver oncogénique n'a encore été mis en évidence à ce jour (5). Cependant, une classification moléculaire récemment établie sur l'expression de facteurs de transcription spécifiques a permis de différencier 4 sous types de CPC biologiquement distinct sur la base de niveaux élevés d'ASCL1 (sous-type SCLC-A), de NEUROD1 (SCLC-N), de POU2F3 (SCLC-P) ou de yap1 (SCLC-Y). Les sous types SCLC-A et SCLC-N étant les sous types les plus fréquents. Cette classification n'a pas encore d'application clinique mais elle est une voie de recherche pour les prochaines années (6).

2. Prise en charge

La classification historique la plus utilisée dans les essais thérapeutiques divise Le CPC en 2 catégories :

- Les tumeurs disséminées, dont le traitement repose principalement sur la chimiothérapie, comprenant les tumeurs avec métastases à distance et les tumeurs localement avancées ne rentrant pas dans un champ de radiothérapie.
- Les tumeurs localisées dont le traitement repose sur la chimiothérapie en association à de la radiothérapie pulmonaire de façon concomitante ou séquentielle.

Néanmoins c'est la classification TNM (Annexe 1) qui est actuellement recommandée avec la stadification associée (Annexe 2). Ainsi, les stades localisés regroupent les stades I à III de la classification TNM et les stades disséminés regroupent les stades IV et les stades inférieurs pour lesquels la maladie ne rentre pas dans un champ de radiothérapie (7)(8).

Le bilan initial doit comprendre un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) ainsi qu'une imagerie cérébrale par scanner ou mieux une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale. Il doit être complété par une tomographie par émissions de positons (TEP) scanner dans le cas de tumeur accessible à un traitement local (9).

a) Stade localisé

La chirurgie a peu de place dans la prise en charge des CPC. Elle peut être envisagée pour les stades I à II clinique (T1-T2 N0) mais dans le cadre d'une prise en charge multimodale associée à de la chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine et ETOPOSIDE (10).

La prise en charge des CPC localisés reposent essentiellement sur une association de chimiothérapie systémique et radiothérapie thoracique si possible concomitantes. En cas de contre-indication à la radiochimiothérapie (RTCT) concomitante (état général (PS \geq 2), âge (>70 ans), volume tumoral) une RTCT séquentielle est possible.

L'essai CONVERT (11) a comparé le schéma bi-fractionné de 45 Gy en 30 fractions de 1,5 Gy, 2 fois par jour à un schéma uni-fractionné à la dose de 66 Gy en 33 fractions de 2 Gy. Cet essai a été conçu comme un essai de supériorité mais n'a pas montré de différence significative en survie globale entre les 2 groupes. Cependant, il a permis de démontrer l'absence de différence en termes de toxicité avec le schéma uni fractionné.

Ces 2 schémas sont donc actuellement recommandés. Quel que soit le schéma utilisé, les volumes de traitement par radiothérapie doivent comprendre la maladie pulmonaire et ganglionnaire. Il n'est par contre pas recommandé d'irradiation ganglionnaire prophylactique (12). Du fait de la croissance cellulaire rapide des CPC, il est primordial de respecter au maximum l'étalement de la radiothérapie.

Les combinaisons d'immunothérapie et RTCT sont à l'étude pour évaluer la place d'une maintenance après RTCT pour les CPC. Ainsi l'essai STIMULI (13) qui a étudié l'association IPILIMUMAB et NIVOLUMAB ne rapporte pas de bénéfice à la maintenance en termes de survie globale et de survie sans progression.

Plusieurs études sont toujours en cours d'inclusion et actuellement l'immunothérapie n'est pas recommandée en maintenance en dehors d'essais cliniques dans les stades localisés (14).

b) Stade disséminé

La prise en charge des stades disséminés repose sur un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Le traitement est palliatif et ne permet qu'exceptionnellement une

survie supérieure à 2 ans.

Depuis les essais IMPower-133 (15) et CASPIAN (16), qui ont démontré un bénéfice en survie globale et en survie sans progression, on peut proposer l'ajout d'une immunothérapie par ATEZOLIZUMAB ou DURVALUMAB en concomitance au doublet de chimiothérapie puis en maintenance.

L'irradiation thoracique reste une option chez les patients avec une faible masse métastatique, bon répondeur à la chimiothérapie et avec persistance d'un résidu thoracique. Dans ce cas, l'irradiation thoracique est réalisée en clôture de la chimiothérapie selon les mêmes schémas que dans les stades localisés (17). Cette irradiation peut permettre d'augmenter l'intervalle libre sans chimiothérapie, un meilleur contrôle local voir un bénéfice en survie globale chez les patients bien sélectionnés (18)(19).

Malgré la sensibilité importante à la chimiothérapie observée en début de traitement, la plupart des patients rechutent rapidement en moins de 6 mois. On distingue :

- 1- Les patients « platine sensible » qui évoluent après plus de 3 mois suivant la fin de la chimiothérapie (voir « platine très sensible » pour ceux évoluant après 6 mois), pour qui on peut proposer un rechallenge de la 1^{ère} ligne avec un doublet PLATINE/ ÉTOPOSIDE ou une chimiothérapie par TOPOTÉCAN IV ou PO sans différence en survie globale (20)
- 2- Les patients « platine résistant » qui évoluent avant 3 mois et on parle de « platine réfractaire » en cas d'évolution en cours de traitement et pour lesquels le pronostic est effroyable. L'inclusion dans des essais thérapeutiques est primordiale du fait du résultat médiocre des chimiothérapies de 2^{ème} ligne et doit ainsi leur être proposée, notamment ceux incluant une immunothérapie. Les options thérapeutiques dans cette population sont le TOPOTÉCAN IV ou PO, la chimiothérapie par CAV (CYCLOPHOSPHAMIDE + DOXORUBICINE + VINCRISTINE) ou la mise en place de soins de support.

Dans cette indication-là aussi, de nombreuses études en cours évaluent la place de l'immunothérapie en maintenance, en 2^{ème} ligne ou plus (12).

c) *Prise en charge cérébrale*

L'incidence et la prévalence des métastases cérébrales dans les CPC sont majeurs. Dans les CPC en rémission complète, le risque cumulé de métastases cérébrales à 3 ans est de 58 % (21).

L'imagerie cérébrale initiale et de surveillance sont donc primordiales mais la détection des métastases cérébrales dépend des modalités de celle-ci. En effet, avec un scanner cérébral on ne détecte qu'environ 10% de métastases cérébrales au diagnostic alors qu'on en détecte environ 24% par IRM (22). L'imagerie cérébrale est donc recommandée, notamment par l'ESMO en 2021, dans le bilan d'extension d'un CPC localisé, de préférence par IRM. L'IRM cérébrale est actuellement également recommandée dans les CPC disséminées chez les patients n'ayant pas d'irradiation pan cérébrale prophylactique ainsi qu'à l'apparition de métastases cérébrales, pour avoir un bilan exhaustif du nombre de lésions (7).

Les séquences utiles en IRM pour la détection des métastases cérébrales sont les séquences T1 avec et sans injection de gadolinium, diffusion, perfusion, écho de gradient T2*, FLAIR et les séquences de transfert de magnétisation.

(1) *Irradiation prophylactique cérébrale*

D'après les recommandations de l'ANOCEF de 2018 (23), l'irradiation prophylactique cérébrale (PCI) doit être proposée aux patients ayant un CPC localisé ou disséminé en réponse complète ou partielle après chimiothérapie ou RTCT. En cas de refus par le patient, une surveillance par IRM tous les 3 mois doit être mise en place.

Le schéma standard de la PCI reste 25 Gy en 10 fractions de 2,5 Gy. Plusieurs essais ont tenté des escalades de doses qui n'ont pas montré de bénéfice dans la diminution de l'incidence des métastases cérébrales mais ont montré une augmentation de la mortalité et ont donc été abandonnés (24)(25). Un autre schéma possible est 24 Gy en 12 fractions de 2 Gy. Elle doit être réalisée en l'absence de chimiothérapie concomitante car celle-ci peut augmenter les effets secondaires neurocognitifs (26). Elle doit donc être réalisée dans les semaines suivant l'arrêt de la chimiothérapie et si possible dans les 6 mois après le début du

traitement comme montré dans la méta-analyse réalisée par le *Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group* (27) qui retrouvait une diminution significative du risque de métastase cérébrale en cas d'administration de la PCI avant 6 mois du début des traitements.

(2) Métastases cérébrales

Les critères importants pour décider de la prise en charge des métastases cérébrales dans les CPC sont l'espérance de vie de plus ou moins 3 mois, le contrôle de la maladie extra-cérébrale, l'antécédent d'irradiation cérébrale prophylactique et le nombre de métastases cérébrales (23).

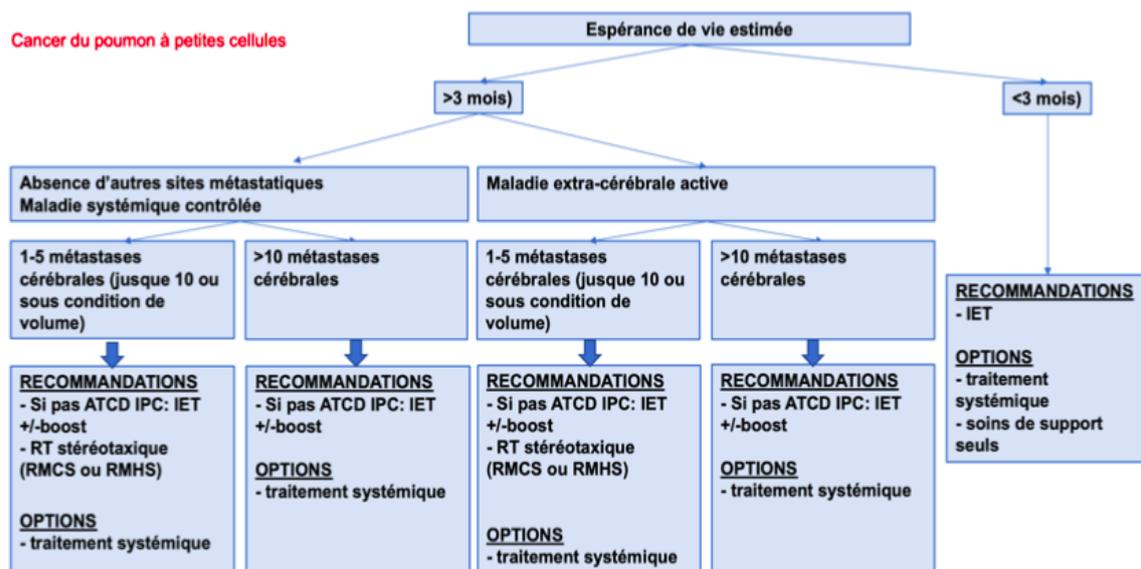


Figure 1 : Prise en charge des métastases cérébrales des CPC (Anocef 2018)

Selon l'ANOCEF de 2018 (Figure 1), il est recommandé dans les CPC, contrairement à de nombreuses autres histologies, comme les mélanomes et les cancers bronchique non à petites cellules (CBNPC), d'envisager l'irradiation pan cérébrale (WBRT : *Whole brain radiotherapy*) à l'apparition de métastases, quel que soit leur nombre, si le patient n'a pas reçu préalablement de PCI. Les schémas classiquement utilisés sont soit 30 Gy en 10 fractions soit 37,5 Gy en 15 fractions pour les patients avec une espérance de vie supérieure à 9 mois.

Le schéma 20 Gy en 5 fractions peut aussi être utilisé dans les situations palliatives (28). Il est possible de réaliser un complément de dose sur les lésions métastatiques par radiothérapie stéréotaxique ou radiochirurgie (RCS) (29).

Chez les patients ayant reçu la PCI, il est alors recommandé d'avoir recours à la radiothérapie stéréotaxique ou RCS (30).

B. Irradiation cérébrale prophylactique

1. Historique

La PCI a été utilisée en premier lieu dans les années 70 dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant à haut risque d'atteinte méningée. Chez ces enfants, les taux de rechute cérébrale étaient majeurs lors du traitement par chimiothérapie IV seul, du fait du faible passage de la barrière hémato-encéphalique. L'association de la PCI à la chimiothérapie systémique et à la chimiothérapie intrathécale a permis de transformer le pronostic de ces patients. Mais devant l'allongement de leur durée de vie, il a rapidement été mis en évidence la présence d'effets secondaires majeurs chez les enfants en rémission avec notamment des troubles neurocognitifs, des troubles de la croissance, une leuco encéphalopathie, une micro-angiopathie cérébrale et des tumeurs cérébrales radio induites. Par la suite, cette association de traitement a été réservée aux patients à haut risque d'atteinte méningée puis progressivement abandonnée au profit d'une intensification des traitements systémiques (31).

Face à la prévalence importante des métastases cérébrales dans les CPC ainsi que leur pronostic sombre et leur impact sur la qualité de vie des patients, l'intérêt d'une PCI a été évoqué (32). La PCI a été introduite dans les années 80 en tant que traitement susceptible de prévenir le développement de métastases cérébrales chez les patients atteints de cancer du poumon. Des essais cliniques ont été réalisés dans les CPC et dans les CBNPC, retrouvant un bénéfice en survie sans métastase cérébrale mais sans bénéfice en survie globale (33).

Dans les CPC, une méta analyse de 1999 a réuni les résultats de ces différents essais (34) avec 987 patients au total, dont 85% de CPC localisés contre seulement 15% de CPC disséminés. Ils ont constaté une diminution absolue de 25,3 % de l'incidence cumulée de métastases cérébrales à 3 ans (59 % dans le groupe témoin contre 33 % dans le groupe PCI, $p < 0,001$), et une augmentation absolue de la survie globale de 5,4 % (de 15,3 % dans le groupe témoin à 20,7 % dans le groupe traité ($p = 0,01$)). Depuis, la PCI est devenue un standard de traitement dans la prise en charge des cancers localisés.

Une seconde méta-analyse publiée en 2001 par Meert and *al* (35) a repris 12 études randomisées, soit un total de 1547 patients, dans les stades localisés et disséminés. Elle a aussi retrouvé un bénéfice en survie sans progression cérébrale mais elle a retrouvé un bénéfice en survie globale uniquement chez les patients en réponse complète après traitement initial, que la maladie soit localisée ou disséminée. A noter que la réponse complète était déterminée sur une radiographie du thorax et non pas un scanner TAP ce qui laisse supposer une proportion non négligeable de patients considérés en réponse complète à tort avec les imageries actuelles.

Par la suite, plusieurs essais sont venus corroborer ces résultats dans différentes populations, avec notamment l'essai de Slotman and *al* (36) en 2007. Cet essai randomisé de phase 3 a comparé des patients avec un CPC disséminé en réponse partielle ou complète après chimiothérapie ayant ou non reçu la PCI. Cette étude retrouve un bénéfice en survie sans métastases cérébrales et en survie globale avec un Hazard ratio (HR) à 0,68 (IC95% [0,52 ; 0,88]) dans le groupe PCI malgré la présence d'une majorité de patients avec une maladie persistante sur le scanner TAP (environ 2/3 des patients inclus).

La PCI est donc devenue un standard de traitement d'abord chez les patients localisés puis disséminés et elle a ensuite été étudiée dans différentes indications. Notamment, Yang and *al*. (10) ont randomisé PCI ou non PCI chez des patients avec des stades limités T1-T2N0M0 traités par chirurgie suivie ou non d'une chimiothérapie adjuvante et avec ou sans PCI. Les résultats ont retrouvé un bénéfice en survie globale de l'ensemble des traitements adjuvants et en particulier de l'association d'une chimiothérapie adjuvante et d'une PCI.

C'est ainsi que la PCI s'est installée comme standard de traitement depuis une vingtaine d'années dans le CPC.

Devant l'apparition de nouvelles thérapeutiques, avec notamment l'avènement de l'immunothérapie, la survie dans les CPC commence à s'améliorer notamment dans les CPC disséminés. Les patients concernés par la PCI peuvent ainsi devenir des patients longs survivants pour un certain nombre d'entre eux avec une augmentation des considérations pour les effets secondaires des traitements, notamment de l'irradiation pan cérébrale.

2. Effets indésirables connus de l'irradiation pan cérébrale

Les effets indésirables aigus sont principalement dus à l'apparition d'un œdème cérébrale et à la rupture de la barrière hémato-encéphalique consécutive à la radiothérapie cérébrale. Ces effets sont fréquents et se présentent le plus souvent sous la forme d'une alopecie, de céphalées, de fatigue, des nausées et des vomissements. Ils peuvent être assez facilement modulés par l'utilisation de corticoïdes en cours de traitement en dehors de l'alopecie mais qui est le plus souvent réversible (37).

L'encéphalopathie subaiguë est un effet secondaire rare et plus tardif, qui survient entre un et six mois après la fin de l'irradiation. Son mécanisme serait dû à une démyélinisation diffuse. Les symptômes, qui disparaissent en plusieurs mois, comprennent des maux de tête, de la somnolence, de la fatigabilité et une altération transitoire des fonctions cognitives (38).

Il peut alors exister une modification de l'imagerie cérébrale que ce soit en IRM ou au TEP scanner 18-FDG. Au TEP scanner, on peut retrouver une diminution diffuse du métabolisme cérébrale (39), qui peut être unilatérale ou prédominer dans certaines régions comme le cortex frontal (40). En IRM, on peut retrouver une augmentation des hyper signaux T2 péri ventriculaire, une dilatation ventriculaire ou une atrophie corticale diffuse (41). Ces modifications peuvent être réversibles, en cas d'encéphalopathie subaiguë transitoire, ou définitive.

Des séquelles à long terme telles que des pertes de mémoire sévères, une déficience intellectuelle, voire une démence et une ataxie, ainsi que des anomalies à l'imagerie cérébrale (atrophie cérébrale, dilatation ventriculaire, modifications de la substance blanche péri ventriculaire et sous-corticale) ont commencé à être rapportées dans les années 1980 dans plusieurs études (41-46).

Les effets secondaires à long terme de l'irradiation pan cérébrale sont difficiles à étudier car il existe de nombreux facteurs confondants d'altération neurocognitive chez ces patients notamment le tabac, les autres thérapeutiques comme la chimiothérapie et la maladie elle-même avec l'apparition de métastases cérébrales qui ont un impact majeur sur les fonctions cognitives (42). De plus, les patients peuvent souffrir de dépression ou d'anxiété qui influent aussi sur les aptitudes neurocognitives. Mais l'âge reste le principal cofacteur de déclin neurocognitif, c'est pourquoi la PCI a d'abord été remise en cause dans cette population. Le déclin cognitif est l'effet secondaire de l'irradiation pan cérébrale le plus redouté (43). Mais il est difficile à étudier de part les facteurs confondants cités mais également car la plupart des études évaluent les tests cognitifs à 6 mois maximum du fait d'un faible nombre de patients longs survivants. Il est difficile alors de différencier les effets subaiguës transitoires des effets définitifs sur les fonctions cognitives.

Plusieurs explications physiopathologiques ont été avancées notamment la vasculopathie, la déplétion en oligodendrocytes, l'inflammation du système nerveux central et la destruction de cellules souches hippocampiques. Une des hypothèses principales est l'apparition d'une vasculopathie entraînant une démence proche de la démence vasculaire. Des études précliniques ont aussi révélé que la radiothérapie cérébrale réduit la neurogenèse de l'hippocampe, en induisant des changements dans la fonction neuronale (en particulier dans la plasticité synaptique) et en provoquant des réponses neuro-inflammatoires (44). Elle a ainsi une répercussion sur le système nerveux central en détruisant sa réserve de cellules souches.

Ensuite, des études d'imagerie ont mis en évidence une diminution du volume cérébral dans les suites d'une radiothérapie (41). Cette réduction de volume se produit immédiatement après la radiothérapie et ralentit avec le temps, aboutissant à une réduction totale maximale généralement inférieure à 10 % du volume de base. Cependant, ces études

n'incluent pas de tests neurocognitifs complets et ne peuvent pas se prononcer sur une association entre la perte de volume du cerveau entier et la détérioration de la fonction neuropsychologique.

En 2019, une étude a alors essayé de prouver le lien entre réduction du volume cérébral post radiothérapie et diminution des fonctions neurocognitives (45). Elle a repris 22 patients ayant reçu une PCI à la dose de 25 Gy en 10 fractions après une RTCT pour un CPC localisé. Les patients avaient une imagerie cérébrale et des tests neurocognitifs avant la PCI puis à 6, 12, 18 et 24 mois. Les résultats retrouvent un lien significatif entre diminution du volume cérébral à l'imagerie et l'altération des fonctions cognitives, notamment de la mémoire verbale, confirmant un peu plus le lien entre la PCI et l'apparition de troubles neurocognitifs.

Des études ont aussi cherché si cet effet neurocognitif pouvait être lié à la dose de l'irradiation. Ainsi une étude du RTOG (46) a comparé chez des patients en réponse complète après RTCT dans le cadre de CPC localisés, la PCI à la dose de 25 Gy en 10 fractions versus 36 Gy soit en 1 fraction par jour, soit en 2 fractions par jour. Les résultats de cette étude ont permis de mettre en évidence une relation entre les fortes doses utilisées pour la PCI et la toxicité chronique neurologique et donc de maintenir le standard de traitement à 25 Gy en 10 fractions. Le facteur pronostic le plus important retrouvé dans cette étude reste l'âge qui semble jouer un rôle majeur dans les effets neurocognitifs de la PCI.

Du fait de la mise en évidence d'effet neurocognitif à long terme de la PCI, plusieurs pistes pour diminuer ces effets ont été explorées (47).

3. Modalités de préservation neurocognitive

a) *Épargnes hippocampiques*

Les hippocampes jouent un rôle majeur dans un certain nombre de fonctions, comprenant : la concentration, la planification, l'orientation visuo-spatiale, l'acquisition et la consolidation de la mémoire qu'elle soit événementielle complexe ou à long terme. Ce rôle est médié notamment par la présence de cellules souches neuronales dans le gyrus denté de l'hippocampe jouant un rôle primordial dans l'encodage de la mémoire. C'est pourquoi

l'épargne hippocampique a été une des premières pistes de préservation neurocognitive dans le cadre de la radiothérapie pan cérébrale que ce soit en curatif (WBRT) ou en prophylactique (PCI), pour diminuer ses effets neurocognitifs.

Des études observationnelles ont permis de déterminer la sécurité de cette pratique en retrouvant seulement 3 à 5% de métastases cérébrales au niveau des hippocampes (48)(49). Ainsi, les hippocampes représentent une voie possible de préservation des fonctions neurocognitives sans augmentation majeure du risque de métastases cérébrales. Dans une étude de phase II conduite par le RTOG (50), les patients traités par WBRT avec épargne des hippocampes avaient moins de détérioration cognitive. Le Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) ne baissait que de 7 % après 4 mois de traitement contre 30 % en cas de WBRT classique. Dans cette étude, la dose reçue au niveau des deux hippocampes ne dépassait pas la dose seuil équivalente de 7,4 Gy pour la D40%.

Sur cette base, le RTOG a initié une phase 3 (RTOG 1317) évaluant l'efficacité de la protection hippocampique chez des patients recevant une PCI dans le cadre d'un CPC, la dose de la PCI étant de 25 Gy en 10 fractions. Un essai similaire a été conduit aux Pays-Bas (NCT01780675) (51) randomisant les patients traités par PCI pour un CPC en PCI classique et PCI avec épargne hippocampique. Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes au niveau des tests neuropsychologiques.

L'association de l'épargne hippocampique (Figure 2) à d'autres méthodes, détaillées plus bas, pour limiter le déclin cognitif a été envisagée, avec notamment cet essai de phase 3 de Brown *and al.* (52) qui a comparé WBRT avec épargne hippocampique et Mémantine contre WBRT avec Mémantine chez des patients ayant des métastases cérébrales. Cet essai publié en 2020 retrouve un risque de défaillance cognitive significativement plus bas dans le groupe WBRT avec épargne hippocampique et Mémantine.

A ce jour, l'épargne hippocampique n'est pas recommandée de façon systématique dans l'irradiation cérébrale prophylactique en l'absence de preuve suffisante, mais reste une option et nécessite de nouveaux essais thérapeutiques (23).

Mais ces recommandations vont peut-être évoluer dans les suites de la publication récente, en août 2021, d'une étude randomisée de phase III (53). Cette étude a randomisé

150 patients entre PCI et PCI avec épargne hippocampique. Elle retrouve une réduction du déclin cognitif, notamment à l'épreuve de rappel libre à 3 mois (déclin chez 5,8% des patients avec épargne hippocampique contre 23,5% (IC95% : [1,57 ; 15,86]), sans différence sur la survie globale, l'incidence des métastases cérébrales et la qualité de vie.

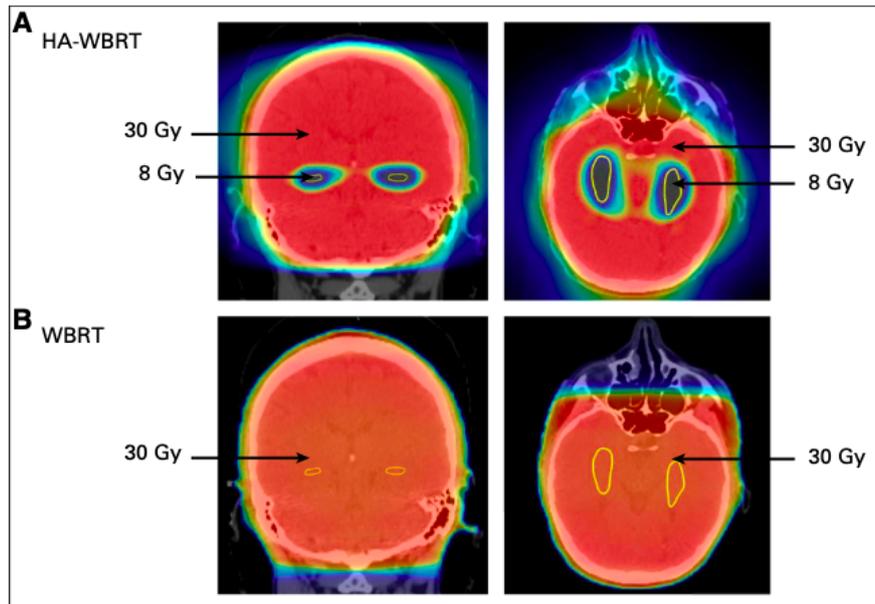


Figure 2 : Principe de l'épargne hippocampique (52).

b) Agents pharmaco-protecteurs

Parmi les autres techniques envisagées pour limiter le déclin cognitif, les agents neuroprotecteurs ont été étudiés, notamment ceux utilisés dans le traitement des démences en particulier vasculaire ou de type Alzheimer.

La Mémantine est un antagoniste des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui bloque la stimulation pathologique excessive des récepteurs du NMDA. Elle s'est avérée bénéfique dans la démence et neuro protectrice dans des modèles précliniques d'irradiation cérébrale (54). Un essai de phase 3 (55) a comparé l'association de WBRT avec la Mémantine prophylactique pendant et après la radiothérapie versus un placebo. Elle a permis de mieux préserver la fonction cognitive avec une augmentation du temps avant déclin cognitif et elle a montré une amélioration de l'épreuve du rappel différé à 24 mois de façon significative. Le profil de tolérance de la Mémantine étant comparable au placebo, cette stratégie

thérapeutique peut être proposée malgré l'absence de significativité sur le critère de jugement principal.

Le Donépézil a également été testé, c'est un inhibiteur réversible de la cholinestérase qui augmente aussi la perfusion cérébrale. Il a prouvé son utilité dans les démences d'Alzheimer mais aussi dans la maladie de parkinson et d'autres atteintes du système nerveux central. Une étude de phase 3 (56) a comparé l'administration de Donépézil pendant 6 à 18 semaines, si bien toléré, contre un placebo à 6 mois d'un traitement par WBRT de métastases cérébrales. Cette étude a montré un bénéfice modeste mais statistiquement significatif de l'administration de Donépézil sur certaines fonctions neurocognitives notamment chez les patients avec des déficits neurocognitifs pré traitement.

Ces molécules ne sont actuellement pas recommandées mais restent des options de traitement.

D'autres molécules sont en cours d'étude préclinique chez des souris irradiées au niveau cérébral, comme par exemple la Metformine qui améliore le volume cérébral (57), le Lithium qui limite la mort cellulaire des cellules souches hippocampiques (58) ou encore les anti COX 2, comme le Célécoxib, qui semblent être des protecteurs de la substance blanche en diminuant l'inflammation post radiothérapie (59)(60).

c) Absence d'irradiation pan cérébrale

Ces dernières années, l'accessibilité à l'IRM s'est considérablement améliorée. De plus, la radiochirurgie (RCS) s'est fortement développée. Le Gamma Knife (GK) (Figure 3) est un appareil qui permet de délivrer une multitude de faisceaux provenant de sources de cobalt. Il permet ainsi d'administrer de très fortes doses de radiothérapie de façon extrêmement focalisée.

La RCS a moins d'effets neurocognitif que la WBRT mais plus de risque de radionécrose. La radionécrose est une complication de la radiothérapie et plus particulièrement de la RCS qui apparaît entre 6 et 12 mois après le traitement. Son incidence varie entre 5 et 26% (61)(62) après RCS. Elle peut être difficile à différencier d'une progression sur une IRM classique et il

peut aussi y avoir une association entre radionécrose et progression dans 50% des cas de radionécrose (63). Les examens les plus adaptés pour son diagnostic sont l'IRM multimodale (spectroscopie et perfusion) (64) et le TEP scanner au 18 FDG ou à la L-DOPA (65)(66).

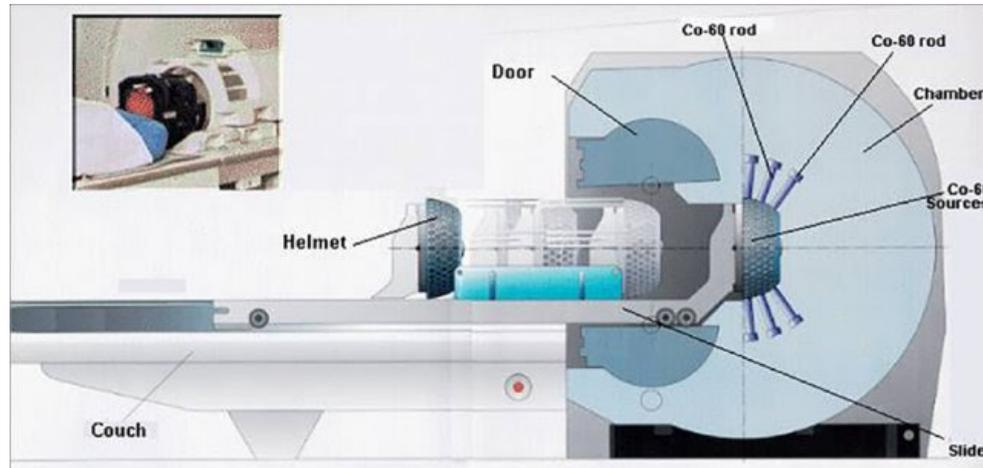


Figure 3 : Gamma Knife

A l'ère de ces nouvelles technologies et de leurs accessibilités, la question de l'irradiation pan cérébrale, que ce soit en prophylactique ou en présence de métastases cérébrales, est de plus en plus débattue.

Cette approche a d'abord été envisagée dans d'autres histologies comme les mélanomes ou les CBNPC notamment les adénocarcinomes. Comme nous l'avons déjà précisé précédemment, la PCI a été abandonnée chez les patients suivis pour un CBNPC du fait de l'absence de bénéfice démontré en survie globale dans les différentes études réalisées (33) et récemment confirmée par une méta analyse publiée en 2020 qui retrouve également une absence de bénéfice en survie globale à la PCI (67).

Puis il a été envisagé, dans un second temps, de ne pas réaliser d'irradiation pan cérébrale (WBRT) complémentaire à l'apparition d'un nombre limité de métastases et ce avec l'essor du GK et des différentes machines dédiées à la radiothérapie stéréotaxique.

De multiples essais ont comparé la RCS à la WBRT pour le traitement de métastases cérébrales de nombreux cancers. Notamment, un essai de l'EORTC de phase 3 publié en 2011 (68) a comparé la WBRT avec la surveillance après un traitement des métastases cérébrales (< 4) par chirurgie ou RCS dans de multiples histologies. Cette étude a retrouvé une diminution de la survie sans métastase cérébrale mais sans différence sur la survie globale.

Dans les suites de nombreux autres essais ont été publiés, dont deux essais publiés par Brown

and *al.* (69)(70). Ces essais ont comparé la RCS à la WBRT que ce soit RCS vs RCS associée à une WBRT pour le premier ou RCS vs une WBRT seule pour le second. Dans les deux études, la WBRT était associée à un déclin cognitif et à une détérioration de la qualité de vie. Les auteurs ont conclu, à nouveau, à l'absence de différence significative entre les 2 populations en termes de survie globale.

Actuellement, le standard de traitement des métastases cérébrales dans de nombreuses histologies et notamment les CBNPC (pour un nombre de métastases limité) est le traitement local seul par chirurgie associée à une radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire ou une radiothérapie stéréotaxique (SBRT) ou RCS seule s'il n'y a pas d'indication opératoire. Il se discute aussi actuellement la place d'une RCS ou SBRT en préopératoire afin de réduire le risque de diffusion leptoméningée des chirurgies de métastases cérébrales (71). Plusieurs études sont en cours d'inclusion : NCT03750227 et NCT03741673 ou d'autres sont déjà fermées aux inclusions (NCT04069910).

L'irradiation de l'ensemble de l'encéphale n'est plus recommandée pour les CBNPC, elle reste le traitement palliatif en cas d'apparition de multiples métastases cérébrales non accessibles à un traitement local (23).

Cependant, les patients atteints de CPC ont été exclus de ces essais qui ont changé la pratique et, par conséquent, la WBRT est restée la norme de soins pour les métastases cérébrales du CPC.

Dans la prise en charge des métastases cérébrales dans les CPC, les recommandations, que ce soit sur la PCI ou sur la WBRT à l'apparition de métastases cérébrales, sont anciennes et elles s'appuient sur des études sans IRM pré-thérapeutique et avec des modalités de traitements anciennes (21)(36).

Du fait de la présence de toxicités neurocognitives non négligeables et de l'émergence de nouvelles thérapeutiques et technologies, plusieurs essais plus récents ont remis en cause cette stratégie.

4. Controverse dans le cancer du poumon à petite cellule

a) *Vers la fin de l'irradiation prophylactique cérébrale ?*

Depuis la méta-analyse de 1999, plusieurs autres études ont démontré l'intérêt d'une PCI, notamment l'étude de 2007 de Slotman and *al.* (36). Mais cette étude a été vivement critiquée principalement du fait de l'absence d'imagerie cérébrale par IRM avant la PCI qui pourrait avoir sous-estimé la présence de métastases et ainsi créer un biais de sélection majeur.

En effet, la présence de métastases cérébrales est fortement sous-estimée avec l'absence de réévaluation par imagerie cérébrale avant la PCI. Une étude de Manapov and *al.* (72) publiée en 2008 a réalisé une IRM cérébrale avant PCI chez des patients suivis pour un CPC localisé en réponse complète après RTCT. Cette étude a retrouvé 32,5% de métastases cérébrales à l'IRM pré PCI.

En 2017, l'étude japonaise de Takahashi and *al.* (73) a remis en question l'étude de Slotman and *al.* (36) et les recommandations, en réalisant une étude avec IRM pré thérapeutique systématique et en comparant PCI et absence de PCI avec un suivi par IRM tous les 3 mois. Cette étude de phase 3 randomisée a inclus 224 patients suivis pour un CPC disséminé en réponse partielle ou complète après chimiothérapie. Les patients ont été randomisés en 2 groupes : PCI à 25 Gy en 10 fractions ou surveillance par IRM tous les 3 mois. Elle a montré l'absence de différence en survie sans progression et de survie globale (médian OS 13,7 vs 11,6 avec $p=0,009$) entre le bras surveillance et le bras PCI. Des critiques ont été faites sur cette étude, notamment le fait qu'elle ait été réalisée dans une population exclusivement japonaise ayant un accès facile à l'IRM et qu'elle n'ait pas eu la puissance suffisante pour montrer un bénéfice en survie globale. De plus, elle ne décrit pas les modalités des traitements réalisés lors de l'apparition de métastases cérébrales (WBRT ou SBRT ?). Mais depuis cette étude, la PCI est fortement remise en cause dans les CPC disséminés et la surveillance par IRM tous les 3 mois est devenue une option dans les dernières recommandations européennes de l'ESMO 2021 (7).

Par analogie, elle est aussi remise en cause dans les CPC localisés mais il n'y a pas, à ce jour, d'étude randomisée dans cette population nous permettant de surseoir à la PCI dans cette indication.

Plusieurs études rétrospectives ont exploré l'absence de PCI chez les patients suivis pour un CPC localisé, ne montrant pas de différence significative en survie globale (74). Mais ces études restent des études rétrospectives nécessitant une validation par des essais randomisés.

Depuis ces derniers essais, les recommandations européennes (ESMO) (7) ont été mises à jour en 2021.

Pour les patients ayant une tumeur localisée en réponse partielle ou complète après RTCT, la PCI reste recommandée chez les patients de moins de 70 ans, $PS \leq 2$. Elle doit être discutée avec le patient en cas d'âge de plus de 70 ans et/ou $PS > 2$.

Chez les patients ayant une tumeur disséminée en réponse partielle ou complète après chimiothérapie 1^{ère}, la PCI est recommandée chez les patients de moins de 75 ans et $PS \leq 2$. Cependant, la surveillance par IRM tous les 3 mois est une option avec un traitement par WBRT à l'apparition de métastases cérébrales.

b) Vers une approche focale du traitement des métastases cérébrales ?

L'autre controverse actuelle est le traitement à l'apparition de métastases cérébrales ou en cas de métastases cérébrales au diagnostic. En raison de l'augmentation de la surveillance IRM et de la diminution de l'administration de la PCI, les métastases cérébrales asymptomatiques de petites tailles sont identifiées de plus en plus fréquemment chez les patients atteints de CPC. Un plus grand nombre de patients deviennent alors des candidats potentiels pour une RCS de première ligne sans irradiation cérébrale préalable.

Plusieurs études rétrospectives de petits effectifs ont étudié la possibilité de traitement des métastases par SBRT ou RCS en première ligne de traitement des métastases cérébrales dans le CPC. Une des premières études a été publiée en 2002 par Serizawa and *al.* (75) et a comparé 34 patients ayant des métastases cérébrales d'un CPC traitées par GK à des patients ayant des métastases cérébrales d'un CBNPC également traitées par GK. Dans cette étude, il n'a pas été trouvé de différence en survie globale. Depuis, plusieurs études

rétrospectives ont été publiées. Notamment, une étude rétrospective de plus grande ampleur a été publiée en 2019 (76) qui a étudié des patients avec des métastases cérébrales d'emblée de CPC dont 487 patients ayant reçu une RCS en première ligne de traitement. Il a été retrouvé un bénéfice en survie globale en faveur de la RCS. Cependant, il existe des biais importants liés à la nature rétrospective de l'étude notamment dans la sélection des patients ayant reçu la RCS (plus jeune, absence de métastase extra cérébrale).

L'étude de cohorte rétrospective FIRE-SCLC publiée en 2020 (77) a étudié 710 patients traités par RCS en première ligne pour des métastases cérébrales de CPC. Cette étude retrouve une survie globale de 8,5 mois comparable à celle d'une cohorte traitée par WBRT après ajustement sur les facteurs confondants.

Et récemment, une méta-analyse publiée en 2021 (78) regroupant 9 études rétrospectives, et un total de 1638 patients, a retrouvé un bénéfice en survie globale à la RCS. De nombreux essais prospectifs sont actuellement en cours pour évaluer la RCS comme traitement des métastases cérébrales des CPC.

Au total, l'irradiation pan cérébrale est de plus en plus remise en cause que ce soit en prophylactique ou à l'apparition des métastases cérébrales alors qu'elle reste le standard de traitement.

Le but de notre étude est donc d'étudier et de décrire le devenir des patients traités à l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (APHM) porteurs d'un CPC sans métastase cérébrale au diagnostic, en rémission complète ou partielle après le traitement systémique et n'ayant pas reçu de PCI et de les comparer à une même population ayant reçu une PCI.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, mono centrique, de patients pris en charge pour un CPC localisé ou disséminé extra cérébral, à l'APHM entre janvier 2014 et décembre 2019, en réponse ou stable après chimiothérapie ou radio chimiothérapie ayant une indication de PCI.

Les critères d'inclusion étaient :

- CPC localisé ou disséminé prouvé histologiquement
- PS \leq 2
- Age > 18ans
- Diagnostic entre janvier 2014 et décembre 2019
- Suivi à l'APHM

Les critères de non inclusions étaient :

- Métastases cérébrales initiales
- Progression extra cérébrale en cours ou immédiatement après traitement premier
- Progression cérébrale en cours ou immédiatement après traitement premier
- PS \geq 3

Les caractéristiques initiales des patients, les détails des traitements initiaux, et les données cliniques ont été extraits des dossiers médicaux. L'étude a été déclarée au RGPD. La date de diagnostic retenue était la date du prélèvement histologique.

1. Traitements initiaux

Tous les patients recevaient de la chimiothérapie à base de CISPLATINE ou CARBOPLATINE associée à l'ETOPOSIDE.

Pour les patients disséminés, le traitement reposait principalement sur la chimiothérapie, de 4 à 6 cycles de chimiothérapie.

Pour les patients localisés, le traitement pouvait reposer sur de la chirurgie en association à un traitement adjuvant mais pour la plupart des patients, le traitement reposait sur une association de RTCT que ce soit en concomitant ou en séquentiel.

Dans le cadre de la radiothérapie, 2 schémas principaux ont été utilisés : le schéma uni fractionné avec 60 à 66 Gy en 30 à 33 fractions ou le schéma bi fractionné avec 45 Gy en 30 fractions.

Les patients ont été réévalués dans les 2 mois après la fin du traitement initial par scanner TAP et imagerie cérébrale (par IRM ou scanner). Ils étaient considérés en réponse complète en cas d'absence de maladie visible sur les imageries, en réponse partielle, stable ou en progression selon les critères RECIST 1.1. En cas de progression extra cérébrale ou cérébrale à cette réévaluation, les patients n'étaient pas inclus dans notre étude.

Les patients recevaient ou non la PCI, à l'appréciation du radiothérapeute et en accord avec le patient.

Les causes de non-réalisation de la PCI étaient : refus des patients, présence d'antécédents neurologiques, âge des patients supérieur à 70 ans, pathologie aiguë intercurrente et patients perdus de vue après traitement initial.

2. Traitements à l'apparition de métastases

La radiothérapie pan encéphalique était délivrée sous les accélérateurs linéaires. La radiothérapie stéréotaxique était délivrée sous les accélérateurs linéaires ou sous le cyberknife. La radiochirurgie était délivrée sous le GK.

Le traitement des patients ayant reçu la PCI reposait principalement sur une RCS. Pour les patients n'ayant pas reçu de PCI initialement, le traitement par RCS était privilégié après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en fonction du nombre de métastases cérébrales, de l'état général du patient ou encore de la maladie extra cérébrale.

A la 2^{ème} et 3^{ème} progression cérébrale, le traitement privilégié était le Gamma Knife avec possibilités d'autres modalités de traitement, toujours après discussion en RCP.

3. Cause de décès et évaluation aux dernières nouvelles

Le maladie extra cérébrale aux dernières nouvelles était considérée comme en rémission en cas d'absence de maladie extra cérébrale identifiable au dernier scanner, comme stable ou en progression selon les critères RECIST 1.1 sur le dernier scanner.

La maladie cérébrale aux dernières nouvelles était classée en 3 catégories :

- Absence de maladie cérébrale chez les patients n'ayant jamais eu de métastase cérébrale identifié aux dernières nouvelles.
- Maladie cérébrale contrôlée en cas de stabilité ou régression des métastases cérébrales à la dernière imagerie, ou en cas de radionécrose sans récurrence associée prouvé par 2 modalités d'imageries différentes.
- Maladie cérébrale progressive en cas de progression cérébrale à la dernière imagerie ou d'apparition d'une méningite carcinomateuse prouvé par ponction lombaire (PL).

Dans notre étude, pour définir la radionécrose, les patients devaient avoir au moins 2 imageries concordantes (IRM avec spectrométrie, IRM de perfusion ou TEP scanner au 18FDG ou à la L-DOPA) et une absence d'évolution prouvée dans les suites de leur prise en charge. En cas de radionécrose sans signe de progression associé les patients étaient considérés comme contrôlés au niveau cérébral. Pour définir la progression cérébrale, les critères RANO modifié était utilisé (79) (Annexe 3).

Le décès pouvait être lié au cancer, à une autre cause ou de cause inconnue. En cas de décès lié au cancer on distinguait, si connue, les décès liés à une progression cérébrale des décès liés à une progression extra cérébrale.

B. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale.

Les critères de jugements secondaires étaient :

- La survie sans progression cérébrale,
- La survie sans progression extracérébrale,
- Le nombre d'événements cérébraux,
- L'incidence cumulée des métastases cérébrales.

Un événement cérébral était défini comme l'apparition ou la progression d'une ou plusieurs métastase(s) cérébrale(s).

Le 1^{er} événement cérébral était défini comme la première imagerie (scanner ou IRM) mettant en évidence une lésion cérébrale suspecte.

La survie globale était définie par le temps écoulé entre le diagnostic et le décès quelle qu'en soit la cause, censuré à la date des dernières nouvelles.

La Survie sans progression cérébrale (SSPC), sans progression extra cérébrale (SSPEC) étaient définies par le temps écoulé entre le diagnostic et la survenu des différents événements respectivement, censuré à la date des dernières nouvelles.

Le délai avant métastase cérébrale était défini comme le temps entre le diagnostic et l'apparition de métastase cérébrale ou la date des dernières nouvelles.

C. Statistiques

Les caractéristiques des patients et du traitement ont été présentées selon une méthode statistique descriptive. Les résultats sont présentés en moyenne, écart-type, médiane interquartile (IRQ) (pour les données non normalement distribuées) et minimum-maximum pour les données quantitatives, et en fréquences et pourcentages pour les données qualitatives.

Pour déterminer la SG, SSPC, SSPEC, nous avons utilisé la méthode de Kaplan Meier pour estimer la survie médiane avec un intervalle de confiance de 95% et le modèle de Cox

pour déterminer les Hazard ratios (HR) lors de comparaisons entre les groupes (PCI versus non PCI) avec un intervalle de confiance de 95%. Des analyses uni variée et multi variée suivant le modèle de Cox ont été utilisées pour identifier des facteurs pronostics de la survie globale et de la survie sans progression cérébrale. L'analyse multi variée incluait toutes les variables cliniques significatives en uni variée ($p < 0.2$) ainsi que la réalisation ou non de la PCI initiale.

Un $p < 0.05$ était considéré comme significatif. L'intervalle de confiance à 95% était rapporté.

L'analyse statistique a été réalisée grâce au programme IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0(IBM SPSS Inc., Chicago, IL, United States of America).

III. RESULTATS

A. Patients

Au total, 67 patients ont été inclus dans l'étude avec 26 patients dans le groupe sans PCI et 41 patients dans le groupe avec PCI. Les caractéristiques des patients de la population générale sont présentées dans le tableau 1.

Parmi eux 53,7% de patients avaient un CPC localisé et 46,3% un CPC disséminé. L'âge médian au diagnostic était de 64 ans (42-67). Il s'agissait majoritairement d'hommes (61,2%), fumeurs sevrés au diagnostic (65,7%) ou actifs (32,8%) avec en moyenne 53 paquets-année (PA) par patient, il n'y avait qu'une patiente non fumeuse. La majorité des patients étaient PS 0 ou 1 initialement (89,5%). Un seul patient était PS 3 initialement du fait de la maladie, mais nous avons décidé de l'inclure en raison de la nette amélioration de son état général après chimiothérapie première. 23,9% des patients avaient un antécédent neurologique au diagnostic (dont 4 antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), 4 troubles cognitifs, 3 épilepsies et 5 encéphalites ou autres syndromes paranéoplasiques).

Nous avons d'abord comparé les populations de patients chez les disséminés et chez les localisés (Annexe 4). Il n'existait pas de différence significative entre ces 2 groupes sur les caractéristiques initiales des patients en dehors de critères attendus comme différents : le stade initial et les traitements initiaux. Il n'y avait notamment pas de différence en termes de réalisation ou non de la PCI. C'est pourquoi nous avons décidé d'étudier la population dans sa globalité sans distinction entre les patients localisés et disséminés.

Caractéristiques des patients au diagnostic	Nombre de patients = 67 (100%)	Caractéristiques des patients au diagnostic (suite)	Nombre de patients = 67 (100%)
Age, moyen (min-max)	64 (42-87)	Stade	
Sexe, n (%) :		- IA	2 (3%)
- Femme	26 (38,8%)	- IIB	2 (3%)
- Homme	41 (61,2%)	- IIIA	17 (25,4%)
Tabac :		- IIIB	14 (20,9%)
- Non-fumeur	1 (1,5%)	- IIIC	7 (10,4%)
- Sevré au diagnostic	44 (65,7%)	- IVA	6 (9%)
- Actif	22 (32,8%)	- IVB	19 (28,4%)
Tabac		Traitements	
Moyenne de PA (Min-Max)	53 (0-160)	- Chirurgie + chimio	3 (4,5%)
Date Diagnostic :		- RTCT concomitante	20 (29,8%)
- 2014	11 (16,4%)	- RTCT séquentielle	12 (17,9%)
- 2015	13 (19,4%)	- Chimiothérapie	32 (47,8%)
- 2016	14 (20,9%)	Schéma RT	
- 2017	10 (14,9%)	- Mono fractionné	12 (17,9%)
- 2018	12 (17,9%)	- Bi fractionné	19 (28,4%)
- 2019	7 (10,5%)	- Autre (30Gy/10F)	2 (3%)
PS initial :		- NA	34 (50,7)
- 0	34 (50,7%)	Réponse après traitement	
- 1	26 (38,8%)	- Stable	3 (4,5%)
- 2	6 (9%)	- Réponse partielle	51 (76,1%)
- 3	1 (1,5%)	- Réponse complète	13 (19,4%)
Antécédents neurologiques :		Immunothérapie :	
- Pas d'antécédent	51 (76,1%)	- Oui	13 (19,4%)
- Antécédents	16 (23,9%)	- Dont adjuvante	5 (7,5%)
Types d'antécédents neurologiques :		- Non	54 (80,6%)
- AVC	4 (5,9%)	IRM initiale	
- Troubles cognitifs	4 (5,9%)	- Oui	36 (53,7%)
- Epilepsie	3 (4,5%)	- Non	31 (46,3%)
- Encéphalite / syndrome paranéoplasique	5 (7,6%)	Anomalie substance blanche	
- NA	51 (76,1%)	- Oui	29 (43,3%)
Dissémination		- Non	7 (10,4%)
- Localisé	36 (53,7%)	- NA	31 (46,3%)
- Disséminé	31 (46,3%)	Suivi IRM régulier :	
		- Oui	14 (20,9%)
		- Non	53 (79,1%)
		PCI :	
		- Oui	41 (61,2%)
		- Non	26 (38,8%)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population initiale

Nous avons ensuite comparé les populations de nos 2 groupes : PCI et absence de PCI (Tableau 2). Les caractéristiques initiales de la population étaient globalement comparables entre le groupe PCI et absence de PCI, notamment il n'y avait pas de différence significative des patients localisés et disséminés dans les 2 groupes. Il existait une différence significative au niveau des antécédents neurologiques qui étaient présents chez 12% des PCI contre 42% des non PCI ($p = 0,005$). Les années de prise en charge des patients étaient également différentes : les patients ayant reçu une PCI ont été pris en charge le plus souvent avant 2017 et ceux n'ayant pas reçu de PCI ont été pris en charge majoritairement à partir de 2017 ($p < 0,001$). La distribution des années de prises en charge selon le statut PCI ou non est représentée dans la figure 4. Le nombre de 1^{er} événement cérébral n'était lui pas significativement différent entre les 2 groupes.

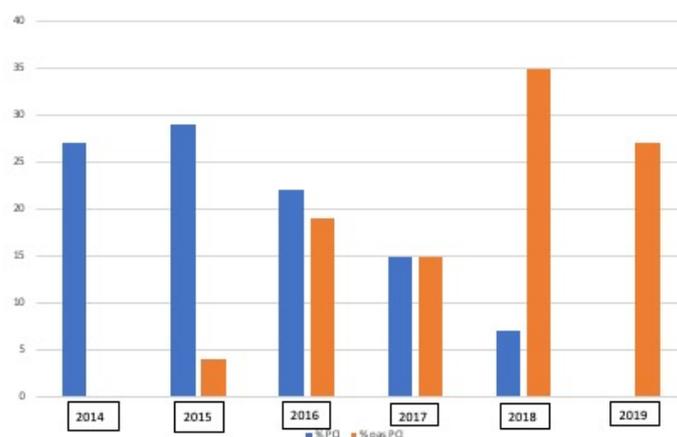


Figure 4 : Distribution selon les années de prise en charge des patients PCI/pas PCI

Caractéristiques des patients au diagnostic en fonction du stade	Pas de PCI 26	PCI 41	p (<0,05)
Age moyen	65 (47-82)	63 (42-87)	NS
Sexe, n (%) :			NS
- Femme	9 (34,6%)	17 (41,5%)	
- Homme	17 (65,4%)	24 (58,5%)	
Tabac PA Moyenne (Min-Max)	56 (0-160)	52 (2-130)	NS
Date diagnostic :			< 0.001
- < 2017	6 (23,1%)	32 (78%)	
- ≥ 2017	20 (76,9%)	9 (22%)	
PS initial :			NS
- 0	10 (38,5%)	24 (58,5%)	
- 1	12 (46,2%)	14 (34,1%)	
- 2	3 (11,5%)	3 (7,3%)	
- 3	1 (3,8%)	0	
État neurologique :			0.005
- Pas de d'ATCD neuro	15 (57,7%)	36 (87,8%)	
- ATCD neuro	11 (42,3%)	5 (12,2%)	
Dissémination :			NS
- Localisé	15 (57,7%)	21 (51,2%)	
- Disséminé	11 (42,3%)	20 (48,8%)	
Stade :			NS
- I/II	3 (11,5%)	1 (2,4%)	
- III	14 (53,9%)	38 (58,5%)	
- IV	9 (34,6%)	25 (39,1%)	
Traitement			NS
- Chirurgie + chimio	2 (7,7%)	1 (2,4%)	
- RTCT concomitante	8 (30,8%)	12 (29,3%)	
- RTCT séquentielle	5 (19,2%)	7 (17,1%)	
- Chimiothérapie seule	11 (42,3%)	21 (51,2%)	
Réponse après traitement :			NS
- Stable	1 (3,8%)	2 (4,9%)	
- Réponse partielle	17 (65,4%)	34 (82,9%)	
- Réponse complète	8 (30,8%)	5 (12,2%)	
Immunothérapie :			NS
- Oui (dont adjuvante)	6 (23,1%) dont 1 (3,8%)	7 (17,1%) dont 4 (9,8%)	NS
- Non	20 (76,9%)	34 (82,9%)	
IRM initiale	16 (61,5%)	20 (38,8%)	NS
Nombre de 1 ^{er} évènement cérébral	12 (46,2%)	15 (36,6%)	NS

Tableau 2 : Analyse descriptive des patients selon le groupe PCI ou pas de PCI

B. Analyses de survie

Au moment de l'analyse des données, 45 patients étaient décédés : 12 patients sur 26 (46,2%) parmi ceux n'ayant pas eu la PCI et 33 sur 41 patients (80,5%) ayant eu la PCI. La médiane de suivi depuis le diagnostic était de 21,6 mois.

La médiane de survie globale (Figure 5A) était de 30,4 mois (IC95% [18,7 ; 42,1]) chez les patients n'ayant pas eu de PCI versus 22,3 mois (IC95% [10,4 ; 34,1]) chez les patients ayant reçu la PCI. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,405$). La médiane de survie des patients disséminés (annexe 5) était de 13,5 mois (IC95% [5,6 ; 21,4]) sans PCI versus 14,3 mois (IC95% [11,7 ; 16,9]) chez ceux avec PCI sans différence significative. Chez les patients localisés, la médiane de survie n'a pas été atteinte dans le groupe n'ayant pas eu la PCI et était de 37,2 mois (IC95% [21,2 ; 53,2]) dans le groupe avec PCI sans différence significative.

Il n'existait pas non plus de différence significative en termes de survie sans progression extra cérébrale (Figure 5B) avec une médiane de 30,4 mois (IC95% [17,9 ; 42,9]) dans le groupe sans PCI et de 26,1 mois (IC95% [15,0 ; 37,1]) dans le groupe PCI.

La médiane de survie sans événement cérébral (Figure 5C) était de 17,6 mois dans le groupe sans PCI versus 38,8 mois (IC95% [17,6 ; 59,9]) dans le groupe PCI. Il n'y avait pas de différence significative. Cependant, lors de l'analyse en sous-groupe (Annexe 6) il existe une différence de survie sans progression cérébrale chez les patients disséminés. En effet, chez les patients disséminés, la médiane de survie sans progression cérébrale est de 8,7 mois (IC95% [7,6 ; 9,8]) dans le groupe sans PCI versus 14,6 mois (IC95% [8,8 ; 20,4]) dans le groupe PCI ($p=0,011$). Chez les patients localisés, la médiane de survie sans progression cérébrale n'était pas atteinte dans les 2 groupes.

La survie sans 2^{ème} progression cérébrale (Figure 5D) chez les patients ayant un 1^{er} évènement n'était pas statistiquement différente. Elle était de 7,4 mois (IC95% [2,4 ; 12,4]) dans le groupe sans PCI contre 4,4 mois (IC95% [3,1 ; 5,7]) dans le groupe PCI.

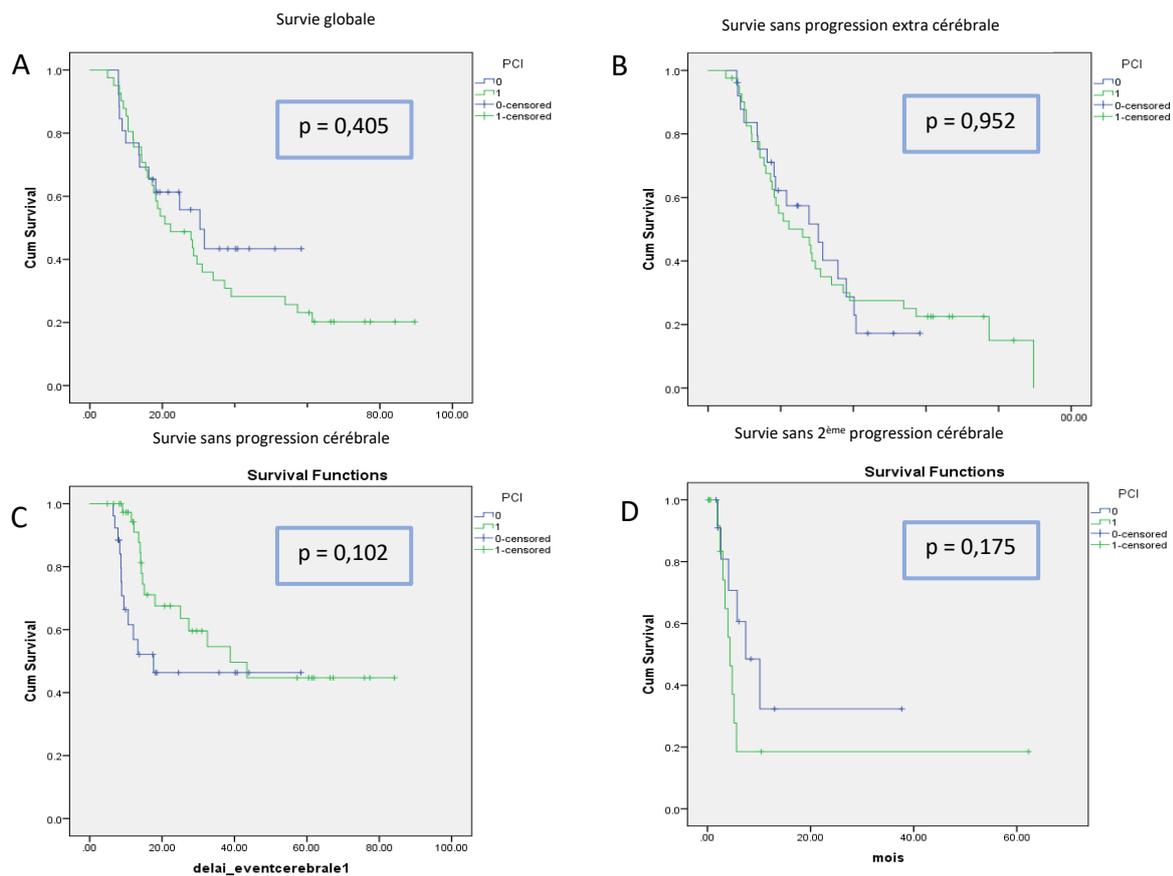


Figure 5 : A. Survie globale - B. Survie sans progression extra cérébrale - C. Survie sans progression cérébrale - D. Survie sans progression 2^{ème} progression cérébrale

L'incidence cumulée des métastases cérébrales dans la population globale (Figure 6A) était de 33.7% à 1 an dans le groupe sans PCI et de seulement 5.7% dans le groupe PCI mais à 4 ans elle était toujours de 53.7% dans le groupe sans PCI contre 55.3% dans le groupe PCI.

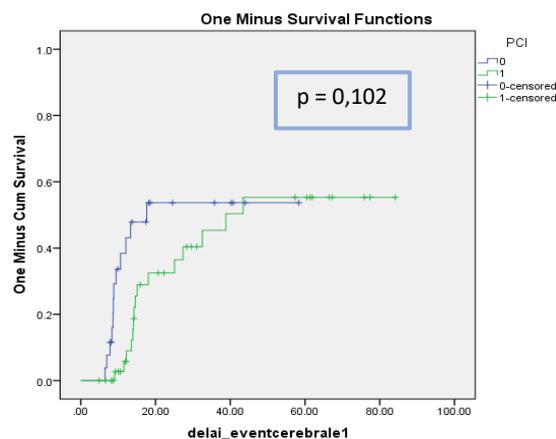


Figure 6 : 6A Incidence cumulée des métastases cérébrales

C. Analyses univariées et multivariées

Les analyses univariées de la survie globale et de la survie sans progression cérébrale sont présentées en Annexe 7 et Annexe 8.

L'analyse multivariée de la survie globale (Tableau 3) montre que les facteurs de risque apparaissant significatifs sont notamment le PS avec un Hazard Ratio (HR) à 3,22 (IC95% : [1,34 ; 4,75]) et la réponse complète au traitement initial avec un HR à 0,15 (IC95% : [0,02 ; 0,88]). Le fait de recevoir une PCI n'est lui pas retrouvé comme significatif avec un HR à 0,44 (IC95% : [0,25 ; 1,82]).

Facteurs	HR (IC95%)	p value
Age	1,02 [0,99 ; 1,06]	0,244
Dissémination	2,35 [0,88 ; 6,28]	0,089
PS initial :		
- 1 vs 0	3,22 [1,34 ; 7,75]	0,009
- 2 vs 0	2,75 [0,67 ; 11,25]	0,160
- 3 vs 0	2,72 [0,22 ; 34,38]	0,439
Traitement initial :		
- RTCT séquentielle vs chimio	0,80 [0,27 ; 2,43]	0,697
- RTCT concomitante vs chimio	0,85 [0,25 ; 2,86]	0,796
Réponse au traitement 1^{er} :		
- RP vs stable	0,40 [0,10 ; 1,66]	0,207
- RC vs stable	0,15 [0,02 ; 0,88]	0,036
PCI	0,67 [0,25 ; 1,82]	0,439
Progression EC avant 1 ^{er} évènement cérébral	0,70 [0,26 ; 1,84]	0,463
Méta EC aux dernières nouvelles		
- Stable vs pas de métastase EC	0,11 [0,02 ; 0,69]	0,019
- Progression vs pas de métastase EC	0,61 [0,21 ; 1,72]	0,345
Méta cérébrale aux dernières nouvelles		
- Stable vs pas de métastase	1,15 [0,22 ; 5,95]	0,870
- Progressive vs pas de métastase	12,66 [2,21 ; 72,48]	0,004

Tableau 3 : Analyse multivariée de la survie globale.

L'analyse multivariée de la survie sans 1^{er} évènement cérébral (Tableau 4) montre que les facteurs de risque apparaissant significatifs sont la dissémination initiale avec un HR à 5,76 (IC95% : [1,77 ; 18,72]), la présence d'une immunothérapie à un moment donné du traitement

ressort comme un facteur protecteur de l'apparition de métastases cérébrales avec un HR à 0,19 (IC95% : [0,04 ; 0,81]), la réalisation d'une PCI ressort également comme facteur protecteur avec un HR à 0,35 (IC95% : [0,16 ; 0,76]).

Facteurs	HR (IC95%)	p value
Dissémination	5,76 [1,77 ; 18,72]	0,004
Traitement initial :		
- RTCT séquentielle vs chimio	1,05 [0,36 ; 3,07]	0,936
- RTCT concomitante vs chimio	1,42 [0,37 ; 5,41]	0,605
Immunothérapie	0,19 [0,04 ; 0,81]	0,024
PCI	0,35 [0,16 ; 0,76]	0,008

Tableau 4 : Analyse multivariée de la survie sans progression cérébrale.

D. Analyse des patients avec 1^{er} évènement cérébral

Le tableau 5 décrit les caractéristiques des patients et les traitements lors du 1^{er} évènement.

On a observé 12 patients, soit 46.2%, avec un 1^{er} évènement cérébral chez les non PCI contre 15 patients, soit 36.6% dans le groupe PCI, sans différence significative. Le temps avant le 1^{er} évènement était significativement plus court dans le groupe non PCI avec 9.3 mois en moyenne contre 19.9 mois chez les PCI (p=0.02). Le nombre de métastases était inférieur ou égal à 5 chez la plupart des patients sans PCI avec une médiane de 1,5 métastases (Q1-Q3, [1 ; 4]), alors que la médiane pour les PCI était de 3 métastases (Q1-Q3, [2 ; 4,5]) mais sans différence significative. Il n'y avait pas de différence significative sur le PS entre les patients sans PCI et avec PCI. Il y avait 2 patients PS 4 dans le groupe PCI et aucun dans le groupe sans PCI.

Concernant la prise en charge des métastases cérébrales à leurs apparitions il n'y avait pas de différence significative dans les 2 groupes. Seule l'irradiation pan cérébrale était à la limite de la significativité avec 3 (25%) patients dans le groupe sans PCI et 0 dans le groupe PCI (p = 0,07). Il n'y avait pas de différence significative pour la survenue d'un 2^{ème} évènement

cérébral. La prise en charge des évènements cérébraux successifs n'était pas significativement différente entre les 2 groupes (Annexe 9).

Analyse des patients ayant un 1^{er} évènement cérébral	Pas de PCI	PCI	p (<0,05)
Nombre de 1^{er} évènement	12 (100%)	15 (100%)	NS
Dissémination initiale :			NS
- Localisé	5 (41,7%)	7 (46,7%)	
- Disséminé	7 (58,3%)	8 (53,3%)	
Temps avant 1^{er} évènement (moyenne en mois)	9,3 (6-17)	19,9 (9-43)	0,02
Progression extra cérébrale avant 1^{er} évènement	2 (16,7%)	12 (80%)	0,005
Progression extra cérébrale au 1^{er} évènement	6 (50%)	11 (73,3%)	NS
Nombre de métastases cérébrales			NS
- 1	6 (50%)	3 (20%)	
- 2 à 5	5 (41,7%)	9 (60%)	
- > 5	1 (8,3%)	3 (20%)	
PS au 1^{er} évènement cérébral			NS
- 0	2 (16,7%)	4 (26,7%)	
- 1	9 (75%)	7 (46,7%)	
- 2	1 (8,3%)	2 (13,3%)	
- 3	0	0	
- 4	0	2 (13,3%)	
Traitement du 1^{er} évènement cérébral			
- Chirurgie	1 (8,3%)	1 (6,7%)	NS
- Gamma Knife	5 (41,7%)	9 (60%)	NS
- Stéréotaxie	1 (8,3%)	1 (6,7%)	NS
- Pan cérébrale	3 (25%)	0	NS (0,07)
- Surveillance	0	1 (7%)	NS
- Changement de chimiothérapie	8 (66,7%)	7 (46,7%)	NS
2^{ème} évènement cérébral	7 (58%)	9 (60%)	NS

Tableau 5 : Analyse descriptive du 1^{er} évènement selon PCI / pas PCI

1. Patients sans PCI

Nous avons représenté les patients sans PCI ayant eu au moins un 1^{er} évènement cérébral dans le swimmer plot en figure 7.

Parmi les 12 patients, 1 seul (8,3%) a récidivé en cérébrale sur un mode multiple non accessible à un traitement focalisé. 5 patients (41,7%) avaient une récurrence cérébrale isolée avec une maladie thoracique contrôlée par le traitement initial.

Sept sur douze (58%) des patients ayant eu un premier événement cérébral ont eu un 2^{ème} événement cérébral dont un seul sous la forme d'une récurrence multiple non accessible à un traitement focal et traité par un changement de traitement systémique seul. 3 patients ont été traité par GK, 1 patient par radiothérapie stéréotaxique et 2 patients n'ont pas eu de traitement (1 patient par refus de la chirurgie et l'autre car prise en charge palliative devant une altération majeure de l'état général (AEG)).

Au total parmi les 12 patients ayant récidivé au niveau cérébral, 7 (58,3%) sont décédés dont seulement 2 (16,7%) suite à la progression cérébrale. Ces 2 patients ont refusé le traitement focal qui leur été proposé (chirurgie pour l'un et GK pour l'autre). Seulement 2 patients ont une survie inférieure à 10 mois. Ils étaient initialement disséminés et ne sont pas décédés de leur cancer. Seulement 25% ont bénéficié d'une radiothérapie pan cérébrale, soit 4 patients seulement. Un seul de ces patients était initialement localisé et il a d'abord reçu 3 traitements par GK. Les 3 autres étaient initialement disséminés et ont reçu la WBRT à la première récurrence (un seul pour métastases multiples et un pour refus de la chirurgie). Aucun de ces patients n'avaient reçu d'immunothérapie. Finalement, seulement 4 patients sur 26 n'ayant pas eu de PCI ont été traités par WBRT, soit 15%.

2. Patients avec PCI

Les patients avec PCI ayant eu au moins un 1^{er} événement cérébral sont décrits dans le swimmer plot figure 8.

Il y avait 3 patients récidivant sur un mode multiple non accessible à un traitement focal dans le groupe PCI (un seul en méningite carcinomateuse et 2 ayant été traité par GK sur les lésions les plus importantes). 1 seul patient (6,7%) avait une récurrence cérébrale isolée avec une maladie thoracique contrôlée par le traitement initial.

Parmi les 15 patients ayant eu un 1^{er} événement cérébral, 9 (60%) ont eu un 2^{ème} événement. Un seul (6,7%) patient n'a plus récidivé dans les suites de son 1^{er} événement traité par GK au long terme. Les 4 (26,7%) autres sont décédés rapidement après le 1^{er} événement, traités uniquement par chimiothérapie.

Au total, parmi les 15 patients ayant une récurrence cérébrale, 7 patients sont décédés d'une progression cérébrale et seulement 2 patients sont encore vivants aux dernières nouvelles.

La comparaison des 2 swimmer plots (figures 7 et 8), semble montrer des profils de récurrence différents avec un premier événement de type récurrence cérébrale chez les non PCI et de type récurrence extra cérébrale seul chez les PCI. De plus, il semble exister un recours moins important à la chimiothérapie chez les patients n'ayant pas eu la PCI avec notamment des pauses de chimiothérapie plus importantes. Il existe 2 patients longs survivants après un traitement par GK dont 1 ayant reçu la PCI. Celui-ci a récidivé sous la forme de 2 métastases de 9 et 18 mm symptomatiques, le patient n'ayant pas reçu la PCI a récidivé sous la forme d'une métastase unique de 10 mm non symptomatique.

3. Patients traités par Gamma Knife

Six patients ont été traité par GK dans le groupe sans PCI, avec 12 traitements au total sur 23 métastases (dont 2 traitées 2 fois) contre 9 patients, avec 14 traitements au total sur 35 métastases dans le groupe PCI. A la première séance de GK, le nombre médian de métastases traitées était de 1,2 métastases (de 1 à 2) dans le groupe sans PCI contre 3 métastases (de 1 à 8) dans le groupe PCI.

La seule différence significative entre les 2 groupes était sur la dose délivrée à l'isodose 50% qui devait être adaptée à l'irradiation précédente dans le groupe PCI. Ainsi, la dose moyenne par métastase était de 21,5 Gy versus 18,2 Gy, dans le groupe sans PCI et avec PCI respectivement, $p=0,009$. La médiane de dose était de 22 Gy (19 à 22) dans le groupe sans PCI et de 18 Gy (16 à 22) dans le groupe avec PCI.

Dans le groupe sans PCI, sur les 9 lésions traitées au 1^{er} GK, 3 lésions ont progressé, 2 lésions ont présenté une radionécrose prouvée, soit un taux de progression au 1^{er} GK de 33.3% et un taux de radionécrose de 22%. Alors que dans le groupe PCI, au 1^{er} GK, 25 lésions ont été traitées, 9 ont progressé et 1 a présenté une radionécrose, soit un taux de 36% de récurrence et 4% de radionécrose sans différence significative.

Figure 7 : Patients sans PCI avec récurrence cérébrale

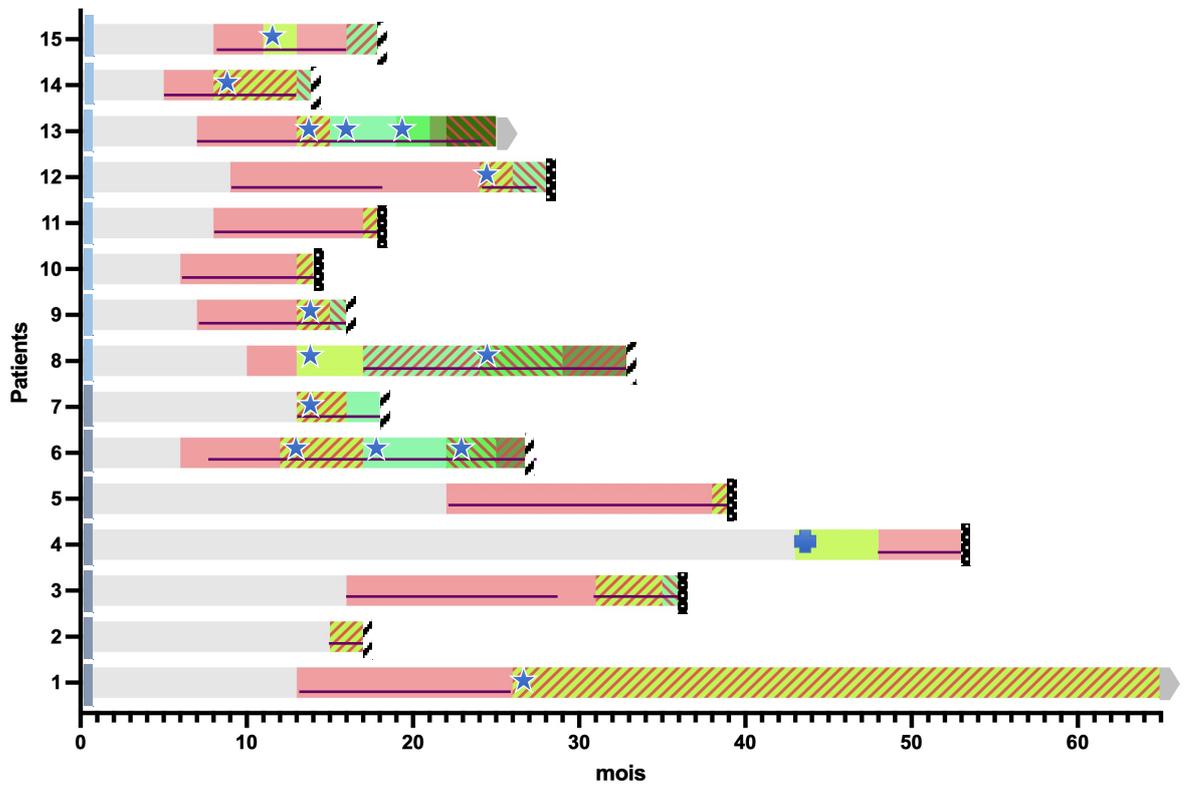
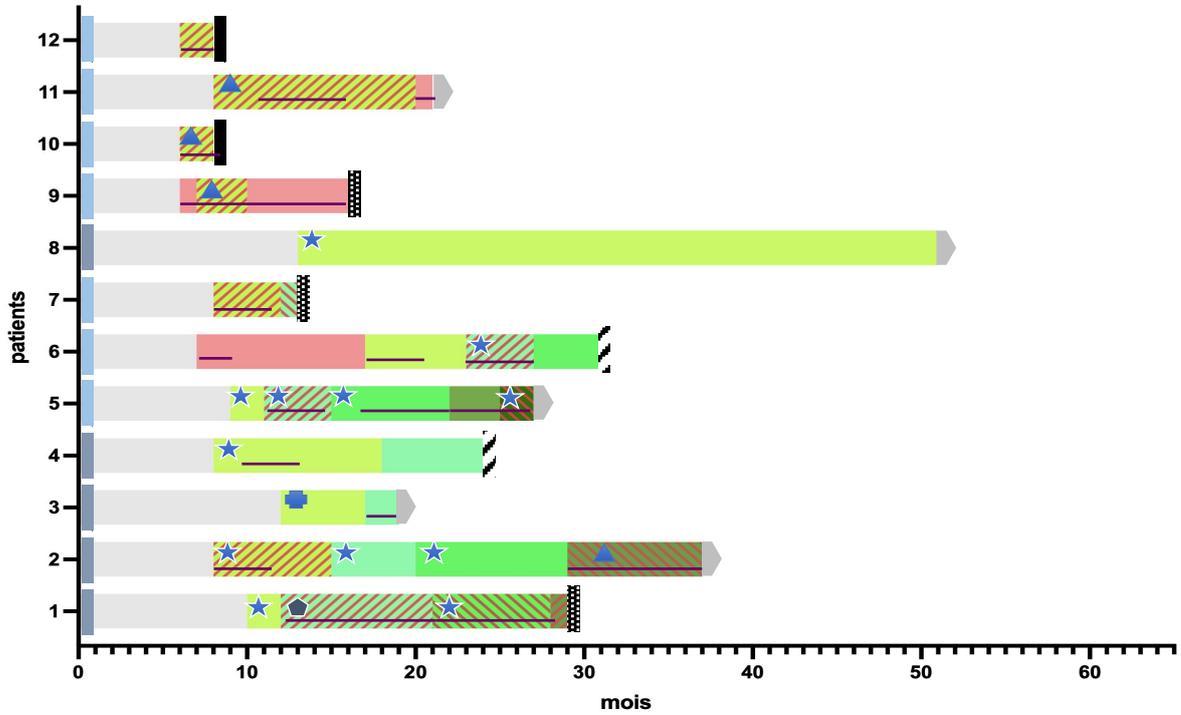


Figure 8 : Patients PCI avec récurrence cérébrale

Légende

 localisé

 Disséminé

 Vivant au DDN

 Décès cause non cancer

 Décès cause progression cérébrale

 Décès cause cancer extra cérébral

 Traitement systémique

 GK

 Radiothérapie stéréo

 Radiothérapie Pan cérébrale

 Chirurgie + RT stéréo

 rémission

 Récidive extra cérébrale

 Evènement cérébral 1

 Evènement cérébral 2

 Evènement cérébral 3

 Evènement cérébral 4

 Evènement cérébral 5

IV. DISCUSSION

La PCI est fortement remise en cause ces dernières années pour de nombreuses prises en charge carcinologiques. L'objectif de notre étude était donc d'analyser le devenir neurologique des patients porteurs d'un CPC n'ayant pas reçu la PCI, en les comparant au groupe ayant reçu la PCI. Nous avons décidé d'inclure les patients localisés et disséminés qui avaient une indication théorique de recevoir une PCI.

Nos résultats montrent l'absence de bénéfice de la PCI en survie globale dans la population étudiée. La médiane de survie est de 30,4 mois dans le groupe sans PCI versus 22,3 mois dans le groupe avec PCI, au sein de la population globale. Elle est non atteinte pour les stades localisés et de 13,5 mois pour les stades disséminés dans le groupe sans PCI versus 37,2 mois pour les stades localisés et 14,3 mois pour les stades disséminés dans le groupe PCI. Il n'y avait pas non plus de différence en survie sans progression extra cérébrale.

Nos résultats en termes de survie globale sont compatibles avec les données de la littérature. Dans l'étude japonaise (73) chez des CPC disséminés la médiane de survie était comparable, 11,6 mois chez les patients avec PCI et 13,7 mois dans le groupe surveillance par IRM contre respectivement 14,3 mois et 13,5 mois dans notre série. La médiane de survie dans l'essai CONVERT (11) qui incluait des patients localisés était de 30 mois, survie également comparable à la médiane de survie retrouvée dans la population de notre étude qui était chez les patients localisés de 37,2 mois dans le groupe avec PCI et qui n'était pas atteinte dans le groupe sans PCI.

Nos résultats sont également en faveur d'une absence de bénéfice de la PCI en survie sans progression cérébrale (SSPC). Cependant, concernant la SSPC lorsque nous avons étudié les patients localisés et disséminés séparément, il existait une différence en survie sans progression cérébrale chez les patients disséminés avec une médiane de survie de 8,7 mois dans le groupe sans PCI contre 14,6 dans le groupe PCI. Chez les patients localisés, les médianes de survie sans progression cérébrale n'étant pas atteintes, il est possible qu'une différence existe mais que le suivi ne soit pas suffisant pour la mettre en évidence.

Le nombre de premier évènement brut était comparable dans les 2 groupes. Cependant, le délai d'apparition du 1^{er} évènement cérébral était plus long dans le groupe PCI avec une moyenne de 28,6 mois contre 17,9 mois dans le groupe sans PCI. Ainsi, l'incidence cumulée des métastases cérébrales à 1 an était de seulement 5,7% dans le groupe PCI contre 33,7% dans le groupe sans PCI mais à 4 ans elles devenaient identiques avec respectivement 53,7% et 55,3%.

Les survies sans 2^{ème} évènement cérébral à partir du 1^{er} n'étaient pas significativement différentes mais avec une médiane de 7,4 mois dans le groupe sans PCI contre seulement 4,3 mois dans le groupe avec PCI. Cette absence de différence peut être liée à un manque de puissance du au faible effectif de patients avec 2 évènements cérébraux.

Nos résultats semblent montrer que les patients avec PCI récidivent moins vite au niveau cérébral que les patients sans PCI mais qu'au 2^{ème} évènement ils récidivent aussi vite voire plus vite. Ainsi, le seul bénéfice de la PCI serai de retarder l'apparition des métastases cérébrales sans pouvoir les éviter à plus long terme.

Notre étude confirme et renforce les résultats d'autres études rétrospectives qui se sont intéressées à la PCI aux stades limités (80)(74)(81) et qui semblent démontrer l'absence de bénéfice de la PCI en survie globale et, même pour certaines, en survie sans progression cérébrale (81) comme dans notre étude. Ces études retrouvaient toutes une survie globale entre 25 et 37 mois sans différence entre les groupes PCI et non PCI. Dans l'étude de Farris and *al.* (74), il existait une différence d'incidence cumulée des métastases cérébrales à 1 an (7% vs 23% dans les groupes PCI et non PCI) mais ce bénéfice semble s'atténuer dans le temps avec une absence de différence à 4 ans (32% vs 29%) comme nous avons également retrouvé.

En analyse multivariée, seule la réponse complète au traitement initial était significativement associée à la survie globale. Dans notre étude, la PCI et l'immunothérapie étaient retrouvées comme facteurs protecteurs de métastases cérébrales. Cependant, le nombre de patients ayant reçu une immunothérapie au cours de leur suivi a été limité dans notre étude et d'autant plus le nombre de patients ayant reçu de l'immunothérapie en adjuvant. L'immunothérapie a été validée dans les stades disséminés avec les essais, CASPIAN

et IMPower-133 (15)(16) mais, dans ces essais, ils n'ont pas spécifiquement étudié la survie sans métastases cérébrales pour pouvoir confirmer nos résultats.

De manière intéressante, les patients ayant reçu une PCI présentaient plus de métastases cérébrales au 1^{er} évènement cérébral avec une médiane de 3 métastases versus 1,5 dans le groupe sans PCI. La prise en charge des métastases cérébrales n'était pas statistiquement différente entre les 2 groupes avec 60% et 41.7% de GK respectivement dans les groupes avec PCI et sans PCI. Au total, parmi les patients n'ayant pas reçu de PCI seulement 15,4% ont été traités par WBRT à un moment donné, soit 4 patients dont 1 après 3 traitements par GK. Ces résultats soulignent la faisabilité de différer une radiothérapie pan encéphalique voire d'épargner au patient la WBRT et ainsi de diminuer les risques de neurotoxicité. Ces résultats sont compatibles avec d'autres études rétrospectives, notamment celle de Ozawa and *al.* dans laquelle la WBRT de sauvetage avait été réalisée sur 11 patients parmi les 95 n'ayant pas reçu la PCI, soit 11,6%.

Parmi les patients traités par GK on retrouve une disparité des doses délivrées. En effet, les patients avec antécédents de PCI reçoivent des doses de GK probablement sous optimales avec en moyenne 18,2 Gy à l'isodose 50% contre 21,5 Gy chez les patients sans antécédent de PCI. Ainsi les 60% de patients ayant reçu une PCI et présentant au moins une progression cérébrale reçoivent un traitement focalisé dont les doses sont par définition diminuées et donc non optimales exposant les patients à un moins bon contrôle de la lésion bien qu'il n'existait pas de différence significative en termes de progression de métastases antérieurement traitées dans notre série.

Nos résultats sont similaires à ceux rapportés dans la littérature bien qu'elle ne soit pas encore très riche à ce sujet. Plusieurs études rétrospectives ont étudié ce traitement (76)(82). Elles ont été rassemblées dans la méta-analyse de Viani and *al.* (78) qui confirme la sécurité de la RCS dans les CPC mais qui présente de nombreux biais notamment un biais de sélection en lien avec des patients ayant plus de métastases cérébrales et de moins bon pronostic dans le groupe WBRT.

Le taux de radionécrose dans notre étude était de 22% et 4% respectivement dans le groupe sans et avec PCI. Ces taux de radionécrose sont comparables à ceux de la littérature (61)(62).

Les limites de notre étude sont principalement liées à la nature rétrospective et au faible effectif de notre série.

Il existe un biais de suivi avec des patients pris en charge par PCI plutôt dans la première partie de la période d'étude et des patients sans PCI pris en charge plus récemment. Mais sur cette période, la prise en charge des CPC n'a pas fondamentalement évolué. Seule l'immunothérapie a été introduite récemment (15)(16) et il n'y avait pas de différence significative entre nos 2 groupes, nous permettant ainsi de limiter ce biais. Par contre, en dehors de ces 2 critères, qui ont peu d'impact, nos groupes PCI et non PCI étaient bien équilibrés.

Nous avons aussi été limités sur l'analyse des effets neurocognitifs dans le groupe ayant eu la PCI au vu du nombre trop important de données manquantes. Il est également probable que le suivi n'ait pas été suffisant dans la sous population des CPC localisés n'ayant pas reçu de PCI bien qu'il ait été suffisant pour le reste de la population.

Également, dans notre étude seulement 53,7% des patients avaient une IRM initiale et seulement 20,9% avaient un suivi régulier par IRM avant l'apparition de métastases cérébrales, hors une méta analyse publiée en 2019 par Yin and *al.* (83) retrouvait une absence de bénéfice à la PCI uniquement dans le sous-groupe ayant une IRM après la RTCT ce qui semble cohérent avec l'étude de Takahashi and *al.* (73).

Malgré cela, notre étude vient apporter des arguments supplémentaires pour l'absence de PCI et la surveillance par IRM chez les patients disséminés mais aussi localisés. Elle permet de mettre en évidence une sécurité de l'absence de PCI et WBRT dans la prise en charge des CPC dans notre établissement. Elle souligne la faisabilité d'une prise en charge par RCS et la possibilité d'une épargne cérébrale.

Depuis l'étude japonaise (73), la surveillance par IRM tous les 3 mois est devenue, dans les dernières recommandations 2021 de l'ESMO, une option à proposer pour les CPC disséminés. Elle doit être réalisée en cas de refus de la PCI chez les patients localisés et elle est une option chez les patients de plus de 70 ans avec un CPC localisé.

Des essais de phase 3 sont maintenant nécessaires, notamment dans la population des patients localisés, pour permettre d'évaluer le bénéfice de la PCI à l'ère de l'IRM et de la RCS. Un essai de phase 3 de l'EORTC appelé PRIMALung (NCT04790253) devrait débiter les inclusions prochainement pour répondre à cette question.

Il est également nécessaire de conduire des études prospectives dans les CPC pour confirmer la place de la RCS dans la prise en charge des métastases cérébrales, sans PCI préalable, comme elle a été démontrée dans d'autres cancers. Il y a notamment l'essai ENCEPHALON (NCT03297788) en cours d'inclusion, qui est une étude randomisée de phase 2 comparant la WBRT à la RCS chez des patients présentant des métastases cérébrales confirmées par IRM (maximum 10) dues à un CPC (84). La RCS devra aussi être étudiée en association à l'immunothérapie.

En effet, de nombreuses études sont en cours pour tester l'immunothérapie dans différentes indications des CPC notamment en association à la RTCT dans les stades localisés (85)(86). Il sera intéressant d'étudier son impact sur les métastases cérébrales et, au vu des résultats de notre étude, il est possible que l'immunothérapie puisse influencer sur l'histoire naturelle des métastases cérébrales et donc sur leurs traitements.

De plus, la recherche sur la nouvelle classification moléculaire et sur la possibilité de détection de l'ADN tumoral circulant sont en pleine évolution ces dernières années (6). Il serait très intéressant de savoir si des méthodes sensibles de détection de l'ADN tumoral circulant dans le sang et, éventuellement, dans le liquide céphalorachidien, pourraient être utilisées pour identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement supplémentaire, comme une PCI ou des thérapies systémiques supplémentaires, par rapport à ceux qui sont susceptibles d'être guéris par la seule RTCT thoracique.

En attendant les résultats des études récemment ouvertes, une aide à la décision clinique reste le principal challenge. Ainsi en collaboration étroite avec le laboratoire CAMPO dirigé par le professeur Sébastien Benzekry et son équipe, nous avons débuté un travail autour de l'élaboration d'un modèle prédictif de l'émergence d'évènements cérébraux chez les patients porteurs d'un CPC localisés. Identifier le risque de survenu précoce d'un ou plusieurs évènements cérébraux serait une aide majeure à la prise de décision par l'oncologue radiothérapeute et permettrait de sélectionner au plus juste la population pouvant bénéficier d'une épargne cérébrale et des séquelles neurocognitives qui l'accompagnent.

V. CONCLUSION

Dans notre étude, nous avons ainsi montré l'absence de bénéfice en survie globale à la PCI et l'absence de différence en termes de survie sans progression cérébrale bien que les métastases cérébrales apparaissent plus précocement dans le groupe sans PCI. De plus, l'absence de PCI permettait un traitement par RCS à des doses optimales sur un nombre de métastases moins important et des patients en meilleur état général sans augmentation des récidives après traitement par GK sans WBRT associée. Ces résultats ont été retrouvés dans les CPC localisés et disséminés.

Ces données sont à interpréter avec prudence du fait du caractère rétrospectif de notre étude et des études prospectives randomisées sont nécessaires, notamment chez les patients localisés, pour confirmer ces résultats. Ils représentent un signal supplémentaire qui remet en question la place de la PCI et de la WBRT dans le CPC.

Bibliographie

1. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
2. Extrait-Le-référentiel-Cancérologie-2eme-édition.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.med-line.fr/back-future-fine/uploads/2019/05/Extrait-Le-re%CC%81fe%CC%81rentiel-Cance%CC%81rologie-2eme-e%CC%81dition.pdf>
3. Abidin AZ, Garassino MC, Califano R, Harle A, Blackhall F. Review: Targeted therapies in small cell lung cancer: a review. *Ther Adv Med Oncol*. janv 2010;2(1):25-37.
4. Goncalves PH, Peterson S, Vigneau FD, Shore RD, Quarshie WO, Islam K, et al. Risk of Brain Metastases in Patients with Non-metastatic Lung Cancer: Analysis of the Metropolitan Detroit Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data. *Cancer*. 15 juin 2016;122(12):1921-7.
5. Blackhall F, Frese KK, Simpson K, Kilgour E, Brady G, Dive C. Will liquid biopsies improve outcomes for patients with small-cell lung cancer? *The Lancet Oncology*. sept 2018;19(9):e470-81.
6. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 14 janv 2021;7(1):3.
7. Dingemans A-MC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 14 avr 2021 [cité 17 mai 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)01113-3/abstract](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)01113-3/abstract)
8. Kalemkerian G. NCCN guidelines NCCN Guidelines® Insights Small Cell Lung Cancer, Version 2.2018 Featured Updates to the NCCN Guidelines [Internet]. NCCN. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>

9. CPC_2019_VDEF.pdf [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/12/CPC_2019_VDEF.pdf
10. Yang C-FJ, Chan DY, Speicher PJ, Gulack BC, Wang X, Hartwig MG, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 avr 2016;34(10):1057-64.
11. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, 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. *The Lancet Oncology*. août 2017;18(8):1116-25.
12. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. Radiothérapie des cancers primitifs du poumon. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2016;20:S147-56.
13. Peters S, Pujol J-L, Dafni U, Dómine M, Becker A, Andrade J, et al. LBA84 Consolidation ipilimumab and nivolumab vs observation in limited stage SCLC after chemo-radiotherapy: Results from the ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. *Annals of Oncology*. 1 sept 2020;31:S1211.
14. Huang W, Chen J-J, Xing R, Zeng Y-C. Combination therapy: Future directions of immunotherapy in small cell lung cancer. *Translational Oncology*. janv 2021;14(1):100889.
15. Horn L, Mansfield AS, Szcześna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 6 déc 2018;379(23):2220-9.
16. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. nov 2019;394(10212):1929-39.
17. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. janv 2015;385(9962):36-42.

18. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol.* juill 1999;17(7):2092-9.
19. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer - Authors' reply. *Lancet.* 4 avr 2015;385(9975):1292-3.
20. Baize N, Monnet I, Greillier L, Geier M, Lena H, Janicot H, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* sept 2020;21(9):1224-33.
21. Aupérin A, Gregor A, Ueoka H. Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission. *The New England Journal of Medicine.* 1999;9.
22. Seute T, Leffers P, Velde GPM ten, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer. *Cancer.* 2008;112(8):1827-34.
23. [anocef_referentiel_meta_cerebrales_2018.pdf](#).
24. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* mai 2009;10(5):467-74.
25. Le Péchoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Wanders R, Lerouge D, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol.* mai 2011;22(5):1154-63.
26. Ahles TA, Silberfarb PM, Herndon 2nd J, Maurer LH, Kornblith AB, Aisner J,

et al. Psychologic and neuropsychologic functioning of patients with limited small-cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 21 sept 2016 [cité 5 oct 2021]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.1998.16.5.1954>

27. The Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission. Cochrane Lung Cancer Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 23 oct 2000 [cité 5 oct 2021]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002805>

28. Noël G, Tallet A, Truc G, Bernier V, Feuvret L, Assouline A, et al. Radiothérapie encéphalique en totalité des métastases cérébrales : intérêts et controverses dans le cadre d'un référentiel. *Cancer/Radiothérapie*. févr 2015;19(1):30-5.

29. Whole brain radiation therapy plus focal boost may be a suitable strategy for brain metastases in SCLC patients: a multi-center study [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093941/>

30. Harris S, Chan MD, Lovato JF, Ellis TL, Tatter SB, Bourland JD, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery as salvage therapy after failure of whole-brain radiotherapy in patients with small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 2012;83(1):e53-59.

31. Pinkel D, Woo S. Prevention and Treatment of Meningeal Leukemia in Children. *MENINGEAL LEUKEMIA*. :12.

32. Arriagada R, Chevalier TL, Borie F, Chomy P, Monnet I, Tardivon A, et al. Prophylactic Cranial Irradiation for Patients With Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(3):8.

33. Patel N, Lester JF, Coles B, Macbeth F. Prophylactic cranial irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing radical treatment for non-small cell lung cancer. Cochrane Lung Cancer Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 20 avr 2005 [cité 2 sept 2021]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005221>

34. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 12 août 1999;341(7):476-84.
35. Meert A-P, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer*. 19 juin 2001;1:5.
36. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 16 août 2007;357(7):664-72.
37. van de Pol M. Efficacy and safety of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer. :8.
38. Baschnagel A, Wolters PL, Camphausen K. Neuropsychological testing and biomarkers in the management of brain metastases. *Radiat Oncol*. déc 2008;3(1):26.
39. Chammah SE, Allenbach G, Jumeau R, Boughdad S, Prior JO, Nicod Lalonde M, et al. Impact of prophylactic cranial irradiation and hippocampal sparing on 18F-FDG brain metabolism in small cell lung cancer patients. *Radiother Oncol*. mai 2021;158:200-6.
40. Eshghi N, Garland LL, Choudhary G, Hsu CC, Eshghi A, Han J, et al. Regional Changes in Brain 18F-FDG Uptake After Prophylactic Cranial Irradiation and Chemotherapy in Small Cell Lung Cancer May Reflect Functional Changes. *J Nucl Med Technol*. déc 2018;46(4):355-8.
41. Hoffmann C, Distel L, Knippen S, Gryc T, Schmidt MA, Fietkau R, et al. Brain volume reduction after whole-brain radiotherapy: quantification and prognostic relevance. *Neuro-Oncology*. 22 janv 2018;20(2):268-78.
42. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression After Whole-Brain Radiation Therapy for Brain Metastases Correlates With Survival and Improved Neurocognitive Function. *JCO*. 1 avr 2007;25(10):1260-6.

43. Simó M, Vaquero L, Ripollés P, Jové J, Fuentes R, Cardenal F, et al. Brain damage following prophylactic cranial irradiation in lung cancer survivors. *Brain Imaging and Behavior*. mars 2016;10(1):283-95.
44. Greene-Schloesser D, Moore E, Robbins ME. Molecular Pathways: Radiation-Induced Cognitive Impairment. *Clin Cancer Res*. 1 mai 2013;19(9):2294-300.
45. Gui C, Chintalapati N, Hales RK, Voong KR, Sair HI, Grimm J, et al. A prospective evaluation of whole brain volume loss and neurocognitive decline following hippocampal-sparing prophylactic cranial irradiation for limited-stage small-cell lung cancer. *J Neurooncol*. sept 2019;144(2):351-8.
46. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Pechoux C, et al. Primary Analysis of a Phase II Randomized Trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: Impact of Different Total Doses and Schedules of Prophylactic Cranial Irradiation on Chronic Neurotoxicity and Quality of Life for Patients With Limited-Disease Small-Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. sept 2011;81(1):77-84.
47. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, Asher AL, Wefel JS, Gondi V. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? *Journal of Clinical Oncology*. 10 févr 2018;36(5):483.
48. Kundapur V, Ellchuk T, Ahmed S, Gondi V. Risk of Hippocampal Metastases in Small Cell Lung Cancer Patients at Presentation and After Cranial Irradiation: A Safety Profile Study for Hippocampal Sparing During Prophylactic or Therapeutic Cranial Irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. mars 2015;91(4):781-6.
49. Ghia A, Tomé WA, Thomas S, Cannon G, Khuntia D, Kuo JS, et al. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2007;68(4):971-7.
50. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of Memory With Conformal Avoidance of the Hippocampal Neural Stem-Cell Compartment During Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases (RTOG 0933): A Phase II Multi-Institutional Trial. *J Clin Oncol*. 1 déc 2014;32(34):3810-6.

51. Belderbos JSA, Ruyscher DKMD, Jaeger KD, Koppe F, Lambrecht MLF, Lievens YN, et al. Phase 3 Randomized Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampus Avoidance in SCLC (NCT01780675). *Journal of Thoracic Oncology*. 1 mai 2021;16(5):840-9.
52. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *JCO*. 1 avr 2020;38(10):1019-29.
53. Rodríguez de Dios N, Couñago F, Murcia-Mejía M, Rico-Oses M, Calvo-Crespo P, Samper P, et al. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOECF-SEOR Study. *JCO*. 11 août 2021;JCO.21.00639.
54. Duman JG, Dinh J, Zhou W, Cham H, Mavratsas VC, Pavešković M, et al. Memantine prevents acute radiation-induced toxicities at hippocampal excitatory synapses. *Neuro-Oncology*. 9 avr 2018;20(5):655-65.
55. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-Oncology*. 1 oct 2013;15(10):1429-37.
56. Rapp SR, Case LD, Peiffer A, Naughton MM, Chan MD, Stieber VW, et al. Donepezil for Irradiated Brain Tumor Survivors: A Phase III Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *JCO*. 20 mai 2015;33(15):1653-9.
57. Yuen N, Szulc-Lerch KU, Li Y-Q, Morshead CM, Mabbott DJ, Wong CS, et al. Metformin effects on brain development following cranial irradiation in a mouse model. *Neuro Oncol*. 1 sept 2021;23(9):1523-36.
58. Zanni G, Goto S, Fragopoulou AF, Gaudenzi G, Naidoo V, Di Martino E, et al. Lithium treatment reverses irradiation-induced changes in rodent neural progenitors and rescues cognition. *Mol Psychiatry*. janv 2021;26(1):322-40.

59. Fan L-W, Kaizaki A, Tien L-T, Pang Y, Tanaka S, Numazawa S, et al. Celecoxib attenuates systemic lipopolysaccharide-induced brain inflammation and white matter injury in the neonatal rats. *Neuroscience*. 14 juin 2013;240:27-38.
60. Laube M, Kniess T, Pietzsch J. Development of Antioxidant COX-2 Inhibitors as Radioprotective Agents for Radiation Therapy-A Hypothesis-Driven Review. *Antioxidants (Basel)*. 19 avr 2016;5(2):E14.
61. Stockham AL, Ahluwalia M, Reddy CA, Suh JH, Kumar A, Vogelbaum MA, et al. Results of a questionnaire regarding practice patterns for the diagnosis and treatment of intracranial radiation necrosis after SRS. *J Neurooncol*. déc 2013;115(3):469-75.
62. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol*. 15 mai 2011;6:48.
63. Telera S, Fabi A, Pace A, Vidiri A, Anelli V, Carapella CM, et al. Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease. *J Neurooncol*. juin 2013;113(2):313-25.
64. Travers S, Joshi K, Miller DC, Singh A, Nada A, Biedermann G, et al. Reliability of Magnetic Resonance Spectroscopy and Positron Emission Tomography Computed Tomography in Differentiating Metastatic Brain Tumor Recurrence from Radiation Necrosis. *World Neurosurg*. juill 2021;151:e1059-68.
65. Cicone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2015;42(1):103-11.
66. Li H, Deng L, Bai HX, Sun J, Cao Y, Tao Y, et al. Diagnostic Accuracy of Amino Acid and FDG-PET in Differentiating Brain Metastasis Recurrence from Radionecrosis after Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. févr 2018;39(2):280-8.
67. Witlox WJA, Ramaekers BLT, Lacas B, Le Pechoux C, Pignon J-P, Sun A, et

al. Individual patient data meta-analysis of prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*. mai 2021;158:40-7.

68. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *JCO*. 10 janv 2011;29(2):134-41.

69. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC·3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. août 2017;18(8):1049-60.

70. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases. *JAMA*. 26 juill 2016;316(4):401-9.

71. Johnson MD, Avkshtol V, Baschnagel AM, Meyer K, Ye H, Grills IS, et al. Surgical Resection of Brain Metastases and the Risk of Leptomeningeal Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. mars 2016;94(3):537-43.

72. Manapov F, Klautke G, Fietkau R. Prevalence of brain metastases immediately before prophylactic cranial irradiation in limited disease small cell lung cancer patients with complete remission to chemoradiotherapy: a single institution experience. *J Thorac Oncol*. juin 2008;3(6):652-5.

73. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 1 mai 2017;18(5):663-71.

74. Farris MK, Wheless WH, Hughes RT, Soike MH, Masters AH, Helis CA, et al. Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: Is Prophylactic Cranial Irradiation Necessary?

Practical Radiation Oncology. nov 2019;9(6):e599-607.

75. Serizawa T, Ono J, Ichi T, Matsuda S, Sato M, Odaki M, et al. Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from lung cancer: a comparison between small cell and non-small cell carcinoma. *J Neurosurg.* déc 2002;97(5 Suppl):484-8.

76. Jiang W, Haque W, Verma V, Butler B, Teh BS. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from newly diagnosed small cell lung cancer: practice patterns and outcomes. *Acta Oncologica.* 3 avr 2019;58(4):491-8.

77. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, Smith DE, Gao D, Serizawa T, et al. Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study. *JAMA Oncol.* 1 juill 2020;6(7):1028.

78. Viani GA, Gouveia AG, Louie AV, Moraes FY. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from small cell lung cancer without prior whole-brain radiotherapy: A meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology.* 1 sept 2021;162:45-51.

79. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *The Lancet Oncology.* 1 juin 2015;16(6):e270-8.

80. Ozawa Y, Omae M, Fujii M, Matsui T, Kato M, Sagisaka S, et al. Management of brain metastasis with magnetic resonance imaging and stereotactic irradiation attenuated benefits of prophylactic cranial irradiation in patients with limited-stage small cell lung cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 15 août 2015 [cité 9 déc 2020];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537586/>

81. Pezzi TA, Fang P, Gjyshi O, Feng L, Liu S, Komaki R, et al. Rates of Overall Survival and Intracranial Control in the Magnetic Resonance Imaging Era for Patients With Limited-Stage Small Cell Lung Cancer With and Without Prophylactic Cranial Irradiation. *JAMA Netw Open.* 1 avr 2020;3(4):e201929.

82. Dudnik E, Allen AM, Michaeli N, Benouaich-Amiel A, Shochat T, Peled N, et al. Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Small Cell Lung Cancer: The Davidoff

Cancer Center Experience. *Isr Med Assoc J.* 1 janv 2020;22(1):22-6.

83. Yin X, Yan D, Qiu M, Huang L, Yan S-X. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* déc 2019;19(1):95.

84. Bernhardt D, Hommertgen A, Schmitt D, El Shafie R, Paul A, König L, et al. Whole brain radiation therapy alone versus radiosurgery for patients with 1–10 brain metastases from small cell lung cancer (ENCEPHALON Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 16 juill 2018;19:388.

85. Senan S, Okamoto I, Lee G-W, Chen Y, Niho S, Mak G, et al. Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study. *Clin Lung Cancer.* mars 2020;21(2):e84-8.

86. Higgins KA, Hu C, Stinchcombe TE, Jabbour SK, Kozono DE, Owonikoko TK, et al. NRG Oncology/Alliance LU005: A Phase II/III Randomized Study of Chemoradiation vs. Chemoradiation Plus Atezolizumab in Limited Stage Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2021;e470-1.

Annexes

Annexe 1 : Classification TNM.

<i>Tumeur primitive (T)</i>	Tx	Tumeur qui ne peut être évaluée ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchoalvéolaire sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
	T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
	Tis	Carcinome in situ
	T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
	T2	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : Atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène Invasion de la plèvre viscérale Présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre le poumon complet
	T3	Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris tumeur de l'apex), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pariétale ou le péricarde pariétal ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un ou plusieurs nodules distincts dans le même lobe
T4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.	
<i>Ganglions régionaux (N)</i>	Nx	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
	N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
	N1	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intra pulmonaires, péri bronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct
	N2	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carinaires
	N3	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires homo- ou controlatéraux
<i>Métastase(s) à distance (M)</i>	Mx	La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée
	M0	Absence de métastase à distance
	M1	Présence de métastase(s) à distance
		M1a : Nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin M1b : Métastase(s) à distance

Annexe 2 : Stade selon classification TNM.

Carcinome occulte	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, T1b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	Quel que soit T	N3	M0
Stade IVA	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
Stade IVB	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b

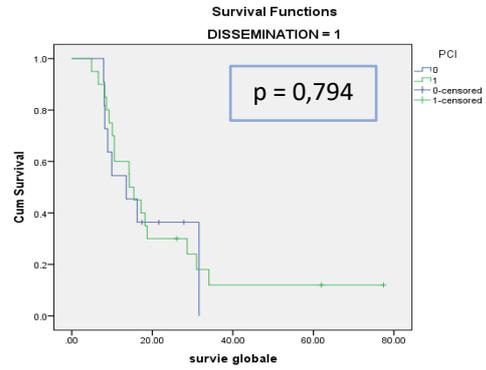
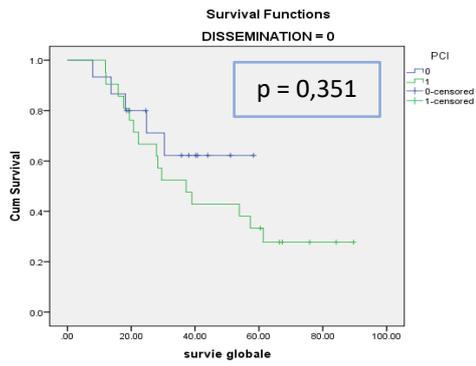
Annexe 3 : Critères RANO métastases cérébrales.

	Réponse complète Tous les critères	Réponse partielle Tous les critères	Maladie stable Tous les critères	Progression Au moins 1 critère
Lésions cibles	Aucune	≥30% de diminution de la somme des distances les plus longues par rapport à la base	Diminution de <30% par rapport à la ligne de base mais augmentation de <20% de la somme des distances les plus longues par rapport au nadir	≥20% d'augmentation de la somme des distances les plus longues par rapport au nadir
Lésions non cibles	Aucune	Stable ou amélioré(e)	Stable ou amélioré(e)	Maladie évolutive non équivoque*.
Nouvelle(s) lésion(s)	Aucune	Aucune	Aucune	Présente
Corticoïdes	Aucun	Stable ou diminué	Stable ou diminué	Non applicable
Critères cliniques	Stable ou améliorée	Stable ou améliorée	Stable ou améliorée	Aggravation

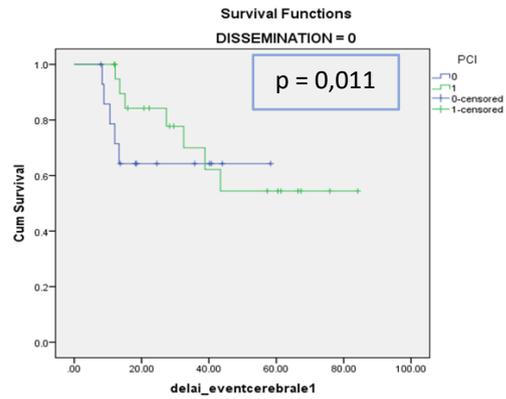
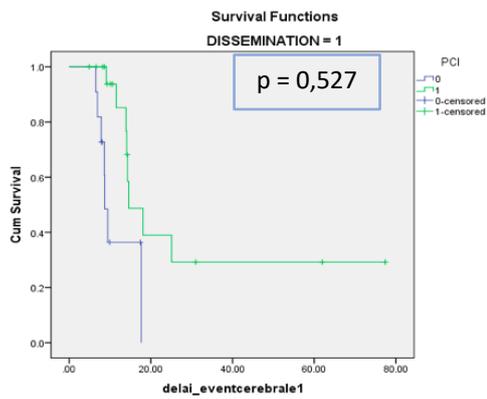
Annexe 4 : Caractéristiques des patients localisés versus disséminés.

Caractéristiques des patients au diagnostic en fonction du stade	Localisé 36 (53,7%)	Disséminé 31 (46,3%)	p (<0,05)
Age moyen	63 (42-82)	66 (47-87)	NS
Sexe, n (%)			NS
- Femme	16 (44,4%)	10 (32,3%)	
- Homme	20 (55,6%)	21 (67,7%)	
PS initial :			NS
- 0	21 (58,3%)	13 (41,9%)	
- 1	13 (36,1%)	13 (41,9%)	
- 2	2 (5,6%)	4 (12,9%)	
- 3	0	1 (3,2%)	
Antécédents neurologiques :			NS
- Pas d'ATCD			
- ATCD	27 (75%) 9 (25%)	24 (77,4%) 7 (22,6%)	
Stade :			0.0001
- I/II	4 (11,1%)	0	
- III	32 (88,9%)	6 (19,3%)	
- IV	0	25 (80,7%)	
Réponse après traitement :			NS
- Stable	2 (5,5%)	1 (3,2%)	
- Réponse partielle	24 (66,7%)	27 (87,1%)	
- Réponse complète	10 (27,8%)	3 (9,7%)	
Immunothérapie :			NS
- Oui	7 (19,4%)	6 (19,4%)	
- Dont adjuvante	1 (2,8%)	4 (12,9%)	NS
- Non	29 (80,6%)	25 (80,6%)	
IRM initiale :			NS
- Oui	23 (63,9%)	13 (41,9%)	
- Non	13 (36,1%)	18 (58,1%)	
PCI :			NS
- Oui	21 (58,3%)	20 (64,5%)	
- Non	15 (41,7%)	11 (35,5%)	
Progression extra cérébrale avant 1^{er} évènement cérébral :			NS
- Oui	18 (50%)	22 (71%)	
- Non	18 (50%)	9 (29%)	
1^{er} évènement cérébral :			NS
- Oui	12 (33,3%)	15 (48,4%)	
- Non	24 (66,7%)	16 (51,6%)	

Annexe 5 : Survie globale des patients localisés et disséminés ayant reçu ou non la PCI.



Annexe 6 : Survie sans progression cérébral des patients localisés et disséminés ayant reçu ou non la PCI



Annexe 7 : Analyse univariée survie globale

Facteurs	HR (IC95%)	p value
Age	1,05 [1,01 ; 1,08]	0,006
Sexe	1,42 [0,76 ; 2,64]	0,272
Dissémination	3,05 [1,66 ; 5,58]	< 0,001
PS initial :		
- 1 vs 0	1,61 [0,84 ; 3,07]	0,149
- 2 vs 0	5,91 [2,20 ; 15,90]	<0,001
- 3 vs 0	10,14 [1,24 ; 83,17]	0,031
Antécédents neurologiques	0,87 [0,43 ; 1,77]	0,70
Traitement initial :		
- RTCT séquentielle vs chimio	0,46 [0,20 ; 1,05]	0,066
- RTCT concomitante vs chimio	0,24 [0,11 ; 0,51]	<0,001
Réponse au traitement 1^{er} :		
- RP vs stable	1,08 [0,33 ; 3,50]	0,902
- RC vs stable	0,23 ([0,05 ; 1,13]	0,070
Immunothérapie	0,79 [0,35 ; 1,78]	0,571
IRM initiale	0,78 [0,43 ; 1,40]	0,402
PCI	1,32 [0,69 ; 2,53]	0,407
Progression EC avant 1^{er} évènement cérébral	2,60 [1,32 ; 5,09]	0,006
1^{er} évènement cérébral	1,16 [0,64 ; 2,12]	0,620
Nombre de métastase cérébrale :		
- 1 vs 0	0,74 [0,28 ; 1,96]	0,548
- 2 à 5 vs 0	1,36 [0,68 ; 2,73]	0,383
- > 5 vs 0	1,83 [0,54 ; 6,24]	0,333
Méta EC aux dernières nouvelles		
- Stable vs pas de méta EC	2,70 [0,78 ; 9,14]	0,111
- Progression vs pas de méta EC	9,13 [3,15 ; 26,47]	< 0,001
Méta cérébrale aux dernières nouvelles		
- Stable vs pas de méta	0,46 [0,14 ; 1,52]	0,201
- Progressive vs pas de méta	1,64 [0,87 ; 3,11]	0,130

Annexe 8 : Analyse univariée survie sans 1^{er} évènement cérébrale

Facteurs	HR (IC95%)	p value
Sexe	1,51 [0,68 ; 3,36]	0,316
Dissémination	3,26 [1,49 ; 7,13]	0,003
PS initial :		
- 1 vs 0	1,14 [0,50 ; 2,57]	0,757
- 2 vs 0	0,72 [0,09 ; 5,47]	0,746
- 3 vs 0	0,94 [0,05 ; 8,63]	0,986
Antécédents neurologiques	0,75 [0,28 ; 1,98]	0,559
Traitement initial :		
- RTCT séquentielle vs chimio	0,69 [0,25 ; 1,93]	0,482
- RTCT concomitante vs chimio	0,43 [0,17 ; 1,06]	0,068
Réponse au traitement 1er :		
- RP vs stable	0,60 [0,14 ; 2,58]	0,493
- RC vs stable	0,38 [0,07 ; 2,08]	0,265
Immunothérapie	0,30 [0,07 ; 1,26]	0,101
IRM initiale	1,48 [0,68 ; 3,24]	0,328
PCI	0,53 [0,25 ; 1,15]	0,107
Progression EC avant 1^{er} évènement cérébral	0,76 [0,35 ; 1,64]	0,477

Annexe 9 : Prise en charge 2^{ème} et 3^{ème} évènement selon PCI / Pas PCI

Analyse des patients ayant un 2^{ème} évènement cérébral	Pas de PCI	PCI	P < 0,05
Nombre de 2^{ème} évènement	7 (100%)	9 (100%)	NS
Temps entre 1^{er} et 2^{ème} évènement Moyenne en mois	3,2	5,1	NS
Progression extra cérébrale au 2^{ème} évènement	4 (47,1%)	6 (66,7%)	NS
Nombre de métastases cérébrales			NS
- 1	4 (57,1%)	0	
- 2 à 5	2 (28,6%)	5 (55,6%)	
- > 5	1 (14,3%)	4 (44,4%)	
PS au 2^{ème} évènement cérébral			NS
- 0	1 (14,3%)	1 (11,1%)	
- 1	2 (28,6%)	3 (33,3%)	
- 2	3 (42,9%)	5 (55,6%)	
- 3	1 (14,3%)	0	
- 4			
Métastases cérébrales symptomatiques au 2^{ème} évènement	2 (28,6%)	2 (22,2%)	NS
Traitement du 2^{ème} évènement cérébral			
- Chirurgie	0	0	
- Gamma Knife	3 (42,9%)	2 (22,2%)	NS
- Stéréotaxie	0	0	
- Pan cérébrale	0	0	
- Surveillance	0	0	
- Changement de chimiothérapie	4 (57,1%)	4 (44,4%)	NS
3^{ème} évènement cérébral	4 (57,1%)	3 (33,3%)	NS
Progression extra cérébrale au 3^{ème} évènement	1 (25%)	2 (66,7%)	NS
PS au 3^{ème} évènement cérébral			NS
- 0	1 (25%)	0	
- 1	2 (50%)	2 (66,7%)	
- 2	1 (25%)	1 (33,3%)	
Métastases cérébrales symptomatiques au 3^{ème} évènement	1 (25%)	1 (33,3%)	NS
Traitement du 3^{ème} évènement cérébral			
- GK	3 (75%)	3 (100%)	NS
- Chimiothérapie	1 (25%)	1 (33,3%)	NS

Abréviations

AVC : accident vasculaire cérébral

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CPC : cancer du poumon à petites cellules

EC : extra cérébrale

GK : Gamma Knife

HR : hazard ratio

IV : intraveineuse

LDH : lactase déshydrogénase

PCI : irradiation prophylactique cérébrale

PO : per os

PS : performans status

RCS : radiochirurgie stéréotaxique

RTCT : radiochimiothérapie

SBRT : radiothérapie en condition stéréotaxique

SIADH : sécrétion inapproprié d'ADH

SSPC : survie sans progression cérébrale

TAP : thoraco-abdomino pelvien

TEP : tomographie par émission de positons

WBRT : whole brain radiotherapy

Résumé :

INTRODUCTION :

L'irradiation prophylactique cérébrale (PCI) réduit l'incidence des métastases cérébrales dans les carcinomes bronchiques à petites cellules (CPC) disséminés et localisés. Elle a aussi démontré un bénéfice en survie globale dans les cas de CPC localisés. Cependant, la PCI entraîne des effets neurocognitifs non négligeables et son bénéfice est discuté par de nouvelles études notamment chez les patients disséminés. Une surveillance par imagerie par résonance magnétique (IRM) est devenue une alternative possible chez les CPC disséminés et elle est discutée chez les CPC localisés. Elle permet ainsi le diagnostic plus précoce de métastases cérébrales et ouvre la possibilité de traitement ciblé par radiochirurgie (RCS) de type Gamma Knife (GK) ou radiothérapie stéréotaxique.

L'objectif de notre étude est d'étudier et de décrire la prise en charge de nos patients atteints d'un CPC localisé ou disséminé sans métastase cérébrale et n'ayant pas reçu de PCI.

MATERIEL ET METHODE :

Nous avons identifié les patients pris en charge à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (APHM) entre janvier 2014 et décembre 2019 pour un CPC localisé ou disséminé sans métastase cérébrale initialement avec une indication théorique de PCI. Nous avons identifié 2 groupes de patients, les patients n'ayant pas reçu la PCI et le groupe contrôle ayant reçu la PCI.

RÉSULTATS :

67 patients ont été identifiés comme ayant une indication théorique de PCI et 26 d'entre eux n'ont pas reçu la PCI. Les caractéristiques initiales étaient comparables entre les 2 groupes en dehors des antécédents neurologiques qui étaient significativement supérieurs dans le groupe sans PCI. La médiane de survie globale était de 30,4 mois (IC95% [18,7 ; 42,1]) chez les patients n'ayant pas eu de PCI versus 22,3 mois (IC95% [10,4 ; 34,1]) chez les patients ayant reçu la PCI. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,405$). Il n'existait pas non plus de différence en survie sans progression cérébrale qui était de 17,6 mois dans le groupe sans PCI versus 38.8 mois (IC95% [17,60 ; 59,9]) dans le groupe avec PCI ($p=0,102$), ni de différence significative en nombre d'évènements cérébraux entre les 2 groupes (12 (46,2%)

versus 15 (36,6%), $p = 0,436$). Les facteurs pronostics mis en évidence en analyse multivariée sont le PS initial (HR=3,22 (IC95% [1,34 ; 7,75])) et la réponse complète au traitement initial (HR = 0,15 (IC95% [0,02 ; 0,88])).

CONCLUSION :

Dans notre étude, on ne retrouve pas de différence significative en survie globale entre les patients traités sans et avec PCI. C'est une étude rétrospective de petit effectif mais qui semble indiquer l'absence de bénéfice en survie globale dans la population des CPC disséminés mais aussi localisés.

Mots clés : cancer du poumon à petites cellules, irradiation prophylactique cérébrale, GammaKnife.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.