

UNIVERSITÉ DE POITIERS
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DÉCRET DU 16 JANVIER 2004)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 24/03/2016 À POITIERS

PAR MADAME EMMANUELLE REYGAGNE EPOUSE VIERA
NÉE LE 02 DECEMBRE 1986 À SURESNES

**EVALUATION DU TEST DE TRANSFERT INTER-
HEMISPHERIQUE VISUEL CONCERNANT L'IMPACT
COGNITIF DE LA RADIOTHERAPIE ENCEPHALIQUE
CHEZ DES PATIENTS PORTEURS DE METASTASES
CEREBRALES.**

COMPOSITION DU JURY:

PRESIDENT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-MARC TOURANI

Membres:

Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU

Monsieur le Professeur Pierre INGRAND

Directeurs de thèse :

Monsieur le Docteur Antoine BERGER

Monsieur le Docteur Foucaud DU BOISGUEHENEUC

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophy. et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (surnombre)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chir. orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- ROBERT René, réanimation
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chir. thoracique cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biol. moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie clinique
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (retraite au 1/11/2015)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (surnombre)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, hépato-Gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
- DAHYOT Claire, anesthésiologie - réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique

- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des Universités de Médecine générale

- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de Médecine générale

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de Médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langues étrangères

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chir. thoracique et cardio-vasc (08/2017)

PROFESSEURS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES HONORAIRES

- ALCALAY MICHEL, RHUMATOLOGIE
- ARIES JACQUES, ANESTHÉSIOLOGIE-RÉANIMATION
- BABIN MICHÈLE, ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
- BABIN PHILIPPE, ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
- BARBIER JACQUES, CHIRURGIE GÉNÉRALE (EX-ÉMÉRITE)
- BARRIERE MICHEL, BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
- BECQ-GIRAUDON BERTRAND, MALADIES INFECTIEUSES, MALADIES TROPICALES (EX-ÉMÉRITE)
- BEGON FRANÇOIS, BIOPHYSIQUE, MÉDECINE NUCLÉAIRE
- BOINOT CATHERINE, HÉMATOLOGIE – TRANSFUSION
- BONTOUX DANIEL, RHUMATOLOGIE (EX-ÉMÉRITE)
- BURIN PIERRE, HISTOLOGIE
- CASTETS MONIQUE, BACTÉRIOLOGIE -VIROLOGIE – HYGIÈNE
- CAVELLIER JEAN-FRANÇOIS, BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
- CHANSIGAUD JEAN-PIERRE, BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
- CLARAC JEAN-PIERRE, CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE
- DABAN ALAIN, CANCÉROLOGIE RADIOTHÉRAPIE (EX-ÉMÉRITE)
- DAGREGORIO GUY, CHIRURGIE PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE
- DESMAREST MARIE-CÉCILE, HÉMATOLOGIE
- DEMANGE JEAN, CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES
- FAUCHERE JEAN-LOUIS, BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE (EX-ÉMÉRITE)
- FONTANEL JEAN-PIERRE, OTO-RHINO LARYNGOLOGIE (EX-ÉMÉRITE)
- GOMBERT JACQUES, BIOCHIMIE
- GRIGNON BERNADETTE, BACTÉRIOLOGIE

- GUILLARD OLIVIER, BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
- JACQUEMIN JEAN-LOUIS, PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MÉDICALE
- KAMINA PIERRE, ANATOMIE (EX-ÉMÉRITE)
- KLOSSEK JEAN-MICHEL, OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
- LAPIERRE FRANÇOISE, NEUROCHIRURGIE (EX-ÉMÉRITE)
- LARSEN CHRISTIAN-JACQUES, BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
- MAIN DE BOISSIERE ALAIN, PÉDIATRIE
- MARILLAUD ALBERT, PHYSIOLOGIE
- MORICHAU-BEAUCHANT MICHEL, HÉPATO-GASTRO- ENTÉROLOGIE
- MORIN MICHEL, RADIOLOGIE, IMAGERIE MÉDICALE
- POINTREAU PHILIPPE, BIOCHIMIE
- REISS DANIEL, BIOCHIMIE
- RIDEAU YVES, ANATOMIE
- SULTAN YVETTE, HÉMATOLOGIE ET TRANSFUSION
- TALLINEAU CLAUDE, BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
- TANZER JOSEPH, HÉMATOLOGIE ET TRANSFUSION (EX-ÉMÉRITE)
- TOUCHARD GUY, NÉPHROLOGIE
- VANDERMARCQ GUY, RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse :

A Monsieur le Professeur J-M. Tourani, merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur J-P. Neau, merci d'avoir accepté de juger mon travail. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de ma considération.

A Monsieur le Professeur P. Ingrand, merci d'avoir accepté de juger mon travail et d'avoir réalisé les statistiques de mon étude. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de ma considération.

Au Docteur A. Berger, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour ta bonne humeur constante, et ton professionnalisme qui créent une ambiance de travail amicale.

Au Docteur F. Du Boisguéheneuc, merci d'avoir accepté d'être avec Antoine mon co-directeur de thèse. Sans vous ce travail n'aurait pas eu lieu, merci pour votre aide. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma considération.

A l'équipe de Radiothérapie du CHU Poitiers :

Aux Docteurs B. Roulet, S. Guerif, T. Germain, L. El Hajj, et B. Pinel, merci pour votre enseignement. Pendant ma formation, vous m'avez conseillé avec gentillesse et compétence.

A tous mes co-internes, merci pour les bons moments passés ensemble.

Aux externes qui m'ont aidée à faire passer les tests cognitifs, ce travail n'aurait pas été possible sans vous.

A l'équipe de Radiothérapie du CH d'Angoulême :

Au Docteur Lefèvre, merci de m'avoir fait découvrir cette belle spécialité. Vous avez suscité ma vocation pour la radiothérapie.

A l'équipe de Radiothérapie du Centre Antoine Lacassagne à Nice:

Merci pour la richesse de vos connaissances, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

A toute l'équipe d'Oncologie Médicale de Poitiers :

Merci pour votre formation.

Au service de maladies infectieuses :

Merci de m'avoir appris la rigueur scientifique.

A mes amis :

A mes amis du Sud : Laurie, Caroline, Clair, Franck et Camille, Raphael, Matthieu et Céline, Laurène et David, Stéphanie. Merci pour votre amitié.

A mes amis Poitevins : Yannou, Clem et mon filleul Augustin, quelle chance de vous avoir rencontrés en début d'internat. Aux Popol, à Magalou et Julien et à leur petit Adrien, à Laurianne et Adrien. A Charles et Lucie et leur petite Suzanne, à Laure-Anne et Matthieu et leurs petits Raphaël et Ambroise. A Alexouss. A Sarah et Alexandre, Armelle et David, Pauline et Vital, Marie et Dan. Que de belles rencontres.

A mes amis d'enfance : Florence, Béatrice, Michaela, Augustin, Madeline, Sébastien et Anne-Claire, votre amitié est précieuse.

A mes amis vivant à l'étranger : Elsou et Antoine, Maylis et Hubert, vous nous manquez.

A ma famille :

A mes parents, merci pour votre amour sans faille. Je vous aime.

A mon frère Frédéric, tu es trop loin à Montréal, tu nous manques.

A Papalain, Mamie et Grand-Papa, merci pour votre affection.

A Mamyfa, partie trop tôt, une grand-mère extraordinaire. Tu resteras toujours dans mon cœur.

A tatie Liliane, merci pour ton accueil chez toi pendant de longues années en tant qu'externe et beaucoup plus récemment pour mon inter CHU à Nice avec époux et enfants, tu es extra !

A Edith et Christophe et à mes cousins, que de beaux souvenirs et de belles vacances partagées avec vous.

A ma belle-famille.

A mon mari Frédou,

Et à mes 2 amours Timothée et Marie, je vous aime plus que tout.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	6
INTRODUCTION.....	10
PARTIE I: GENERALITES.....	12
1. EPIDEMIOLOGIE	13
2. PHYSIOPATHOLOGIE DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES	13
3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	15
3.1 <i>La chirurgie</i>	15
3.2 <i>L'irradiation de l'encéphale en totalité (EIT)</i>	16
3.3 <i>L'irradiation encéphalique stéréotaxique</i>	18
3.4 <i>La chimiothérapie</i>	20
3.5 <i>prise en charge adaptée au pronostic (RPA, GPA)</i>	20
4. TOXICITÉ COGNITIVE.....	23
4.1 <i>Physiopathologie des effets de la radiothérapie des métastases cérébrales</i>	23
4.2 <i>Neurocognition avant la radiothérapie encéphalique</i>	24
4.3 <i>Neurocognition après l'irradiation de l'encéphale en totalité</i>	25
4.4 <i>Neurocognition après l'irradiation de l'encéphale stéréotaxique</i>	26
5. EVALUATION COGNITIVE	27
5.1 <i>Facteurs affectant les fonctions neurocognitives</i>	27
5.2 <i>Tests cognitifs</i>	29
5.3 <i>Questionnaire qualité de vie</i>	30
PARTIE II: ETUDE.....	31
1. OBJECTIFS.....	32
2. MATERIEL ET METHODES	32
2.1 <i>Population étudiée</i>	32
2.1.1 Critères d'inclusion.....	32
2.1.2 Critères de non inclusion	32
2.2 <i>Schéma de l'étude</i>	33
2.2.1 Protocole de l'étude	33
2.2.2 Description des techniques de radiothérapie.....	34
2.2.3 Description des tests cognitifs	37
2.3 <i>Critères d'évaluation</i>	43
2.3.1 Critère d'évaluation principal.....	43
2.3.2 Critères d'évaluation secondaires.....	43
2.4 <i>Analyse statistique</i>	44
3. RESULTATS	44
3.1 <i>Sélection des patients</i>	44
3.2 <i>Caractéristiques des patients</i>	46
3.3 <i>Résultats aux tests cognitifs et au QLQ C30</i>	51
3.3.1 Concernant le groupe stéréotaxie+EIT.....	51
3.3.2 Concernant le groupe stéréotaxie	53
3.3.3 Concernant le groupe EIT	56
3.4 <i>Corrélations entre les divers tests cognitifs et au questionnaire de la qualité de vie</i>	58
3.4.1 Concernant le groupe stéréotaxie+EIT.....	58
3.4.2 Concernant le groupe stéréotaxie	59
3.4.3 Concernant le groupe EIT	60
3.5 <i>Survie et facteurs pronostiques</i>	61
4. DISCUSSION	65
4.1 <i>Choix des tests cognitifs</i>	65
4.2 <i>Analyse des résultats</i>	66
4.2.1 Concernant les tests cognitifs et le questionnaire qualité de vie	66
4.2.2 Concernant la survie et les facteurs pronostiques.....	69

4.3	<i>Comparaison des résultats à d'autres études</i>	70
4.4	<i>Limites de l'étude</i>	72
4.5	<i>Perspectives</i>	72
CONCLUSION		74
ANNEXES		75
1.	LE MMSE	76
2.	LA BREF	77
3.	LE QLQ-C30	78
BIBLIOGRAPHIE		80
SERMENT		89

INTRODUCTION

Les métastases cérébrales représentent la première cause de tumeur maligne cérébrale. 20 à 40% des patients cancéreux sont atteints de métastases cérébrales [1]. Leur survie médiane est variable, allant de quelques semaines à plus d'un an, selon plusieurs facteurs pronostiques séparant les patients en groupes Recursive Partitioning Analysis (RPA) ou Graded Prognostic Assessment (GPA) [2].

Sans l'avènement de la radiothérapie, le pronostic était effroyable due à une détérioration neurologique rapide, avec une médiane de survie à 1 mois.

Depuis plus de 50 ans, le traitement standard des métastases cérébrales (MC) est la radiothérapie encéphalique en totalité (EIT), amenant la médiane de survie entre 3 et 6 mois [3]. Son objectif est de pallier les symptômes et de contrôler au maximum les métastases cérébrales.

Cependant, dans une population atteinte de cancer de pronostic favorable, avec une espérance de survie supposée longue et oligométastatique sur le plan cérébral, cette technique est remise en cause. En effet, si le gain de l'irradiation de l'encéphale en totalité en termes de contrôle cérébral est reconnu, il est à pondérer avec le risque de toxicité neurocognitive notamment à long terme [4].

C'est ainsi que dans cette stratégie de préservation cognitive, est apparue notamment l'option de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée pour les patients présentant classiquement une à trois métastases cérébrales. Cette option thérapeutique ne modifie pas la survie globale par rapport à l'irradiation de l'encéphale en totalité (EIT) mais augmente le risque de récurrences encéphaliques à distance ; une surveillance par imagerie par résonance magnétique (IRM) rapprochée est donc nécessaire et de nouvelles irradiations stéréotaxiques sont possibles. Ainsi, la radiothérapie stéréotaxique permettant de délivrer de fortes doses avec un important gradient afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique permettrait de limiter la toxicité cognitive radio-induite.

Peu d'études ont évalué cette toxicité cognitive radio-induite et aucune batterie cognitive idéale n'a été trouvée.

C'est pourquoi l'objectif de notre étude est d'évaluer les fonctions neurocognitives des patients métastatiques au niveau cérébral grâce au test de transfert inter-hémisphérique visuel (TTIH), test encore non standardisé. Cet outil d'évaluation pourrait déceler une toxicité

cognitive non évaluable par les tests classiques et nous permettre ainsi d'évaluer l'impact potentiel de la radiothérapie encéphalique en termes de neuroprotection ou de neurotoxicité (à court/long terme), et d'orienter la décision thérapeutique tout en préservant aussi longtemps que possible la qualité de vie.

Nous allons observer l'évolution dans le temps des fonctions cognitives des patients irradiés sur l'encéphale en totalité et celles des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique hypo fractionnée par le test de transfert inter-hémisphérique visuel.

Dans un premier temps, nous reviendrons sur l'épidémiologie, la physiopathologie des métastases cérébrales, la prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales et enfin sur les données concernant la toxicité cognitive radio-induite.

Dans un second temps, nous détaillerons l'étude mise en place au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers.

PARTIE I: GENERALITES

1. EPIDEMIOLOGIE

L'incidence des métastases cérébrales apparaît en augmentation depuis plusieurs années en raison notamment de l'augmentation de certains cancers, d'un meilleur dépistage précoce avec l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et d'une meilleure survie des cancers primitifs grâce au développement de nouvelles approches thérapeutiques. Chaque année, 170 000 métastases cérébrales sont diagnostiquées aux US. [1] En fonction des séries, 20 à 45% des patients ayant un cancer développeront une ou plusieurs métastases cérébrales [5]. En étant la première cause de tumeur maligne cérébrale, elles représentent 30 à 40% des tumeurs cérébrales de l'adulte [6, 7]

Les cancers les plus pourvoyeurs de métastases cérébrales sont : le cancer du poumon (environ 30%), du sein (23%). Le cancer du tube digestif, du rein et du mélanome arrivent en 3^e position (avec respectivement 7%, 7% et 6%). Dans 20 % des cas le primitif est inconnu [5].

Les mélanomes sont plus fréquemment associés à des métastases cérébrales multiples puis viennent les cancers broncho-pulmonaires et mammaires. À l'opposé, les métastases de cancer du rein sont plus fréquemment uniques [8].

2. PHYSIOPATHOLOGIE DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

La physiopathologie des métastases cérébrales est peu documentée.

Le tropisme cérébral se déroule en trois étapes : l'adhésion des cellules tumorales circulantes (CTC) au niveau de l'endothélium cérébral, l'invasion du parenchyme cérébral puis la croissance in situ.

Paget propose la théorie du « seed and soil ». En effet, le développement des métastases cérébrales dépendrait de facteurs propres aux CTC (the seed) et d'autres propres au parenchyme cérébral (the soil) [9].

Ainsi, les CTC présenteraient des caractéristiques les rendant plus ou moins aptes à métastaser au niveau cérébral. Par exemple, dans des études cliniques, plusieurs facteurs de risque d'apparition de MC ont été identifiés dans les cancers du sein, comme l'expression d'HER2 [10, 11], le statut négatif du récepteur aux œstrogènes [12], le phénotype triple négatif [13], ou la présence d'une mutation de BRCA1 [14]. De plus, dans les modèles

animaux, plusieurs molécules d'adhérence ont été retrouvées au niveau des CTC qui favoriseraient la dissémination cérébrale [15].

Le parenchyme cérébral, quant à lui, est très vascularisé au niveau des hémisphères cérébraux, en particulier au niveau de la jonction substance grise - substance blanche (80 %), puis au niveau du cervelet (15 %) et du tronc cérébral (3 %) [7]. Cela expliquerait ces lieux préférentiels de dissémination métastatique de manière hématogène. Cependant, le tropisme cérébral variable des différents cancers n'est pas élucidé par ce phénomène mécanique.

D'autre part, le parenchyme cérébral possède une barrière hémato-encéphalique (BHE) qui le protège d'une éventuelle exposition à des substances endogènes ou exogènes [16]. Si la BHE est intacte, les CTC peuvent s'y développer en étant inaccessibles à la chimiothérapie qui ne passe que très rarement la BHE.

Enfin, les astrocytes présents au niveau de système nerveux central, auraient aussi un rôle promoteur dans le phénomène métastatique. Le contact astrocytes/cellules cancéreuses induit en effet l'expression de gènes de survie par les cellules tumorales et les rend chimiorésistantes [17]

3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales a évolué au cours des dernières décennies. Nous allons discuter des différentes options de traitement telles : la chirurgie, la radiothérapie stéréotaxique, la radiothérapie pan-encéphalique mais aussi les traitements systémiques [18].

3.1 LA CHIRURGIE

L'utilité de la chirurgie en termes de survie globale a été démontrée par deux études. La première, réalisée en 1990 par Patchell et al. qui a comparé la survie globale des patients traités par l'association radio chirurgicale à la survie globale chez des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie exclusive. Cette étude est en faveur de l'association radio chirurgicale (40 semaines de survie globale) par rapport à la radiothérapie exclusive (15 semaines), $p < 0.01$. Les patients du bras radio chirurgical ont présenté moins de récurrences locales dans l'encéphale ($p = 0.02$) et une meilleure qualité de vie [19].

L'essai de Vecht en 1993 a retrouvé des résultats similaires avec un bénéfice plus marqué en cas de stabilité de la tumeur en dehors de l'encéphale [20].

Enfin, une troisième étude réalisée en 1996 n'a quant à elle pas retrouvé d'avantage de survie à l'association radio chirurgicale mais chez des patients en mauvais état général ou présentant une tumeur active en dehors de l'encéphale [21].

			Survie médiane	% de récurrence/ progression	Temps médian jusqu'à progression
Patchell 1990	G1: WBRT (n=23)	Unique	G1: 15 semaines	RL:	RL:
	G2: WBRT+ chir (n=25)	36 Gy en 12 fr. Histo multiple	G2: 40 semaines P < 0.01	G1: 12/23 (52%) G2: 5/25 (20%) p < 0.02	G1: 21 semaines G2 > 59 semaines p < 0.0001
Mintz 1996	G1: WBRT (n=43)	Unique	G1: 6,3 mois	RLR	NR
	G2: WBRT+ chir (n=41)	30 Gy en 10 fr. Maladies actives	G2: 5,6 mois P = NS	G1: 3/23 (13%) G2 5/25 (20%) NS	
Vecht 1993	G1: WBRT (n=31)	Unique	G1: 6 mois	NR	NR
	G2: WBRT+ chir (n=32)	40 Gy en 20 fr. Histo multiple Maladies contrôlées	G2: 10 mois P = 0.04		

Tableau synthétisant les 3 grandes études ci-dessus [19-21]

La chirurgie est donc indiquée chez des patients en situation « curative » dont l'objectif est de traiter radicalement l'ensemble des localisations du patient [22]. Les patients doivent être en bon état général et la tumeur primitive doit être contrôlée. La lésion doit être accessible chirurgicalement dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisante permettant une exérèse radicale avec une marge de sécurité suffisante. La chirurgie ne doit pas sacrifier une connectivité essentielle au fonctionnement cérébral.

Elle peut être aussi indiquée en situation palliative sur une lésion entraînant une symptomatologie clinique entravant la qualité de vie du patient et qui peut être améliorée par la chirurgie.

Après toute chirurgie, le patient doit bénéficier d'une IRM postopératoire dans les 48h (avis d'expert) ainsi que des biopsies sur les marges d'exérèse [23].

Un essai de phase III (NTC0132774) comparant la cognition et la survie selon que les patients aient reçu une EIT ou une stéréotaxie « adjuvante » est actuellement en cours.

3.2 L'IRRADIATION DE L'ENCEPHALE EN TOTALITE (EIT)

L'irradiation encéphalique in toto est considérée comme le standard thérapeutique chez les patients présentant de multiples métastases cérébrales dans la mesure où elle traite la maladie macroscopique et microscopique. Elle consiste à traiter l'ensemble de l'encéphale par des photons par deux faisceaux latéraux et opposés. La médiane de survie est ainsi de 3 à 6 mois avec 50 % de contrôle local [24-26] et elle prévient des décès de cause neurologique. En contrôlant et en améliorant les symptômes neurologiques, elle améliore la qualité de vie chez 75 à 85% des patients [27].

L'irradiation encéphalique in toto peut être utilisée en plus d'une chirurgie ou d'une irradiation encéphalique stéréotaxique pour améliorer le contrôle loco-régional, mais elle n'améliore pas la survie globale [28]. En effet, plusieurs études prospectives randomisées ont montré que rajouter l'EIT à une chirurgie / radio-chirurgie d'une à trois MC n'améliorait pas significativement la survie globale, et que cette addition pouvait se traduire par une toxicité neurocognitive radio-induite [4, 42].

L'étude de Kocher et al. a analysé si la radiothérapie encéphalique en totalité améliorait le temps d'indépendance fonctionnelle après la stéréotaxie cérébrale ou la chirurgie chez des patients porteurs d'une à trois métastases cérébrales. Cette étude a démontré que la médiane de survie globale et le temps d'indépendance fonctionnelle était les mêmes pour le groupe EIT

et le groupe surveillance. Cependant le taux de rechute cérébrale globale (locale et loco-régionale) et de décès neurologique dans le groupe EIT était significativement meilleur que dans le groupe surveillance [29].

Trois schémas sont retenus par l'équipe du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) pour l'irradiation encéphalique in toto :

Le plus classique est 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy sur 2 semaines. Il permet de limiter la symptomatologie neurologique tout en étant palliatif puisque cette dose est trop faible pour un contrôle durable de la maladie métastatique encéphalique.

Le schéma 37.5 Gy en 15 fractions sur 3 semaines est un schéma optimisé pour limiter les complications neurocognitives à long terme pour les patients ayant une espérance de vie supposée longue.

Enfin, le schéma 20 Gy en 5 fractions sur une semaine est un schéma plus rapidement réalisé chez des patients fatigués et ayant une espérance de vie supposée courte.

Les résultats de plusieurs études [26, 30-36] ne montrent pas de schéma supérieur à un autre concernant la médiane de survie.

L'EIT est cependant remise en cause chez les patients oligométastatiques au niveau cérébral au profit des traitements focaux (radiothérapie stéréotaxique et chirurgie). En effet, elle n'est pas supérieure sur le plan de la survie globale et entraîne un risque de détérioration cognitive [4, 29, 37].

3.3 L'IRRADIATION ENCEPHALIQUE STEREOTAXIQUE

Il s'agit d'une technique d'irradiation de haute précision (1mm) avec utilisation de multifaisceaux de rayons x, rayons gamma, ou de protons dépendant du matériel (accélérateur linéaire d'électrons, accélérateur dédié et robotisé type Cyberknife®, photon gamma par source fixe type Gammaknife®). Elle permet de délivrer de fortes doses de radiothérapie avec un important gradient afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique [38]. Elle permet donc un traitement focal optimal mais ne permet pas de traiter la maladie micro métastatique à distance.

La précision du positionnement et la haute reproductibilité d'une séance à l'autre permettent de diminuer les marges habituellement prises pour assurer la bonne couverture du volume cible. Noël et al. ont montré une amélioration du taux de contrôle local en passant cette marge de 0 à 1 mm [29]. La contention est donc primordiale grâce à des masques rigides thermoformés [39].

Elle peut être utilisée pour traiter classiquement une à trois lésions ou pour traiter une lésion inaccessible chirurgicalement classiquement de moins de 3 cms.

En ce qui concerne les métastases cérébrales, la radiothérapie stéréotaxique peut être délivrée :

- En une fraction unique définissant ainsi la radiothérapie mono fractionnée en conditions stéréotaxiques usuellement nommée « radio chirurgie »
- En plusieurs fractions (classiquement 3) définissant ainsi la radiothérapie hypo fractionnée en conditions stéréotaxiques.

À la suite d'un essai du RTOG, une évaluation de la dose a été publiée par Shaw et al. Les doses périphériques maximales tolérées pour des tumeurs de moins de 20 mm, 21–31 mm et 31–40 mm de plus grand diamètre étaient respectivement de 24 Gy, 18 Gy, et 15 Gy [40]

Il a été montré dans quelques études rétrospectives qu'elle est équivalente à la chirurgie [41, 42].

Il n'y a pas de consensus clair concernant la stéréotaxie adjointe à une irradiation de l'encéphale en totalité au niveau de la survie globale. En effet, l'étude d'Aoyama et al. comparant la stéréotaxie seule à la stéréotaxie associée à une irradiation de l'encéphale en totalité ne montre pas de différence de survie chez des patients atteints d'une à 4 métastases.

Les récurrences locorégionales étaient par contre plus fréquentes dans le groupe ayant eu seulement une stéréotaxie [43].

Aussi, Paul D Brown et al. a présenté dans un abstract (ASCO 2015) les résultats en matière de survie et de toxicité cognitive de la radiochirurgie stéréotaxique suivie d'une irradiation totale de l'encéphale et de la radiochirurgie seule chez les patients porteurs d'une à 3 métastases cérébrales. Il n'est pas retrouvé de différence en survie globale. Par contre, la mémoire immédiate, la mémoire ancienne et la communication verbale étaient beaucoup plus affectées dans le groupe ayant reçu une EIT.

L'étude d'Andrews et al. ne retrouve pas d'amélioration de la survie globale chez les patients irradiés sur l'encéphale en totalité en plus de la stéréotaxie versus EIT seule. Cependant, il est retrouvé une amélioration statistiquement significative du contrôle local dans le groupe stéréotaxie+EIT qui est aussi retrouvé dans l'étude de Kondziolka [44, 45].

Quant à Chang et al., ils ont rapporté un essai qui a randomisé 58 patients atteints d'une à trois métastases, entre une radiochirurgie seule et une radiochirurgie associée à une irradiation de l'encéphale en totalité. À quatre mois, 13 % des patients traités seulement par radiochirurgie étaient décédés contre 29 % des patients traités par radiochirurgie et irradiation de l'encéphale en totalité (non significatif). Les taux de survie sans récurrence cérébrale étaient respectivement de 27 % et 73 % ($p = 0,003$). Il n'y avait pas de différence de taux de complications cliniques mais l'essai a été interrompu du fait des complications cognitives observées à quatre mois après la radiochirurgie et l'irradiation de l'encéphale en totalité [4].

Ainsi, certains auteurs plaident pour la stéréotaxie seule en raison de l'excellent contrôle local des métastases uniques. De plus, en sursoyant à l'irradiation de l'encéphale en totalité, cela permettrait d'éviter des troubles cognitifs induits par l'EIT [46, 47]. D'autres pensent que les patients traités initialement par stéréotaxie ont ou développeront des micro-métastases engendrant une récurrence cérébrale. Ils devraient donc recevoir une EIT pour le traitement loco-régional et à distance de la tumeur [48]

3.4 LA CHIMIOThERAPIE

Peu de molécules franchissent la barrière hémato-encéphalique lorsque celle-ci est intacte. Cependant, un certain nombre ont montré une activité dans les métastases cérébrales en raison de l'altération de la barrière hémato-encéphalique et de la perméabilité vasculaire qui en découle. L'exemple du cancer du sein est intéressant. En effet, les métastases cérébrales du cancer du sein sont chimio-sensibles avec des taux de réponse globalement superposables à ceux observés au niveau systémique [49, 50]. Les thérapies ciblées anti-her2 permettent un allongement de la survie sans progression cérébrale suggérant que le trastuzumab puisse avoir une activité cérébrale propre [18].

La chimiothérapie comme premier traitement des métastases n'est pas clairement établie [51].

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, ou tout autre radio sensibilisateur n'a pas montré de supériorité claire comparativement à une radiothérapie seule [24][52]. Leur utilisation reste expérimentale.

Le témozolomide peut être discuté dans les métastases du mélanome. Il s'agit d'une chimiothérapie concomitante à la dose de 75 mg/m² du premier au dernier jour de l'irradiation y compris les jours sans irradiation [28].

3.5 PRISE EN CHARGE ADAPTEE AU PRONOSTIC (RPA, GPA)

Des outils d'aide à la décision sont désormais disponibles et permettent d'évaluer rapidement le pronostic des patients et de décider de la prise en charge adéquate.

Le RTOG a défini trois groupes pronostiques chez les patients traités par radiothérapie encéphalique dans le cadre de métastases cérébrales. C'est la classification RPA (Recursive Partitioning Analysis). Elle est basée sur l'âge, sur le Performance Status (échelle de Karnofsky), le contrôle de la tumeur primitive et enfin la présence de métastases extra-crâniennes [2].

Classification RPA et médianes de survie

	RPA I	RPA II	RPA III
Index de Karnofsky ≥ 70	≥ 70	≥ 70	< 70
Age	≤ 65 ans	> 65 ans	Indifférent
Tumeur primitive contrôlée	Oui	Non	Indifférent
Métastases extracrâniennes	Non	Oui	Indifférent
	Tous les facteurs	Ni RPA II ni RPA III	Un seul facteur

Médiane de survie globale
 RPA I : 7.1 mois
 RPA II : 4.2 mois
 RPA III : 2.3 mois

Cette classification est désormais remplacée par les groupes GPA pour Graded Prognostic Assessment, plus discriminante [53].

Classification GPA.

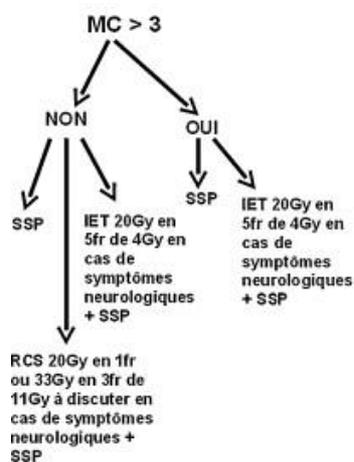
Score GPA	0	0,5	1
Âge	>60 ans	50-59 ans	<50 ans
Karnofsky PS	<70	70-80	>80
Nombre de métastase cérébrale	>3	2-3	1
Métastase extra-cérébrale	oui	-	non

Il prend en compte 4 facteurs: l'âge, l'index de karnofsky, le nombre de métastases cérébrales et le statut métastatique extra crânien. Ce nouvel index permet de guider le choix du traitement en fonction du temps de survie évalué.

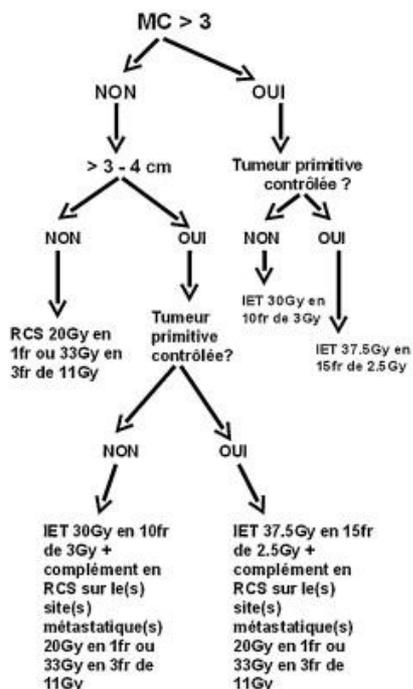
Score GPA	Temps de survie médian (mois) selon données du RTOG	Temps de survie médian (mois) selon données du Minesotta
3.5-4	11	21.7
3	8.9	17.5
1.5-2.5	3.8	5.9
0-1	2.6	3

Ci dessous, un arbre décisionnel proposé en cas de métastases cérébrales en place [54].

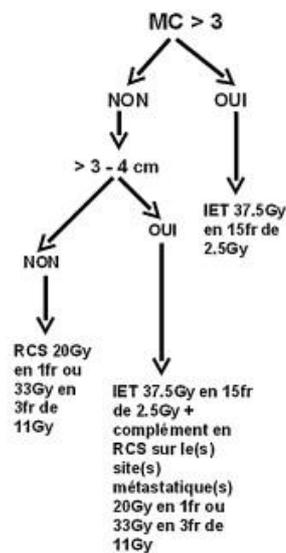
Espérance de vie < 3 mois



Espérance de vie comprise entre 3 et 9 mois



Espérance de vie > 9 mois



4. TOXICITÉ COGNITIVE

4.1 *PHYSIOPATHOLOGIE DES EFFETS DE LA RADIOTHERAPIE DES METASTASES CEREBRALES*

La radiothérapie cause principalement des lésions de l'endothélium vasculaire et une démyélinisation de la substance blanche engendrant une nécrose de celle-ci [55].

Cliniquement, les lésions cérébrales dues à la radiothérapie peuvent être divisées en trois catégories : aiguës, subaiguës et tardives [56].

La toxicité aiguë a lieu dans les premières semaines du traitement par radiothérapie. Elle provoque un œdème cérébral, et une interruption de la barrière hémato-encéphalique. Les symptômes sont les suivants : céphalées, nausées, vomissements, somnolence.

La toxicité subaiguë se passe entre le premier et le 6^e mois après la fin de la radiothérapie encéphalique. Elle serait due à une démyélinisation diffuse. Les symptômes s'amendent spontanément en quelques mois et sont les suivants : céphalées, somnolence, asthénie et une détérioration transitoire des fonctions cognitives.

Enfin, la toxicité tardive s'installe entre 6 mois et 1 an post-radiothérapie. Elle est due à des lésions de la substance blanche causées par des lésions au niveau des cellules endothéliales vasculaires, par une démyélinisation axonale et une nécrose. C'est un processus complexe intriquant des dommages au niveau des oligodendrocytes, des cellules endothéliales, des neurones, de la microglie, des astrocytes. Il entraîne une diminution des cellules souches et progénitrices. C'est aussi un processus dynamique qui implique des réponses de réparation avec une libération de cytokines avec un stress oxydatif persistant [55]. Ces effets tardifs causent habituellement une perte de mémoire progressive et irréversible et une démence sévère peut être engendrée [57].

L'incidence de la démence radio-induite est peu étudiée. L'étude la plus citée est une étude rétrospective de 47 patients qui ont vécu plus d'un an après la radiothérapie encéphalique en totalité [58]. 5 patients (11%) ont développé une démence sévère à un an. Cependant, 4 de ces 5 patients étaient traités avec de hautes doses de radiothérapie (fraction de 5 ou 6 Gy). Une autre étude des mêmes auteurs retrouvait une incidence de 1,9 à 5,1% mais encore avec de fortes doses par fraction (4 à 5 Gy) non faites en routine. Les scanners réalisés chez ces patients révélaient une atrophie corticale et une substance blanche hypodense. Les autopsies

réalisées chez les patients présentant une démence sévère avaient révélé un œdème diffus chronique de la substance blanche sans récurrence tumorale.

4.2 *NEUROCOGNITION AVANT LA RADIOTHERAPIE ENCEPHALIQUE.*

La détérioration neurocognitive des patients atteints de métastases cérébrales est communément antérieure au traitement par radiothérapie [59, 60, 62, 63, 64].

Des études ont retrouvé une démence évaluée par le MMSE chez 8 à 16% des patients avant le traitement [59, 60]. Les moins bons scores au MMSE étaient associés à des métastases cérébrales volumineuses [61] et étaient prédictifs du décès.

Des tests neurocognitifs ont été réalisés dans une étude de phase trois randomisée pour évaluer si la motexafin gadolinium administrée avec la radiothérapie de l'encéphale en totalité améliorait les résultats neurologiques et neurocognitifs ainsi que la survie chez les patients atteints de métastases cérébrales. Ces tests permettaient d'évaluer la mémoire, les fonctions exécutives, la rapidité motrice chez 401 patients avant la radiothérapie puis tous les mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois jusqu'au décès [62, 63]. 90,5% des patients présentaient des troubles neurocognitifs avant le début de la radiothérapie.

Une autre étude a retrouvé 67% de patients présentant des troubles neurocognitifs sur au moins 1 test et 50% sur 2 tests ou plus avant une radiothérapie stéréotaxique pour métastases cérébrales (50% avaient une atteinte des fonctions exécutives, 40% des troubles de la motricité fine, 27% des troubles de la mémoire/apprentissage) [64].

Dans ces deux études, les domaines cognitifs les plus atteints étaient la motricité fine, les fonctions exécutives, et la mémoire. La sévérité des troubles neurocognitifs était généralement liée à la taille des métastases cérébrales plus qu'à leur nombre. Chang et al. ont trouvé que les patients présentant des métastases cérébrales de plus de 3 cm³ avaient de moins bonnes capacités d'attention [64].

La fonction neurocognitive avant la radiothérapie serait aussi prédictive de la survie globale [61, 68]. La motricité fine ainsi que d'autres facteurs tels que le sexe masculin, le nombre de métastases cérébrales et un bas indice de karnofsky ont été décrits comme des facteurs prédictifs indépendants de la survie.

Les fonctions cognitives détériorées avant même l'initiation d'un traitement, seraient aussi probablement dus à la dépression ou à l'anxiété engendrées par l'annonce du cancer [68].

4.3 NEUROCOGNITION APRES L'IRRADIATION DE L'ENCEPHALE EN TOTALITE

Peu d'études ont évalué la toxicité neurocognitive chez les patients ayant eu une EIT dans le cadre de métastases cérébrales.

L'étude de Shibamoto et al. [65] a étudié l'incidence de l'atrophie cérébrale et du déclin du MMSE après EIT de manière prospective chez 92 patients porteurs de métastases cérébrales. A 3, 6, 9, 12 et 15 mois, une chute du MMSE de 4 points ou plus a été objectivée chez 7.4%, 11%, 20%, 12% et 5.9% respectivement. Après 15 mois, le MMSE se stabilisait.

L'étude de Welzel et al. a permis d'étudier la toxicité aiguë cognitive radio-induite après EIT pour des métastases cérébrales chez 16 patients. La mémoire verbale à 6-8 semaines est altérée de manière significative chez 57% des patients ($p < 0.006$) tandis que la mémoire visuelle et l'attention semblent être préservées [66].

L'étude de Chang et al. parue dans le Lancet Oncology en 2009 a randomisé 58 patients : 30 dans le groupe stéréotaxie seule et 28 dans le groupe IET + stéréotaxie. Les patients recevant une EIT en plus de la stéréotaxie présentaient une chute significative du score dans le test de mémoire épisodique nommé le Hopkins Verbal Learning Test-Revised total recall (HVLT-R) à 4 et 6 mois (64% de patients détériorés sur le plan cognitif vs 20% pour la stéréotaxie seule) et un déclin significatif dans les fonctions exécutives (COWA, Trail Making test part B). Ces données appuieraient l'hypothèse de la neurotoxicité radio-induite concernant l'apprentissage verbal et la mémoire [4].

Enfin, l'étude de Pinkham et al. a étudié la toxicité cognitive de la radiothérapie encéphalique prophylactique chez les patients porteurs d'un carcinome pulmonaire non à petites cellules. Ils retrouvent une proportion de patients avec une détérioration cognitive au HVLT-R à un an de la radiothérapie bien plus importante dans le groupe radiothérapie prophylactique versus le groupe n'ayant pas eu de radiothérapie ($p = 0.03$) objectivant la toxicité cognitive radio-induite [67].

4.4 NEUROCOGNITION APRES L'IRRADIATION DE L'ENCEPHALE STEREOTAXIQUE

Chang et al. ont trouvé une détérioration des fonctions cognitives à un mois après la radiothérapie encéphalique stéréotaxique dans une petite étude de 13 patients traités pour 1 à 3 métastases cérébrales. Les 13 patients ont présenté un déclin cognitif dans au moins un test et la moitié dans deux tests ou plus. Les fonctions cognitives atteintes étaient essentiellement l'apprentissage et la mémoire (54%) et la motricité fine (46%). Sur le plan des fonctions exécutives, de l'attention, de la fluence verbale certains patients présentaient une amélioration et d'autres une détérioration. 5 patients ont été évalués sur le plan cognitif 200 jours après la radiothérapie. Les fonctions d'apprentissage ou de mémoire étaient stables ou améliorées chez 4 patients et chez 3 patients pour les fonctions exécutives et la motricité fine [64].

Aoyama et al. ont utilisé le MMSE pour évaluer les patients dans une étude randomisée comparant la stéréotaxie seule contre la stéréotaxie associée à l'EIT. Les résultats ont montré que les patients recevant stéréotaxie associée à l'EIT présentaient pendant 2 ans après les rayons un MMSE stable comparativement aux patients traités par stéréotaxie seule. Ceci peut être expliqué par l'effet préventif de l'EIT sur la récurrence tumorale encéphalique. Cependant, les auteurs sont ensuite revenus sur leur conclusion car à trois ans les scores au MMSE étaient meilleurs dans le groupe stéréotaxie seul [43].

Au total, la radiothérapie en condition stéréotaxique apparaît être une alternative plutôt intéressante en terme de respect des fonctions cognitives.

5. EVALUATION COGNITIVE

5.1 FACTEURS AFFECTANT LES FONCTIONS NEUROCOGNITIVES

Les fonctions cognitives englobent beaucoup de domaines intriqués tels l'attention, l'apprentissage, la mémoire, les fonctions exécutives, les fonctions psychomotrices, la flexibilité mentale, le langage et l'orientation temporo-spatiale.

De nombreux facteurs influencent les fonctions cognitives comme l'illustre le tableau ci dessous [68].

Facteurs influençant les fonctions cognitives chez les patients présentant un cancer

Démographiques	Psychologiques	Facteurs liés au cancer	Symptômes liés à la maladie ou au traitement
Niveau d'éducation Quotient intellectuel Age Sexe Trouble neuro-psychologique Maladie psychiatrique Trouble du développement Addictions Antécédents de traitement anti cancéreux	Dépression Anxiété	Thérapies systémiques (chimiothérapies, hormonothérapies, thérapies ciblées) Thérapies focales (radiothérapie ou chirurgie) Dose et durée du traitement Traitement concomitant	Anémie Fatigue Douleur Troubles du sommeil

- Les facteurs démographiques incluant : le niveau d'éducation (années d'étude...), le quotient intellectuel, l'âge, le sexe [69], les antécédents de maladies psychiatriques, de troubles comportementaux, l'abus de toxiques et les antécédents de chimiothérapies [70].
- Les facteurs psychologiques: la dépression et l'anxiété sont corrélées avec des fonctions cognitives moins bonnes [71].
- Les facteurs liés aux cancers et à leurs traitements: presque toutes les thérapies systémiques (chimiothérapies, hormonothérapies, thérapies ciblées...) entraînent une détérioration cognitive [72-74]. La chimiothérapie influencerait sur l'attention, l'apprentissage, la mémoire, les fonctions psychomotrices, et les fonctions exécutives.

L'hormonothérapie pourrait engendrer des déficits dans la fluence verbale, la mémoire visuelle, la rapidité psychomotrice, l'orientation temporo-spatiale et les fonctions exécutives [75]. Les traitements locaux tels la chirurgie ou la radiothérapie (notamment cérébrale) sont aussi délétères (confère ci-dessus). Le risque de déclin cognitif augmente avec les doses et la durée du traitement [70].

- Les traitements symptomatiques: les traitements tels les dérivés morphiniques, les antiépileptiques, les antidépresseurs, les anxiolytiques détériorent les fonctions cognitives [60].
- Les symptômes liés à la maladie et aux traitements: l'anémie [76], la fatigue, la douleur [77] et l'insomnie [78] sont aussi des facteurs délétères pour les fonctions cognitives.

5.2 TESTS COGNITIFS

De plus en plus d'études incluent désormais des tests neurocognitifs pour les patients irradiés au niveau encéphalique. Cependant, chaque essai utilise ses propres tests cognitifs. Quelques exemples de tests cognitifs utilisés dans les études :

-Tout d'abord, le Folstein Mini Mental Status Evaluation (MMSE). C'est un test rapide à réaliser (6 minutes) permettant de déceler une démence. Cependant, il n'est pas assez sensible ni assez spécifique pour déceler des troubles cognitifs chez les patients irradiés au niveau cérébral pour des métastases [79, 80]. Dans l'étude de Meyers et al., seulement 50% des patients ayant des fonctions cognitives altérées basées sur des tests cognitifs étaient altérés au niveau du MMSE [81]. De plus, les scores du MMSE ne changeaient pas malgré une altération au niveau de la mémoire.

-Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) est aussi un test de passation rapide. Il est plus sensible que le MMSE mais reste tout de même un test très général qui détecte mal les troubles des fonctions exécutives.

-L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a élaboré une batterie cognitive pouvant être réalisée en 25 minutes par un neuropsychologue formé. Elle comporte le Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) pour tester la mémoire épisodique verbale, le Trail Making Test (TMT) A et B pour évaluer les processus d'attention et le Controlled Oral Word Association Test (COWA) pour évaluer l'incitation verbale.

Pour qu'un test cognitif soit adapté chez ces patients, il doit pouvoir mettre en évidence une altération dans les domaines les plus touchés par la radiothérapie. Il doit pouvoir être répété avec des formes alternatives pour éviter toute mémorisation du test. Enfin, ils doivent être valides et standardisés et faciles à réaliser, non opérateur dépendant [82].

De plus, chez des patients souvent altérés sur le plan général, il est important que les tests soient courts à réaliser.

Il serait important de déterminer un test neuropsychologique approprié et validé afin de l'utiliser comme un outil d'évaluation pour la prise en charge thérapeutique en terme de modalités de radiothérapie voir même de réirradiation.

5.3 *QUESTIONNAIRE QUALITE DE VIE*

Chez les patients présentant des métastases cérébrales, les fonctions neurocognitives et les activités de la vie de tous les jours (Quality of Life QoL) seraient corrélées. En effet, un déclin dans les fonctions neurocognitives serait prédictif d'un déclin dans le score au QoL [83]. Les fonctions de la mémoire et de l'apprentissage seraient plus vite atteintes que les autres fonctions neurocognitives.

Différents questionnaires de qualité de vie existent. Le plus utilisé au cours d'essais cliniques : le Quality of Life Questionnaire (QLQ C30) spécifique du cancer. Il mesure la qualité de vie globale, la limitation d'activité, les symptômes, les fonctionnements cognitifs, l'état physique. Le Brain Cancer Module BN20, développé par l'EORTC, en est un module pour les patients atteints de métastases cérébrales. Le Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain (FACT-Br) est son pendant américain.

D'autres indices de qualité de vie spécifiques du cancer sont disponibles mais moins utilisés comme l'index de Spitzer, le Functional Living Index Cancer (FLI-C).

Enfin, de nombreux autres tests de qualité de vie existent mais non spécifiques du cancer tels la Short Form 36 (SF 36), l'échelle Euro Qol (EQ-5D).

PARTIE II: ETUDE

1. OBJECTIFS

L'objectif principal de l'étude est d'observer l'impact cognitif de la radiothérapie stéréotaxique ainsi que de la radiothérapie encéphalique en totalité chez des patients porteurs de métastases cérébrales.

L'objectif secondaire de l'étude est d'évaluer la qualité de vie.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 *POPULATION ETUDIEE*

2.1.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus les patients :

- de plus de 18 ans.
- porteurs de métastases cérébrales dont le primitif est une tumeur solide.
- KPS \geq 70%.
- présentant un score MMSE \geq 24.
- n'ayant pas de trouble psychiatrique majeur.
- présentant une bonne motricité des membres supérieurs.
- n'ayant pas fait d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) récent ou ayant engendré des séquelles.
- n'ayant pas de trouble de la vue à type de cécité ou diplopie.
- présentant une bonne compréhension des consignes.

2.1.2 Critères de non inclusion

Critères de non inclusion ou d'exclusion :

- RPA 3 (KPS < 70%).
- patients présentant une méningite carcinomateuse.
- chimiothérapie concomitante à la radiothérapie.
- radiothérapie cérébrale antérieure.
- paralysie d'un membre supérieur empêchant l'utilisation d'une main.
- antécédents d'AVC récent ou ancien séquellaire.

- trouble de la vue à type de cécité ou de diplopie.
- Progression cérébrale sur TDM ou IRM cérébrale.

2.2 SCHEMA DE L'ETUDE

2.2.1 Protocole de l'étude

68 patients ont été inclus de manière unicentrique, prospective, transversale, au CHU de Poitiers dans le service de radiothérapie du Pôle Régional de Cancérologie entre juin 2014 et avril 2015. Les patients ont été soit sélectionnés :

- via Isogray : ils ont reçu une EIT ou une stéréotaxie cérébrale.
- ou en consultation de surveillance.

2 groupes ont été réalisés :

- Le groupe de patients ayant reçu une radiothérapie encéphalique en totalité (n=39)
- Le groupe de patients ayant reçu une irradiation encéphalique stéréotaxique (n=29)

Dans chaque groupe, 4 sous-groupes ont été réalisés : le groupe évaluant les fonctions cognitives avant la radiothérapie puis à 1 mois, 6 mois et plus d'un an après la radiothérapie.

Chaque patient a réalisé les tests neuropsychologiques suivant : la Mini-Mental State Evaluation (MMSE), la Batterie Rapide d'Efficiency Frontale (BREF), le Transfert Inter-Hémisphérique (TTIH) et rempli un questionnaire qualité de vie (QLQC30) avant la radiothérapie puis à 1 mois, 6 mois et à plus d'un an de la fin de la radiothérapie encéphalique. De plus, chacun a bénéficié d'un scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien (TDM TAP) et d'une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou d'un scanner cérébral pour interpréter les résultats en fonction d'une éventuelle récurrence systémique ou encéphalique avant la radiothérapie, et à 6 mois et à plus d'un an de la radiothérapie .

Les opérateurs faisant réaliser les tests ont été l'interne de radiothérapie de juin 2014 à fin octobre 2014 et entre novembre et décembre 2015 puis un externe de novembre 2014 à avril 2015 avec des consignes bien précises pour éviter tous biais opérateur-dépendant.

Sur le plan éthique, les patients ont été informés de l'étude et leur consentement oral a été recueilli.

2.2.2 Description des techniques de radiothérapie

2.2.2.1 La stéréotaxie

Les patients du groupe radiothérapie en conditions stéréotaxiques au niveau cérébral ont reçu 3 fractions de 11 Grays (Gy) chacune (sauf un patient qui a reçu 3 fractions de 8 grays en raison de l'important volume de la métastase), avec un étalement de 5 à 8 jours. L'isodose 70 % de la prescription englobe le PTV

Ce traitement hypofractionné s'est fait sous un accélérateur linéaire Clinac 600 avec micro-collimateur multilames M3 (Brainlab®) dont les lames les plus fines font 3 mm de largeur à l'isocentre. L'énergie nominale de rayonnement utilisée était de 6 Méga Volts (MV).

Le patient était en position allongée en décubitus dorsal, la tête immobilisée grâce à un masque thermoformé bivalve Brainlab® permettant une précision millimétrique.

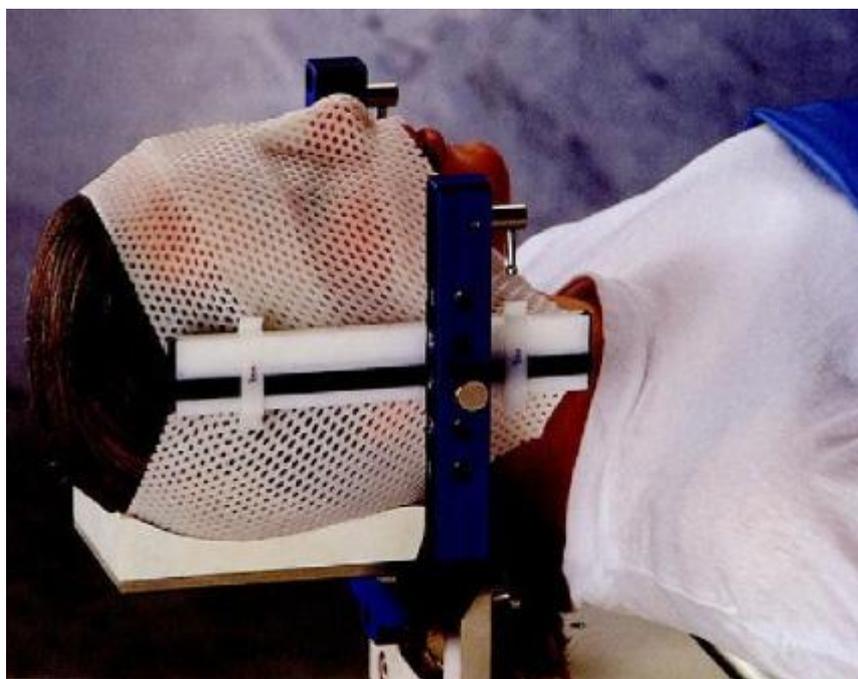


Image 1 : masque de stéréotaxie.

Un scanner et une IRM de repérage ont été réalisés dans des conditions stéréotaxiques (avec le masque thermoformé) pour repérer de façon précise le volume cible à irradier. L'épaisseur des coupes de scanner et IRM sont respectivement de 2 mm et 0.8 mm. Toutes ces images sont transférées et fusionnées sur le système de planification puis le repérage virtuel et le calcul de dose sont effectués. La délimitation du GTV (Gross Tumor Volume) se fait à partir de l'IRM dosimétrique. La marge de sécurité autour du volume tumoral macroscopique était de 2 mm.

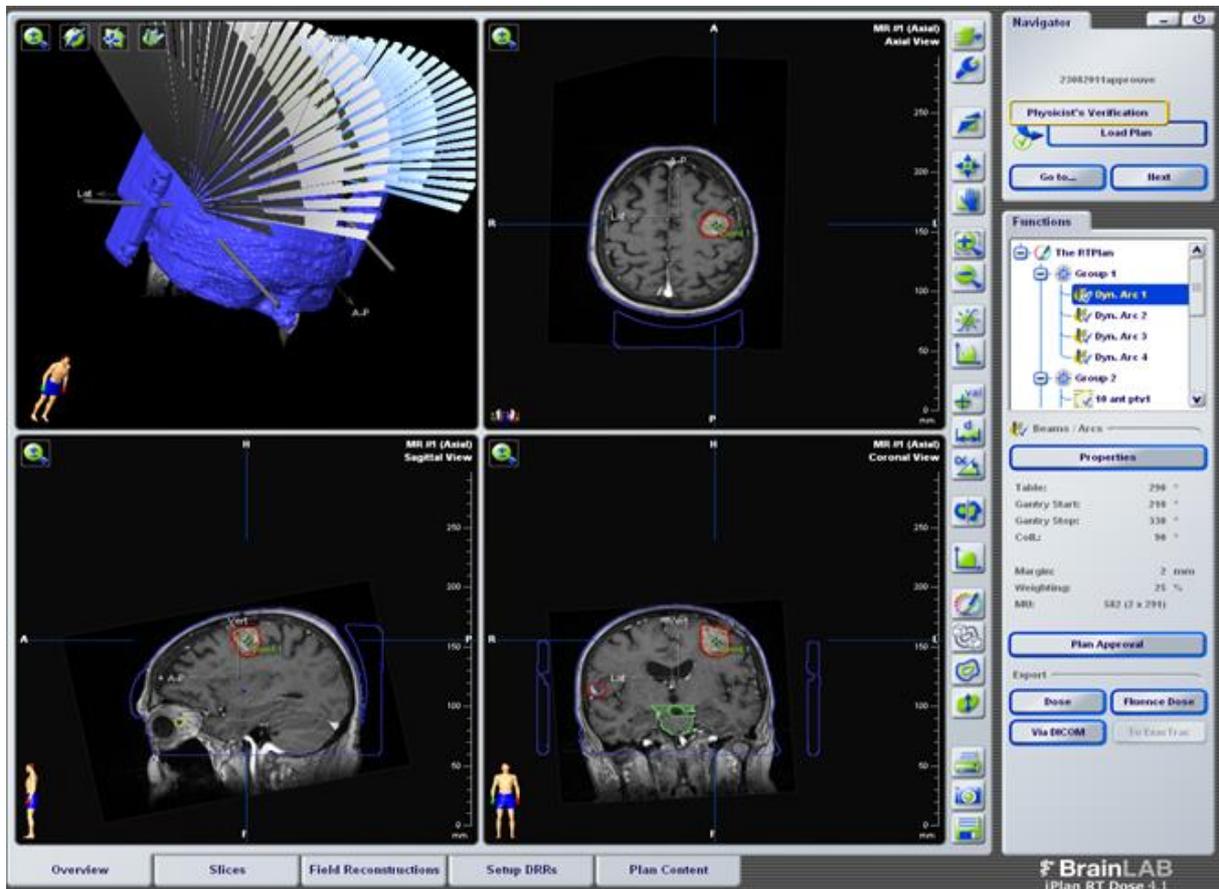


Image 2 : plan de traitement d'une stéréotaxie cérébrale.

Ainsi, c'est une technique de haute précision basée sur l'utilisation de multifaisceaux en arcs de photons convergents permettant d'irradier à haute dose de très petits volumes cibles, tout en épargnant au maximum le tissu sain avoisinant.

2.2.2.2 L'EIT

Les patients du groupe EIT ont reçu une dose de 30, 37,5 ou 45 Gy, par fraction respective de 3, 2,5 et 1,8 Gy avec un étalement de 2 à 5 semaines. 6 patients (16,7%) ont reçu 45 Gy en fraction de 1,8, 4 patients (11,1%) 37,5 Gy en fraction de 2,5 Gy et 26 patients (72,2%) 30 Gy en fraction de 3 Gy.

Ce traitement s'est fait sous un accélérateur linéaire à rayons X de 6 MV.

Le patient était en position allongée en décubitus dorsal, la tête immobilisée grâce à un masque thermoformé 5 points bionix® contention, permettant une précision de position millimétrique. Le scanner dosimétrique avec des épaisseurs de coupes de 3 mm permettait la délimitation du parenchyme cérébral.

L'irradiation de l'encéphale en totalité est réalisée par deux faisceaux latéraux opposés avec des photons de 6 MV. Le collimateur multi-lames permet de protéger les yeux.

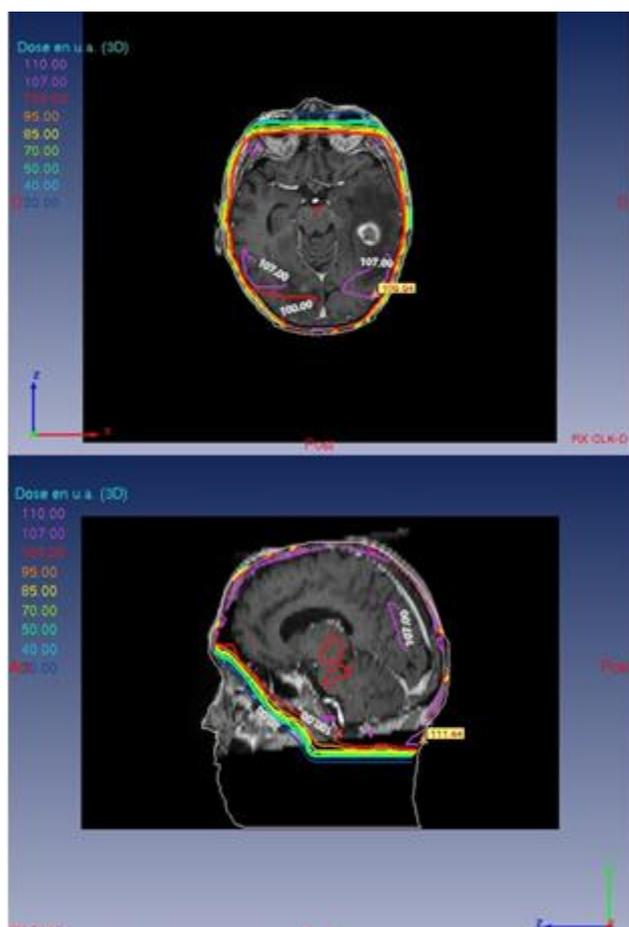


Image 3 : plan de traitement d'une irradiation encéphalique en totalité.

2.2.3 Description des tests cognitifs

2.2.3.1 *Le MMSE*

Le MMSE est un instrument d'évaluation des fonctions cognitives mis au point pour un dépistage rapide des déficits cognitifs en particulier dans les confusions mentales et surtout les démences [84].

C'est un questionnaire simple comprenant 21 items concernant : l'orientation dans le temps (5 points), l'orientation dans l'espace (5 points), le rappel immédiat de trois mots (3 points), l'attention (5 points), le rappel différé des trois mots (3 points), le langage (8 points) et les praxies constructives (1 point). Le score maximum est donc de 30 points. Il est facile à réaliser, rapide et permet d'analyser de nombreuses fonctions cognitives. Les résultats sont à interpréter en fonction de l'âge, du niveau d'éducation et culturel. Un MMSE de plus de 27 indique une absence de dysfonction cognitive. Un MMSE entre 24 et 27 indique un déficit cognitif léger. Un MMSE inférieur à 24 signe une démence.

Il est reproductible avec une fidélité inter-observateur et test-retest.

Le MMSE est un bon outil standardisé de par son utilisation simple et mérite de figurer dans l'examen systématique des sujets ayant des lésions cérébrales. Cependant, il reste peu sensible et peu spécifique, et il est donc important d'utiliser en complément des tests neuropsychologiques. MMSE en annexes.

2.2.3.2 *La BREF*

La BREF est un test neuropsychologique élaboré par Dubois et Pillon en 2000 [85]. Il permet d'établir et de mesurer un syndrome frontal en évaluant rapidement la présence ou non d'un syndrome dysexécutif cognitif et comportemental. Il est réalisable en 10 minutes.

Il est composé de 6 sous tests : L'épreuve des similitudes explore l'élaboration conceptuelle, l'épreuve d'évocation lexicale explore la flexibilité mentale, c'est-à-dire la capacité d'adapter ses choix aux contingences, la séquence gestuelle de Luria permet d'explorer la programmation des actes moteurs, l'épreuve des consignes conflictuelles explore la sensibilité aux interférences, l'épreuve Go–No Go explore le contrôle inhibiteur, la recherche d'un comportement de préhension explore l'autonomie environnementale. [86, 87].

Chacun des sub-tests étant chiffré sur 3, on obtient un score total sur 18, avec un seuil pathologique retenu de 12 [88]. BREF est en annexes.

2.2.3.3 *le Transfert Inter-Hémisphérique visuel (TIH)*

Lors de ce test, le patient était assis devant l'ordinateur avec une manette entre les mains. Le patient devait regarder le milieu de l'écran. Les stimuli étaient des flèches apparaissant soit à gauche soit à droite et indiquant soit la droite soit la gauche. Ils étaient présentés de façon tachystoscopique (250 ms) de manière à empêcher toute saccade de recentrage. De cette manière, l'information visuelle était traitée exclusivement par l'hémisphère opposé à la stimulation. La consigne était de cliquer à droite lorsque la flèche indiquait la droite et de cliquer à gauche lorsque la flèche indiquait la gauche. Le test durait 10 minutes.

En condition congruente (flèche droite dans l'hémichamp droit ou flèche gauche dans l'hémichamp gauche), le stimulus visuel et la commande motrice sont traités du même côté, donc nécessitent un transfert intra-hémisphérique de l'information (figure 1).

En condition incongruente (flèche droite dans l'hémichamp gauche ou flèche gauche dans l'hémichamp droit), le stimulus visuel et la commande motrice sont réalisés du côté opposé, donc nécessitent un transfert de l'information inter-hémisphérique (figure 2).

Ainsi,

- Si la flèche apparaissait à droite et indiquait la droite
- ou si la flèche apparaissait à gauche et indiquait la gauche,

la situation était dite congruente. L'information visuelle est perçue au niveau de l'hémisphère qui contrôle la commande motrice et n'a donc pas à transiter par le corps calleux. Le transfert intra-hémisphérique est évalué (figure 1)

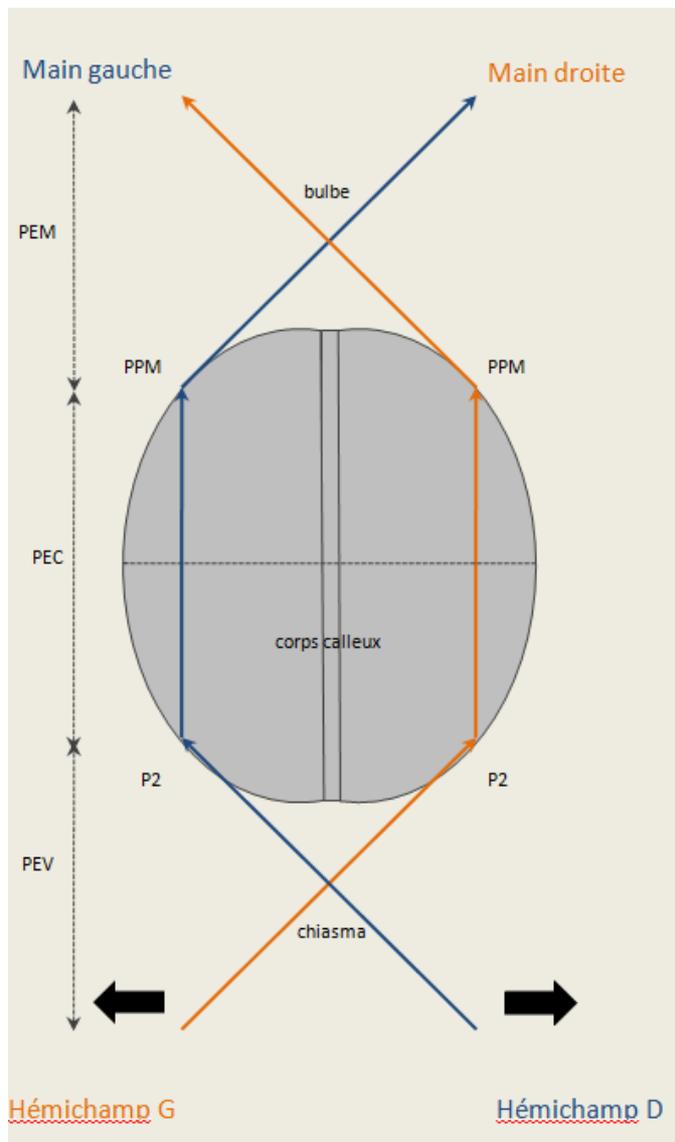


Figure 1 (PEV= Potentiels Evoqués Visuels, PEC= Potentiels Evoqués Cérébraux, PEM : Potentiels Evoqués Moteurs)

- -Si la flèche apparaissait à droite et indiquait la gauche
- -ou si la flèche apparaissait à gauche et indiquait la droite,

la situation était dite alors incongruente. L'information visuelle est perçue au niveau de l'hémisphère controlatéral à la commande motrice et doit donc transiter par le corps calleux. C'est alors le transfert inter-hémisphérique qui est évalué (figure 2).

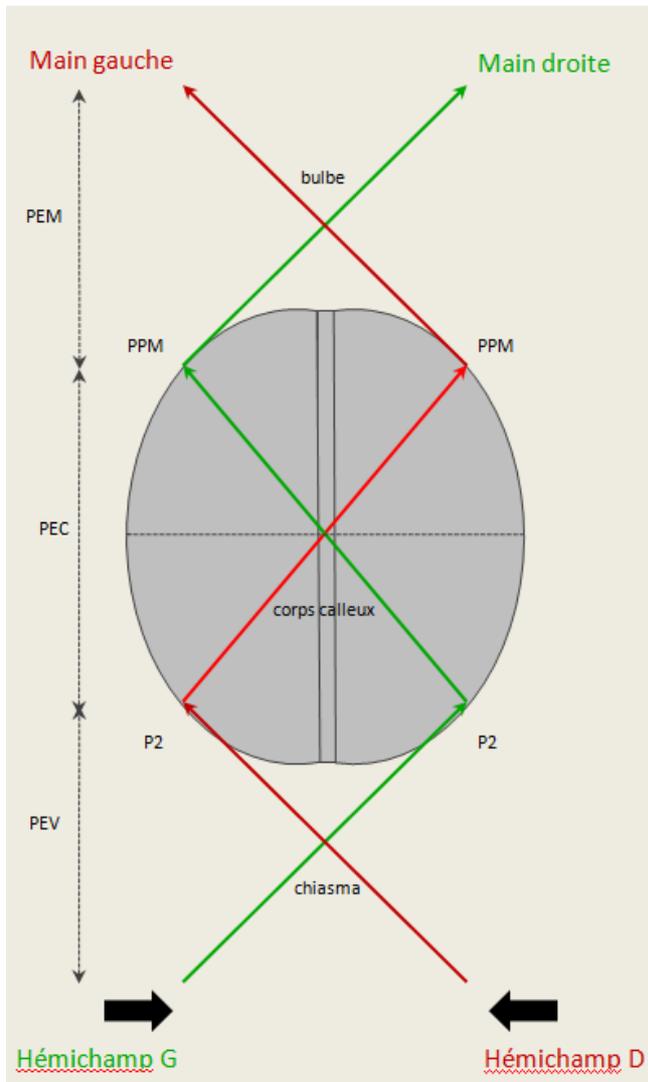


Figure 2 (PEV= Potentiels Evoqués Visuels, PEC= Potentiels Evoqués Cérébraux, PEM : Potentiels Evoqués Moteurs)

Ce test a été initialement développé pour évaluer les troubles cognitifs dans la sclérose en plaque et a fait l'objet d'un mémoire d'orthophonie non publié. Les lésions de la substance blanche sont en effet responsables de troubles cognitifs peu spécifiques (ralentissement de la vitesse de traitement, difficultés en tâches multiples) révélés par un déficit des fonctions exécutives. L'objectif de ce test était de sensibiliser l'évaluation des fonctions exécutives et de préciser la localisation des lésions de la substance blanche par la mesure du temps de réaction et la comparaison des temps de transfert intra- et interhémisphérique au cours d'une tâche de contrôle inhibiteur (test de Stroop). Plusieurs variables ont été mesurées :

1. le temps de réponse global (TR) entre la présentation du stimulus visuel et la réponse obtenue par la manette.
2. l'index de transfert inter-hémisphérique (index TTIH) qui correspond au delta du temps de réponse entre les situations incongruentes et congruentes.

3. les TR pour chacune des 4 conditions de stimulation et de réponse permettant de comparer le traitement de l'information visuelle et motrice en rapport avec les régions postérieures et antérieures, droite ou gauche :

TR	main gauche	main droite
hémichamp gauche		
hémichamp droit		

Plusieurs hypothèses peuvent être testées par cette procédure :

1. Le TR est une mesure plus sensible que le MMSE ou la BREF pour évaluer l'atteinte des fonctions exécutives dans les lésions post-radiques.
2. L'index TTIH est augmenté lorsque les lésions affectent plus spécifiquement les voies inter-hémisphériques.
3. Le TR est allongé spécifiquement selon l'hémichamp visuel ou la réponse motrice en fonction de la localisation des lésions focales (métastases uniques).

Toutefois seule la première hypothèse a été testée dans ce travail compte-tenu de l'absence d'atteinte spécifique des voies inter-hémisphériques et du nombre de lésions focales insuffisantes pour chaque groupe.

Ce test a donc permis d'évaluer le temps de réponse du patient entre le moment où la flèche apparaissait et le moment où il cliquait pour indiquer le sens de la flèche. Les erreurs et les non-réponses ont été répertoriées et le temps de réponse n'a alors pas été pris en compte.

2.2.3.4 *Le QLQ C 30*

C'est un outil spécifique pour évaluer la qualité de vie d'un patient ayant un cancer.

Cet instrument est générique avec différentes échelles selon les domaines spécifiques de la vie quotidienne: dimension physique, sociale, fonctionnement émotionnel, cognitif, symptômes et impact financier.

La version 3 comprend 28 questions sur des échelles ordinales de 4 points (type Likert) et 2 questions sur des échelles ordinales de 7 points.

Les questions concernent la semaine précédant la passation du test. La syntaxe des structures des items est sous forme de questions (avez-vous?).

Ce questionnaire est traduit et validé dans 81 langues (Français), utilisé dans plus de 3000 études au monde. Ainsi, deux scores ont été calculés :

- un score correspondant à l'addition des scores des 28 premières questions, soit un score sur 112 points. Plus le score est élevé, plus la qualité de vie est mauvaise.
- un score correspondant à l'addition des scores des 2 dernières questions notées sur 7 points chacune, qui reflète le ressenti du patient par rapport à sa qualité de vie (auto-évaluation). Le score est noté sur 14 points. Plus le score est élevé plus, plus la qualité de vie est ressentie comme étant bonne. Questionnaire QLQ C30 en annexes.

2.3 CRITERES D'EVALUATION

2.3.1 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est le temps de réponse (TR) au test de transfert inter-hémisphérique visuel (millisecondes).

2.3.2 Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires sont:

- L'index au test TIH en millisecondes.
- Le score au MMSE noté sur 30.
- Le score à la BREF noté sur 18.
- Le score aux 28 premières questions du QoL QLQ C30 sur 112 points (partie 1).
- Le score aux 2 dernières questions du QoL QLQ C30 sur 14 points (partie 2).
- La survie sans progression cérébrale globale (calculée de la date de la fin de la radiothérapie cérébrale à la date de la première imagerie montrant une progression cérébrale).
- La survie globale (calculée de la date de la fin de la radiothérapie cérébrale à la date du décès ou des dernières nouvelles).

2.4 ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été réalisée via le logiciel statistique SAS version 9.3 (SAS institut, Cary, NC).

Les données catégorielles ont été décrites par nombres et pourcentages correspondants.

Les données des tests cognitifs des groupes étaient décrites par moyenne et écart type, et comparées par le test statistique de Kruskal-Wallis.

Enfin, le test de Spearman a été réalisé pour détecter une corrélation entre les résultats à l'index TTIH, au TR TTIH, au MMSE, à la BREF et au QLQ C30.

Les courbes de survies ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du Logrank.

Les facteurs prédictifs de la mortalité ont été identifiés en analyse univariée par le test du Logrank. Puis une analyse multivariée selon le modèle de Cox a été utilisée pour déterminer les facteurs prédictifs indépendants.

Pour chaque test, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

3. RESULTATS

3.1 SELECTION DES PATIENTS

77 patients étaient éligibles pour la radiothérapie encéphalique. 9 patients n'ont pas été inclus en raison de critères de non inclusion (cf figure 3). 68 patients ont donc été inclus.

39 patients étaient éligibles pour réaliser les tests cognitifs dans le groupe EIT et 29 dans le groupe stéréotaxie.

A 6 mois de la radiothérapie encéphalique in toto, un patient a été exclu en raison d'une progression cérébrale ainsi que 2 à plus d'un an de la radiothérapie

A 6 mois de la radiothérapie cérébrale stéréotaxique, 1 patient a été exclu en raison d'une progression cérébrale ainsi que un à plus d'un an de la radiothérapie.

Ont donc été analysés les résultats aux tests cognitifs de 36 patients dans le groupe EIT et de 27 patients dans le groupe stéréotaxie.

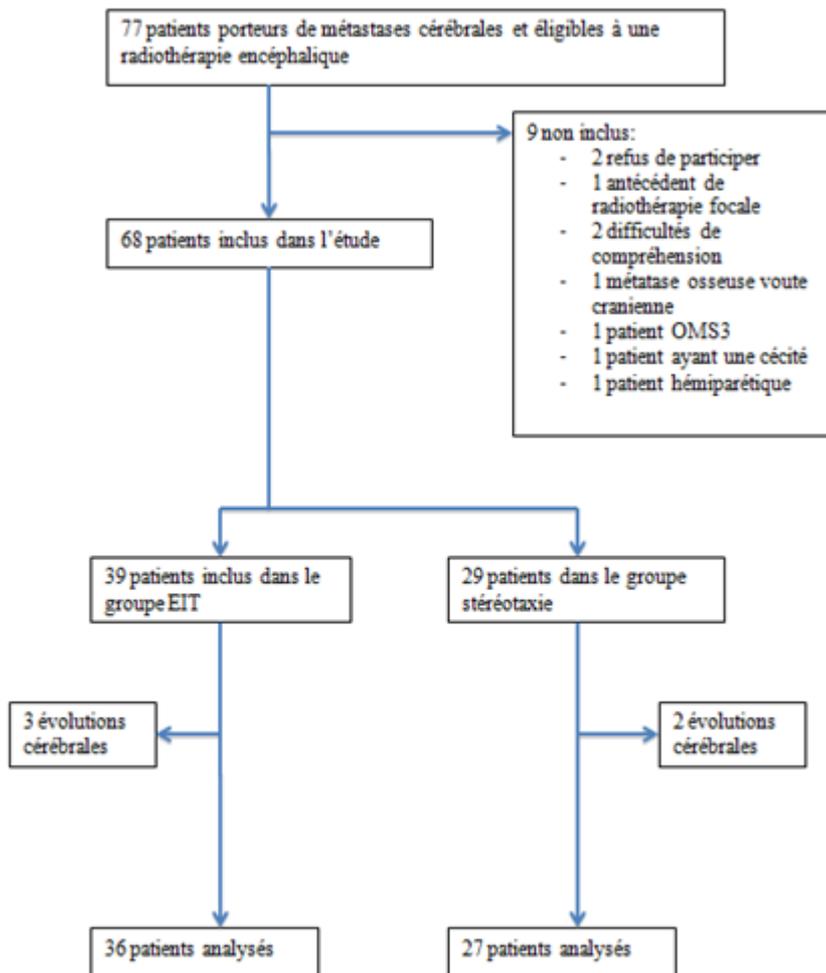


Figure 3 : profil de l'étude.

3.2 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

	Avant	1 mois	6 mois	>1 an
Patients	34	30	22	27
Age médian	60 (36-78)	60 (36-78)	59 (42-72)	61 (42-81)
Age moyen	60	60	59	62
<u>Sexe</u>				
Hommes	20 (59)	17 (57)	13 (59)	17 (63)
femmes	14 (41)	13 (43)	9 (41)	10 (37)
<u>Nombre de métastases cérébrales</u>				
1-3	24 (71)	20 (67)	17 (77)	20 (68)
>3	10 (29)	10 (33)	5 (23)	7 (32)
Chirurgie métastases	7 (21)	6 (20)	4 (18)	9 (33)
<u>RPA</u>				
1	6 (18)	5 (17)	9 (41)	8 (30)
2	28 (82)	25 (83)	13 (59)	19 (70)
3	0	0	0	0
<u>GPA</u>				
0-1	12 (35)	11 (36)	1 (4)	2 (7)
1,5-2,5	16 (47)	15 (50)	15 (68)	16 (59)
3	2 (6)	2 (7)	3 (14)	5 (19)
3,5-4	4 (12)	2 (7)	3 (14)	4 (15)
<u>Primitif</u>				
Pulmonaire	22 (64)	19 (63)	11 (50)	13 (48)
Sein	5 (15)	4 (13)	5 (24)	5 (19)
Rein	1 (3)	1 (4)	1 (4)	3 (11)
Mélanome	2 (6)	2 (7)	1 (4)	3 (11)
autre	4 (12)	4 (13)	4 (18)	3 (11)
<u>Diamètre métastase (cm)</u>				
>3	8 (23)	6 (20)	2 (9)	6 (22)
<3	26 (77)	24 (80)	20 (91)	21 (88)
Moyenne grand axe tumoral (mm)	22,5	20	17,9	19,7
Médiane grand axe (mm)	18 (3-73)	16 (3-60)	18 (5-48)	14 (5-60)
<u>Etudes</u>				
Inférieure à scolarité obligatoire	0	0	0	0
Scolarité obligatoire	9 (27)	8 (27)	5 (23)	7 (26)
Secondaire (bac, cap, bep)	14 (41)	12 (40)	11 (50)	13 (48)
Etudes supérieurs	11(32)	10 (33)	6 (27)	7 (26)
<u>Traitements</u>				
Anxiolytique	9 (27)	8 (27)	3 (14)	2 (7)
Antidépresseur	2 (6)	2 (7)	0	2 (7)
Antalgique pallier 2 et 3	8 (23)	6 (20)	9 (41)	5 (19)
Anti-épileptique	11 (32)	10 (33)	6 (27)	5 (19)
Corticoïdes à l'évaluation cognitive	21 (62)	19 (63)	11 (50)	4 (15)
Chimiothérapie	9 (27)	22 (73)	18 (82)	19 (70)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients groupe Encéphale In Toto+ stéréotaxie

	Avant	1 mois	6 mois	>1 an
Patients	20	19	11	17
Age médian	61 (41-78)	61 (41-78)	59 (42-72)	57 (42-79)
Age moyen	62	62	59	59
<u>Sexe</u>				
Hommes	12(60)	12 (63)	7 (64)	10 (65)
femmes	8(40)	7 (37)	4 (36)	6 (35)
<u>Nombre de métastases cérébrales</u>				
1-3	10 (50)	9 (47)	6 (55)	11 (65)
>3	10 (50)	10 (53)	12 (45)	7 (35)
Chirurgie métastases	2 (10)	2 (11)	2 (18)	5 (29)
<u>RPA</u>				
1	2 (10)	2 (11)	3 (21)	4 (23)
2	18 (90)	17 (89)	8 (79)	13 (77)
3	0	0	0	0
<u>GPA</u>				
0-1	12 (60)	11 (58)	1 (9)	1 (6)
1,5-2,5	8 (40)	8 (42)	9 (82)	12 (70)
3	0	0	1 (9)	3 (18)
3,5-4	0	0	0	1 (6)
<u>Primitif</u>				
Pulmonaire	14 (70)	15 (79)	6 (55)	9 (53)
Sein	3 (15)	2 (11)	3 (27)	5 (29)
Rein	1 (5)	1 (5)	0	0
Mélanome	0	0	0	0
autre	2 (10)	1 (5)	2 (18)	3 (18)
<u>Diamètre métastase (cm)</u>				
>3	3 (15)	2 (11)	1 (9)	3 (18)
<3	17 (85)	17 (89)	10 (91)	14 (82)
Moyenne grand axe tumoral (mm)	20	18	19	20
Médiane grand axe (mm)	15 (3-73)	15 (3-48)	14 (5-48)	14 (5-48)
<u>Etudes</u>				
Inférieure à scolarité obligatoire	0	0	0	0
Scolarité obligatoire	7 (35)	7 (37)	3 (27)	5 (29)
Secondaire (bac, cap, bep)	8 (40)	7 (37)	5 (46)	8 (47)
Etudes supérieurs	5(25)	5 (26)	3 (27)	4 (24)
<u>Traitements</u>				
Anxiolytique	8 (40)	8 (42)	0	1 (6)
Antidépresseur	2(10)	2 (11)	0	1 (6)
Antalgique pallier 2 et 3	7 (35)	6 (32)	4 (32)	4 (24)
Anti-épileptique	6 (30)	6 (32)	2 (18)	5 (29)
Corticoides à l'évaluation cognitive	15 (75)	14 (74)	6 (55)	4 (24)
Chimiothérapie	7 (35)	14 (74)	9 (82)	13 (77)

Tableau 2: Caractéristiques des patients du groupe Encéphale In Toto.

	Avant	1 mois	6 mois	>1 an
Patients	14	11	11	10
Age médian	58 (40-71)	60 (36-71)	61 (45-76)	61 (55-77)
Age moyen	56	58	60	65
<u>Sexe</u>				
Hommes	8 (57)	5 (45)	6 (55)	7 (70)
femmes	6 (43)	6 (55)	5 (45)	3 (30)
<u>Nombre de métastases cérébrales</u>				
1-3	14 (100)	11 (100)	12 (100)	9 (90)
>3	0	0	0	1 (10)
Chirurgie métastases	5 (36)	4 (36)	2 (18,2)	4 (40)
<u>RPA</u>				
1	4 (43)	3 (21)	6 (55)	4 (40)
2	10 (57)	8 (79)	5 (45)	6 (60)
3	0	0	0	0
<u>GPA</u>				
0-1	0	0	0	1 (10)
1,5-2,5	8 (57)	7 (64)	6 (55)	4 (40)
3	2 (14)	2 (18)	2 (18)	2 (20)
3,5-4	4 (29)	2 (18)	3 (27)	3 (30)
<u>Primitif</u>				
Pulmonaire	8 (58)	4 (37)	5 (46)	4 (40)
Sein	2 (14)	2 (18)	2 (18)	0
Rein	0	0	1 (9)	3 (30)
Mélanome	2 (14)	2 (18)	1 (9)	3 (30)
autre	2 (14)	3 (27)	2 (18)	0
<u>Diamètre métastase (cm)</u>				
>3	5 (36)	4 (36)	1(9)	3 (30)
<3	9 (64)	7 (64)	10 (91)	7 (70)
Moyenne grand axe tumoral (mm)	24	23	17	24
Médiane grand axe (mm)	19 (6-60)	18 (6-60)	18 (6-30)	20 (7-61)
<u>Etudes</u>				
Inférieure à scolarité obligatoire	0	0	0	0
Scolarité obligatoire	2 (14)	1 (10)	2 (18)	4 (40)
Secondaire (bac, cap, bep)	6 (43)	5 (45)	6 (55)	4 (40)
Etudes supérieurs	6 (43)	5 (45)	3 (27)	2 (20)
<u>Traitements</u>				
Anxiolytique	1 (7)	0	3 (27)	1 (10)
Antidépresseur	0	0	1 (9)	1 (10)
Antalgique pallier 2 et 3	1 (7)	0	5 (46)	1(10)
Anti-épileptique	5 (36)	4 (36)	4 (36)	0
Corticoïdes à l'évaluation cognitive	6 (43)	5 (45)	5 (46)	0
Chimiothérapie	2 (14)	8 (73)	9 (91)	6 (60)

Tableau 3 : Caractéristiques des patients du groupe stéréotaxie.

Les tableaux des caractéristiques des patients sont présentés précédemment.

Pour le groupe EIT+stéréotaxie (tableau 1), les caractéristiques des patients des 4 sous-groupes sont homogènes hormis:

- la prise de corticoïdes est moins importante dans le groupe 12 mois que dans les autres sous-groupes ($p < 0.05$)
- les patients du sous-groupe avant sont moins souvent sous chimiothérapie que les trois autres sous-groupes ($p < 0.05$).

Pour le groupe EIT (tableau 2), les caractéristiques des patients des 4 sous-groupes en fonction du temps d'évaluation des fonctions cognitives sont comparables hormis:

- la prise d'anxiolytiques (les patients du sous-groupe 6 mois et 12 mois sont moins souvent sous anxiolytiques) ($p = 0.007$).
- la prise de corticoïdes est moins importante dans le groupe 12 mois que dans les autres sous-groupes ($p = 0.02$).
- Enfin, les patients du groupe avant sont moins souvent sous chimiothérapie que les trois autres groupes ($p = 0.003$).

Pour le groupe stéréotaxie (tableau 3), les caractéristiques des patients des 4 sous-groupes en fonction du temps d'évaluation des fonctions cognitives sont comparables hormis :

- la prise de corticoïdes est moins importante dans le groupe 12 mois que dans les autres sous-groupes ($p < 0.05$)
- la prise d'anti-épileptiques (les patients du sous-groupe 6 mois et 12 mois sont moins souvent sous anxiolytiques) ($p < 0.05$)
- Les patients du sous-groupe avant et 6 mois sont moins souvent sous chimiothérapie que les deux autres groupes ($p = 0.047$).

Dans le groupe stéréotaxie à 6 mois, aucun patient ne présentait avant de réaliser les tests cognitifs une évolution systémique sur le dernier scanner d'évaluation.

Dans le groupe EIT à 6 mois, 4 patients présentaient une évolution systémique.

Dans le groupe stéréotaxie à plus d'un an, 1 patient présentait avant de réaliser les tests cognitifs une évolution systémique sur le dernier scanner d'évaluation.

Dans le groupe EIT à plus d'un an, 3 patients présentaient avant de réaliser les tests cognitifs une évolution systémique sur le dernier scanner d'évaluation.

Les figures 4 et 5 représentent la proportion de patients suivi en longitudinal (patients évalués dès le début c'est-à-dire avant la première séance de radiothérapie) et la proportion inclus en transversal à un temps t (nouveaux patients inclus à 1 mois, 6 mois ou plus d'un an de la radiothérapie encéphalique).

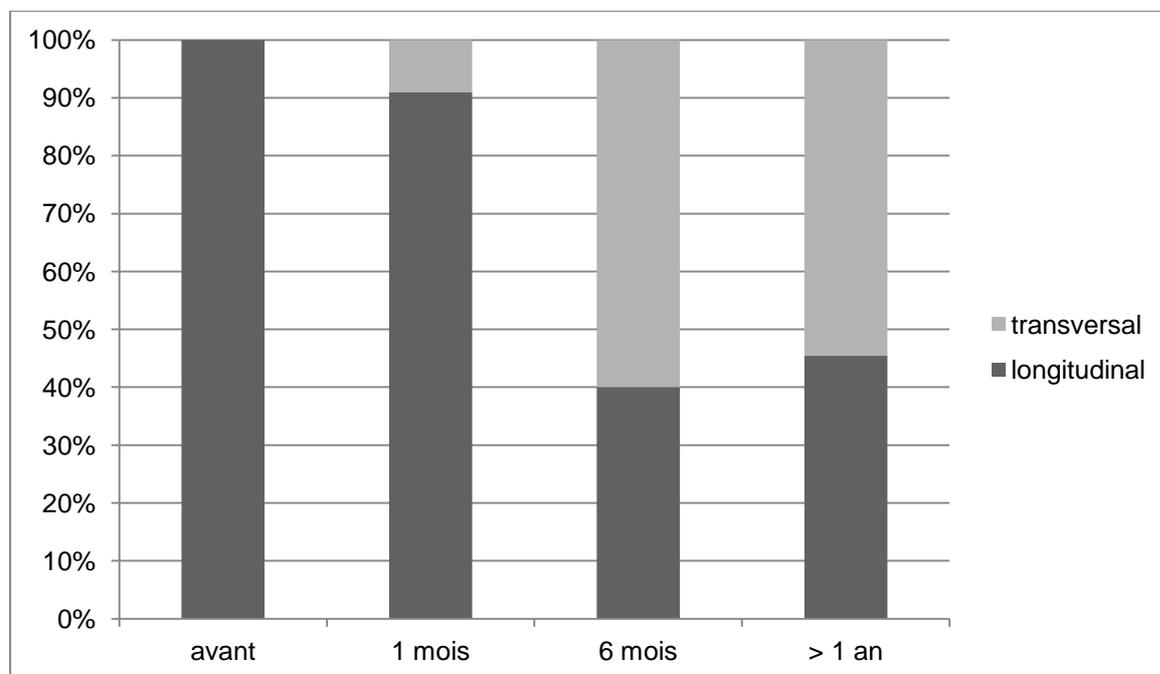


Figure 4: Proportion de patients suivis en longitudinal et transversal dans le groupe stéréotaxie.

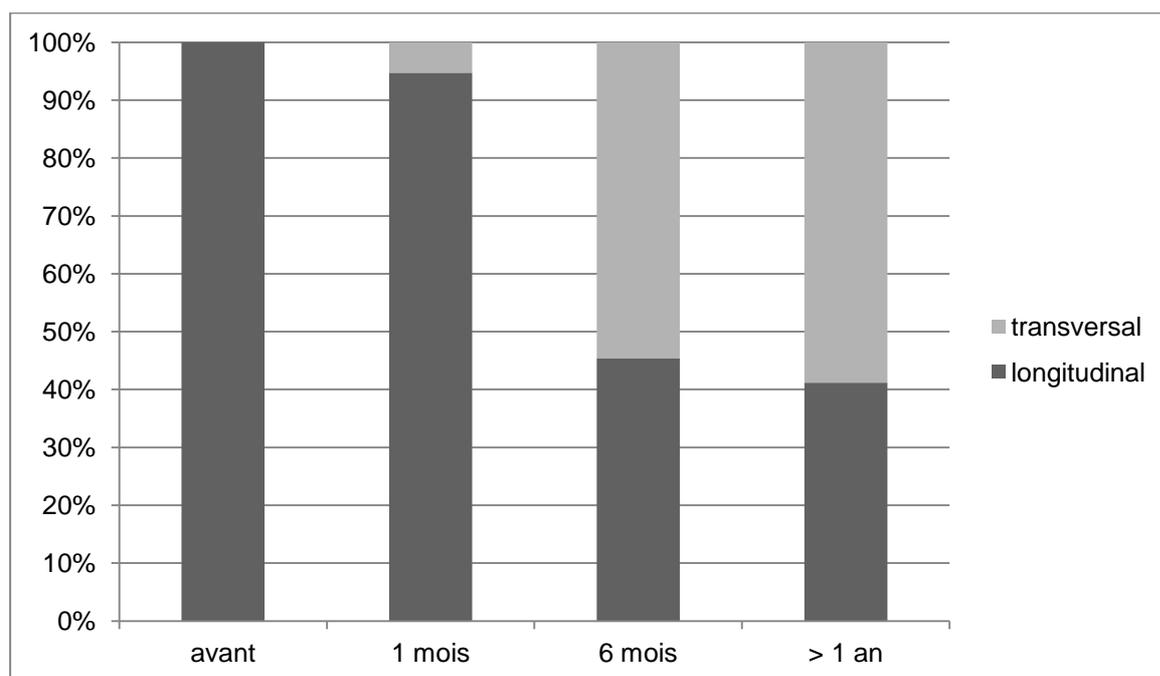


Figure 5: Proportion de patients suivis en longitudinal et transversal dans le groupe EIT.

3.3 RESULTATS AUX TESTS COGNITIFS ET AU QLQ C30.

3.3.1 Concernant le groupe stéréotaxie+EIT

Nous avons tout d'abord fait une analyse statistique de l'évolution des fonctions cognitives toutes modalités de radiothérapie confondues.

	Avant	1 mois	6 mois	1 an	Valeur de p
Index TTIH (ms)	68.9±140.8	82.7±131.0	62.4±77.6	104.6±101.5	P=0.11
TR TTIH (ms)	759.2±16.8	780.7±92.6	758.5±91.2	807.6±98.3	P=0.02
Nb d'erreurs au test TTIH	11.9±13.0	16.6±20.8	7.8±6.8	15.0±16.7	P=0.54
Nb de non-réponses au test TTIH	4.5±9.8	5.7±9.4	1.3±9.4	3.5±6.0	P=0.07
MMSE	29.1±1.0	29.0±1.1	28.9±1.1	28.7±1.0	P=0.35
BREF	16.6±2.0	16.8±1.5	17.1±1.2	16.2±2.3	P=0.68
QLQ C30 partie 1	48.6±12.5	49.7±12.6	52.0±12.0	49.1±13.8	P=0.66
QLQ C30 partie 2	9.2±2.8	9.4±2.2	9.1±1.8	9.6±2.2	P=0.87

Tableau 4 : Evaluation de l'évolution des fonctions cognitives en fonction du temps à partir des divers tests cognitifs et tests de qualité de vie.

Nous pouvons constater que le TR TTIH est le seul élément des tests cognitifs évalués qui permet de déceler une évolution significative des fonctions cognitives au cours du temps après la radiothérapie encéphalique toutes modalités confondues avec un $p=0.02$.

Les patients présentent un temps de réponse TTIH qui est aggravé (allongé) entre leur état de base (évaluation avant la radiothérapie) et l'évaluation à un mois de la fin des rayons (respectivement 759,2 ms versus 780,7 ms) qui ensuite s'améliore à 758.5 ms à 6 mois pour enfin s'aggraver de manière significative à plus d'un an de la radiothérapie encéphalique à 807,6 ms.

L'index TTIH suit la même évolution que le TR TTIH mais son évolution ne peut montrer que tout au plus une tendance ($p=0,1$) Figure 6 et 7. Le MMSE et la BREF ne présentent quant à eux aucune évolution significative au cours du temps (respectivement $p=0,46$ et $0,74$) Tableau 4.

Nous remarquons que 50% des patients présentaient une perte de point dans le test du rappel différé avant la radiothérapie alors que 67.7 % des patients présentaient une perte de point à plus d'un an de la radiothérapie ($p=0.2$).

Enfin, l'analyse de la qualité de vie des patients par les deux scores du test QLQ C30 ne trouve aussi aucune évolution significative au cours du temps.

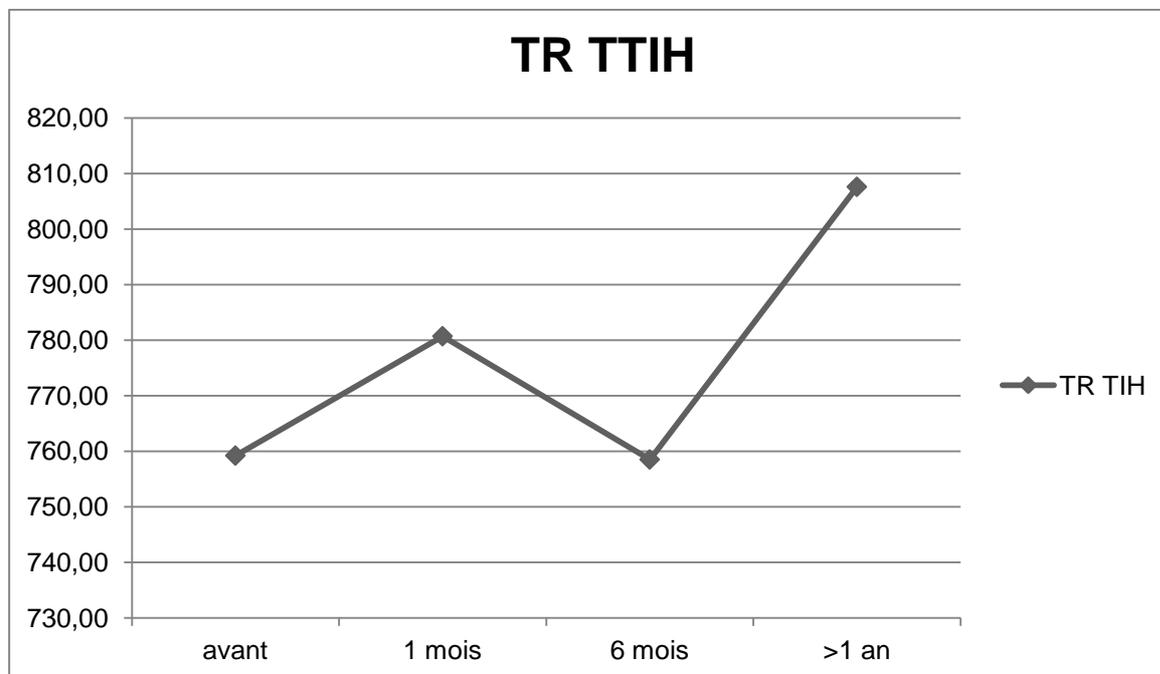


Figure 6 : Evolution du TR TTIH dans le groupe EIT+stéréotaxie au cours du temps.

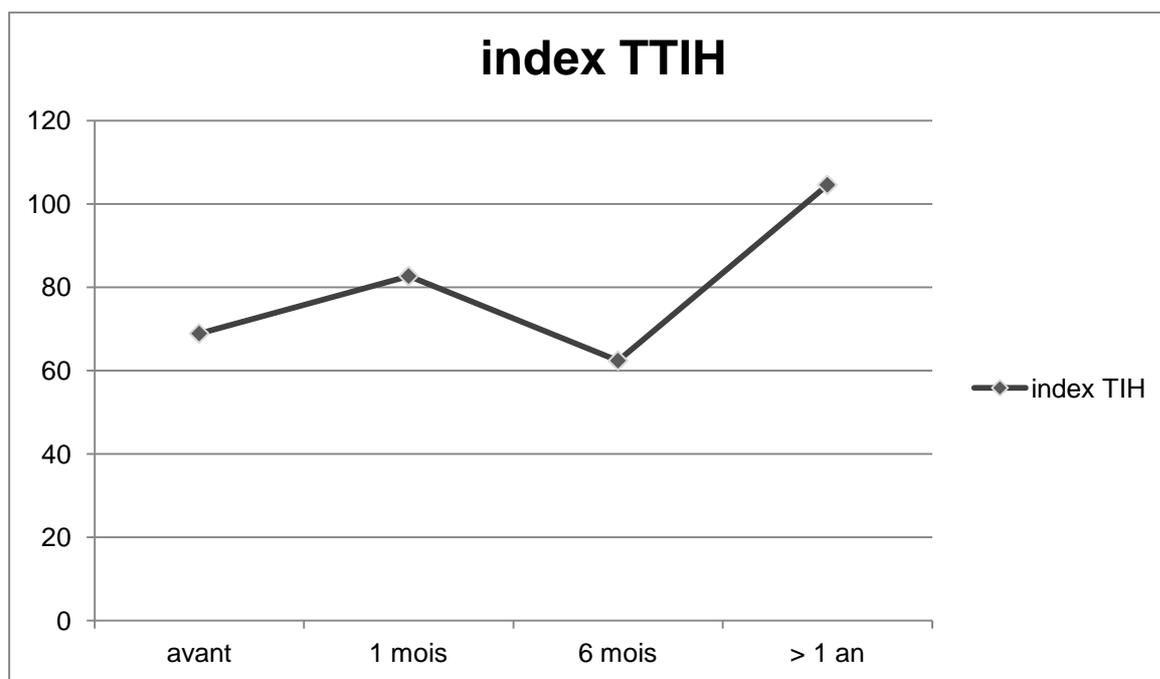


Figure 7 : Evolution de l'index TTIH dans le groupe EIT + stéréotaxie au cours du temps.

3.3.2 Concernant le groupe stéréotaxie

	Avant	1 mois	6 mois	1 an	Valeur de p
Index TTIH (ms)	13.1±31.4	11.5±24.3	50.6±57.9	82.2±63.5	P=0.01
TR TTIH (ms)	720.3±26.5	728.0±19.8	735.5±36.1	790.5±109.1	P=0.04
Nb d'erreurs au test TTIH	9.6±8.9	8.1±11.0	6.7±7.6	17.7±20.4	P=0.41
Nb de non-réponse au test TTIH	2.6±3.3	2.5±4.2	1.4±0.8	5.2±9.1	P=0.99
MMSE	29.5±0.7	29.7±0.7	29.4±0.8	28.6±1.2	P=0.05
BREF	17.4±1.1	17.7±0.5	17.7±0.5	16.5±1.8	P=0.27
QLQ C30 partie 1	40.9±11.0	42±11.5	49.6±12.7	48.7±13.1	P=0.14
QLQ C 30 partie 2	11.2±2.3	10.8±1.9	9.7±2.0	9.5±2.4	P=0.15

Tableau 5 : Résultats aux tests cognitifs et au questionnaire qualité de vie du groupe stéréotaxie.

En ce qui concerne le groupe stéréotaxie, nous pouvons constater que le TR TTIH et l'index TTIH permettent de déceler de manière significative une évolution des fonctions cognitives au cours du temps après la radiothérapie stéréotaxique (respectivement $p=0.04$ et $p=0.01$). Le TTIH est stable à un mois puis ne fait ensuite que s'aggraver que ce soit pour l'index ou le TR TTIH (figure 8 et 9). Le MMSE est quant à lui à la limite de la significativité ($p=0.05$).

Nous remarquons que 35,7% des patients présentaient une perte de point au MMSE dans le test du rappel différé avant la radiothérapie alors que 61,5% des patients présentaient une perte de point à plus d'un an de la radiothérapie ($p=0.26$).

Les résultats aux tests de qualité de vie montrent une aggravation de la qualité de vie des patients au cours du temps mais ceci est une tendance car l'évolution est non significative statistiquement (respectivement pour partie 1 et 2 : $p=0.14$ et 0.15) Tableau 5.

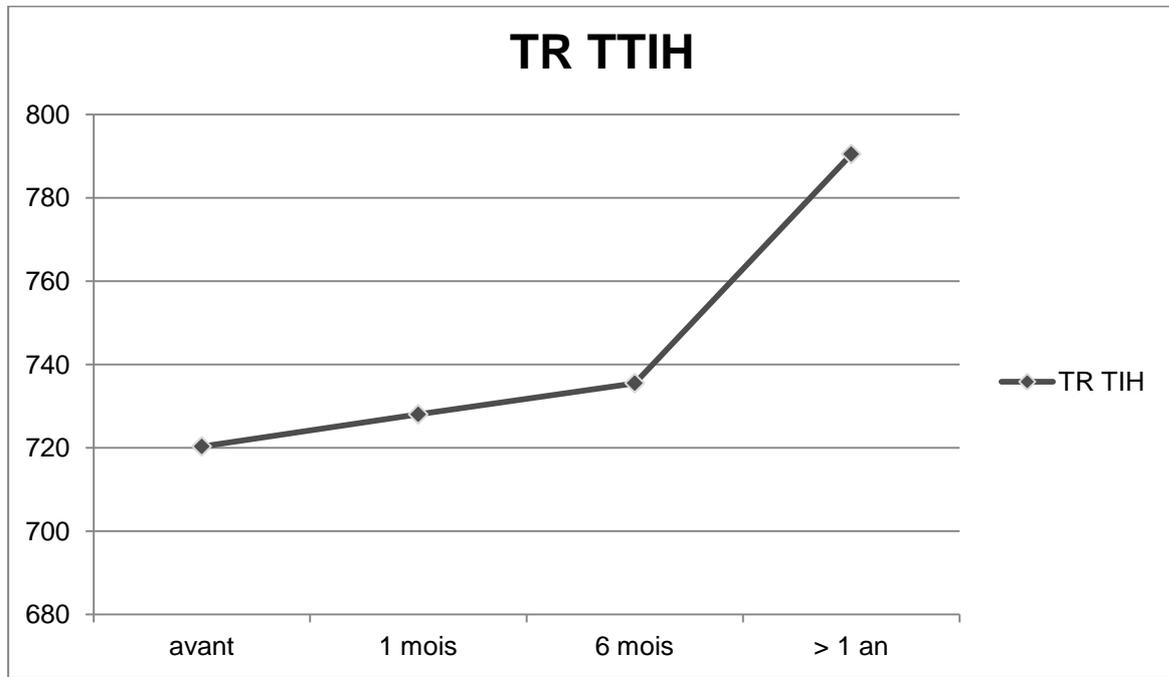


Figure 8 : Evolution du TR TTIH (millisecondes) dans le groupe stéréotaxie au cours du temps.

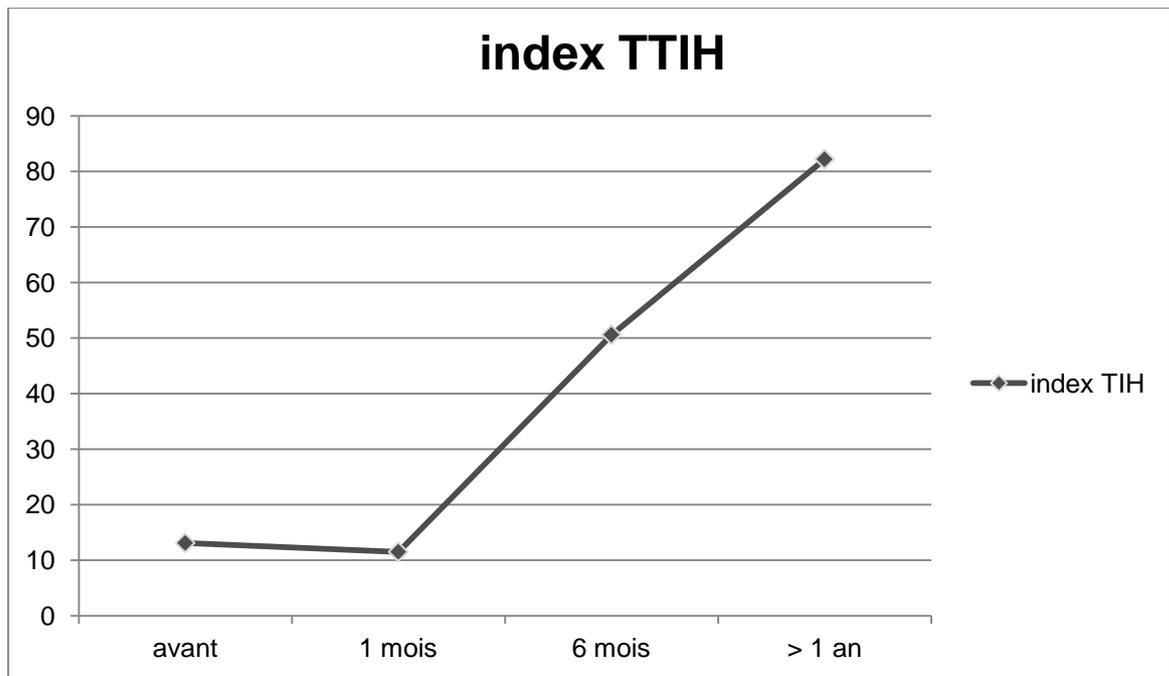


Figure 9 : Evolution de l'index TTIH (millisecondes) dans le groupe stéréotaxie au cours du temps.

Aussi, nous avons représenté l'atteinte des fonctions cognitives reflétées par la perte d'au moins un point dans le score au MMSE et à la BREF dans la figure 10 ci-dessous :

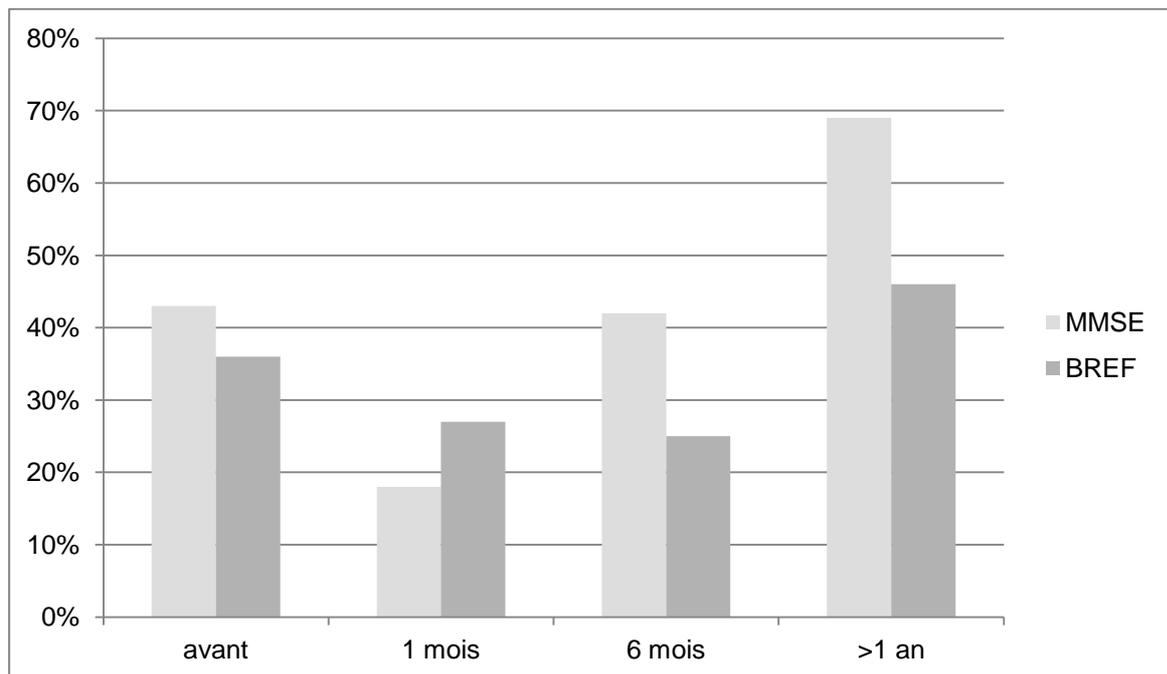


Figure 10 : proportion de patients atteints de troubles cognitifs en fonction du temps dans le groupe stéréotaxie.

Nous pouvons remarquer qu'environ 40% des patients présentent des troubles des fonctions cognitives à la BREF et au MMSE avant même d'avoir débuté la radiothérapie encéphalique. Les fonctions cognitives s'altèrent à plus d'un an de la radiothérapie avec 69% ayant perdu au moins un point au MMSE et 46% à la BREF.

3.3.3 Concernant le groupe EIT

	Avant	1 mois	6 mois	1 an	Valeur de p
Index TTIH (ms)	107.9±63.5	123.9±149.7	74.2±94.8	119.1±119.5	P=0.65
TR TTIH (ms)	786.4±109.1	811.3±104.5	781.4±122.5	818.6±92.4	P=0.31
Nb d'erreurs au test TTIH	13.5±20.4	21.6±23.7	8.8±6.1	13.2±14.1	P=0.47
Nb de non-réponse au test TTIH	5.8±12.4	7.6±11.0	1.3±0.7	2.4±2.3	P=0.03
MMSE	28.8±1.1	28.6±1.0	28.5±1.1	28.8±0.8	P=0.75
BREF	16.1±2.3	16.3±1.6	16.6±1.4	16±2.6	P=0.97
QLQ C30 partie 1	53.8±10.8	54.1±11.1	54.5±11.3	49.4±14.6	P=0.17
QLQ C30 partie 2	7.9±2.3	8.6±2.0	8.5±1.5	9.8±2.2	P=0.17

Tableau 6 : Résultats aux tests cognitifs et au questionnaire qualité de vie du groupe Encéphale en Totalité.

Enfin, dans le groupe EIT, aucun des tests cognitifs ne retrouve d'évolution statistiquement significative au cours du temps hormis le nombre de non réponses au test TTIH ($p=0.03$). Le MMSE et la BREF sont globalement stables.

Nous remarquons que 60% des patients ont une perte de point au MMSE dans le test du rappel différé avant la radiothérapie alors que 72.2 % des patients présentaient une perte de point à plus d'un an de la radiothérapie ($p=0.5$).

Aussi, nous avons représenté l'atteinte des fonctions cognitives reflétées par la perte d'au moins un point dans le score au MMSE et à la BREF dans la figure 11.

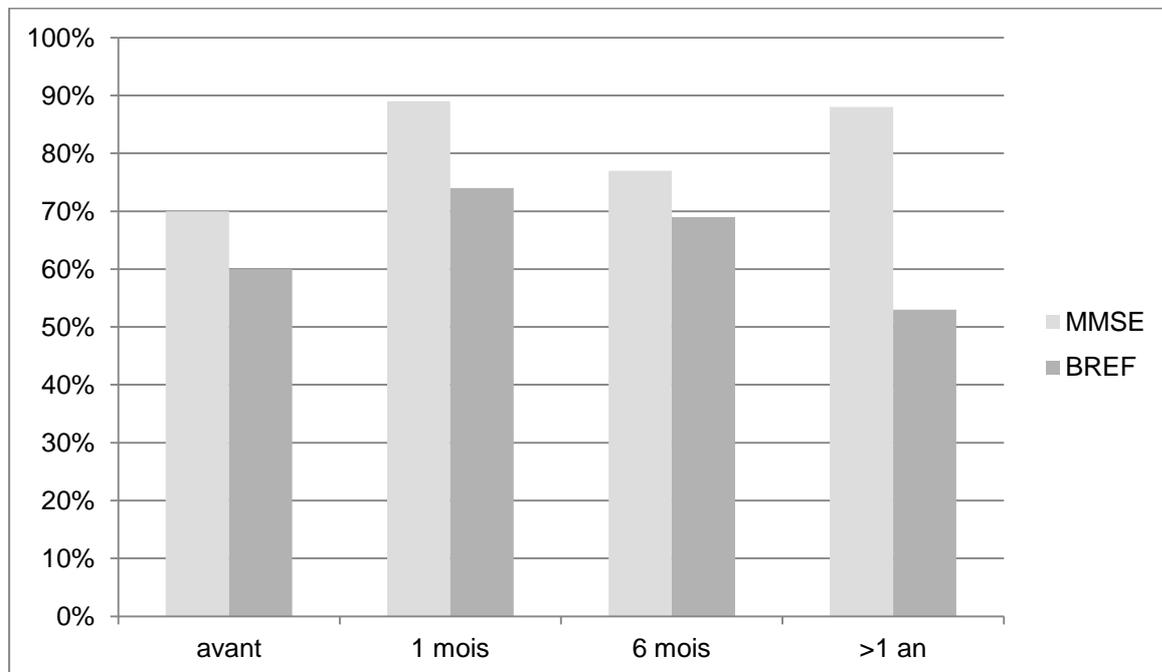


Figure 11 : proportion de patients atteints de troubles cognitifs en fonction du temps dans le groupe EIT.

Nous pouvons remarquer qu'entre 60 et 70% des patients présentent des troubles des fonctions cognitives à la BREF et au MMSE avant même d'avoir débuté la radiothérapie encéphalique. Les fonctions cognitives s'altèrent à plus d'un an de la radiothérapie avec 88% du groupe ayant perdu au moins un point au MMSE. Seulement 53% des patients présentent par contre une perte d'au moins un point à la BREF.

Les 2 parties du QLQ C30 montre une tendance à une amélioration de la qualité de vie au cours du temps ($p=0.17$).

3.4 CORRELATIONS ENTRE LES DIVERS TESTS COGNITIFS ET AU QUESTIONNAIRE DE LA QUALITE DE VIE.

3.4.1 Concernant le groupe stéréotaxie+EIT.

	Index TTIH	TR TTIH	MMSE	BREF	QLQ C 30 partie 1	QLQ C30 partie 2
Index TTIH	1					
TR TTIH	$\rho : 0.8$	1				
MMSE	$\rho : -0.35$	$\rho : -0.45$	1			
BREF	$\rho : -0.40$	$\rho : -0.45$	$\rho : 0.40$	1		
QLQ C30 partie 1	$\rho : 0.23$	$\rho : 0.23$	$\rho : -0.07$	$\rho : -0.20$	1	
QLQ C30 partie 2	$\rho : -0,20$	$\rho : -0,22$	$\rho : 0,13$	$\rho : -0,30$	$\rho : -0,73$	1

Tableau 7 : Tableau de corrélations entres les divers scores aux tests cognitifs et qualité de vie dans le groupe stéréotaxie+EIT.

Nous pouvons constater que l'ensemble des tests cognitifs sont corrélés de manière significatives ($p < 0,05$) et plus particulièrement le test TIH avec la BREF.

La BREF et le test TIH sont faiblement corrélés avec les 2 parties du QLQ C30 tandis que le MMSE ne l'est pas (tableau 7).

3.4.2 Concernant le groupe stéréotaxie

	Index TTIH	TR TTIH	MMSE	BREF	QLQ C 30 Partie 1	QLQ C30 partie 2
Index TTIH	1					
TR TTIH	$\rho : 0.61$	1				
MMSE	$\rho : -0.38$	$\rho : -0.55$	1			
BREF	$\rho : -0.27$	$\rho : -0.36$	$\rho : 0.32$	1		
QLQ C30 partie 1	$\rho : 0.40$	$\rho : 0,35$	$\rho : -0.01$	$\rho : -0.07$	1	
QLQ C30 partie 2	$\rho : -0.39$	$\rho : -0.36$	$\rho : 0.05$	$\rho : 0.24$	-0.77	1

Tableau 8 : Tableau de corrélations entre les divers scores aux tests cognitifs et qualité de vie dans le groupe stéréotaxie.

Nous pouvons constater que le TR TTIH est corrélé aussi bien avec le MMSE (-0.55), la BREF (-0.36) et avec les 2 parties du questionnaire QLQ C30 (respectivement 0.35 et 0.36) tandis que le MMSE et la BREF ne sont pas corrélés avec les 2 parties du questionnaire QLQ C30 ($p > 0.05$) (tableau 8.)

3.4.3 Concernant le groupe EIT

	Index TTIH	TR TTIH	MMSE	BREF	QLQ C30 partie 1	QLQ C30 partie 2
Index TTIH	1					
TR TTIH	$\rho : 0.84$	1				
MMSE	$\rho : -0.22$	$\rho : -0.31$	1			
BREF	$\rho : -0.41$	$\rho : -0.45$	$\rho : 0.31$	1		
QLQ C 30 partie 1	$\rho : -0.05$	$\rho : -0.05$	$\rho : 0.08$	$\rho : -0.16$	1	
QLQ C30 Partie 2	$\rho : 0.12$	$\rho : 0.03$	$\rho : 0.03$	$\rho : 0.19$	$\rho : -0.60$	1

Tableau 9 : Tableau de corrélations entre les divers scores aux tests cognitifs et qualité de vie dans le groupe EIT.

Enfin, nous pouvons constater dans le groupe EIT qu'aussi bien l'index TTIH et le TR TTIH sont corrélés de manière statistiquement significative avec le MMSE et la BREF. Par contre, aucun test cognitif n'est corrélé avec le QLQ C30 (tableau 9).

3.5 SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES ?

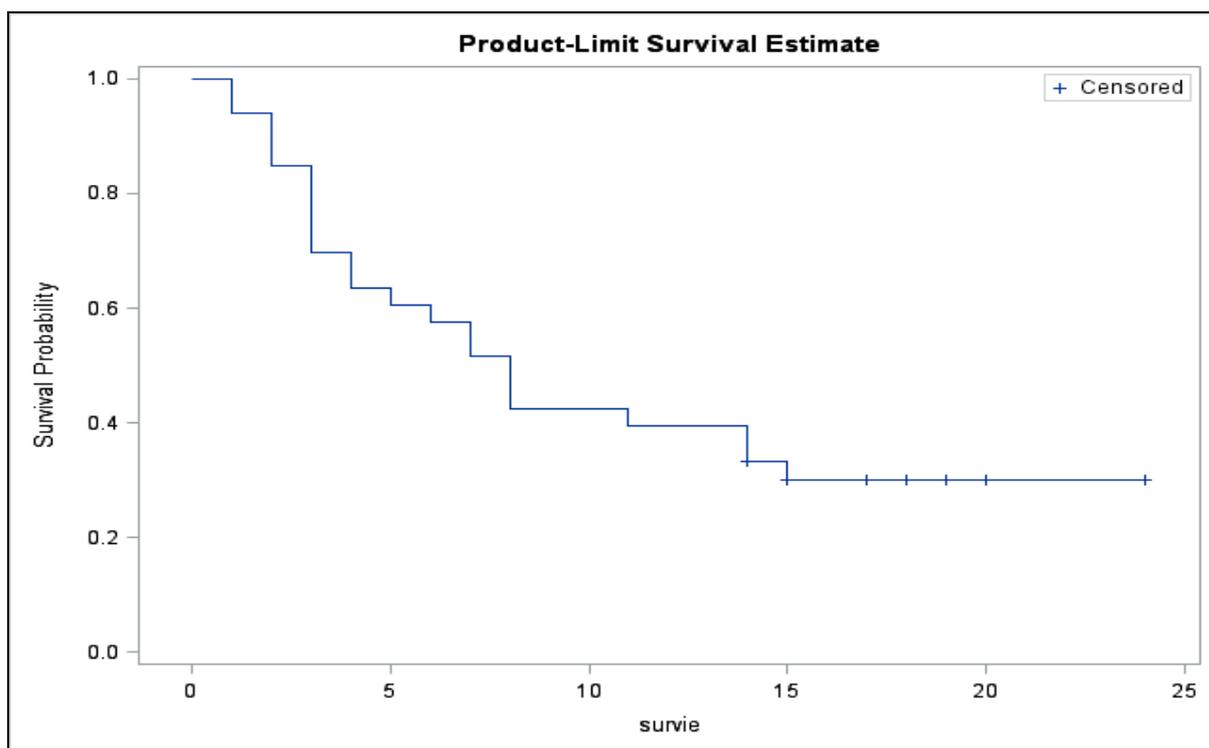


Figure 12 : Survie globale en mois (groupe EIT et stéréotaxie confondus)

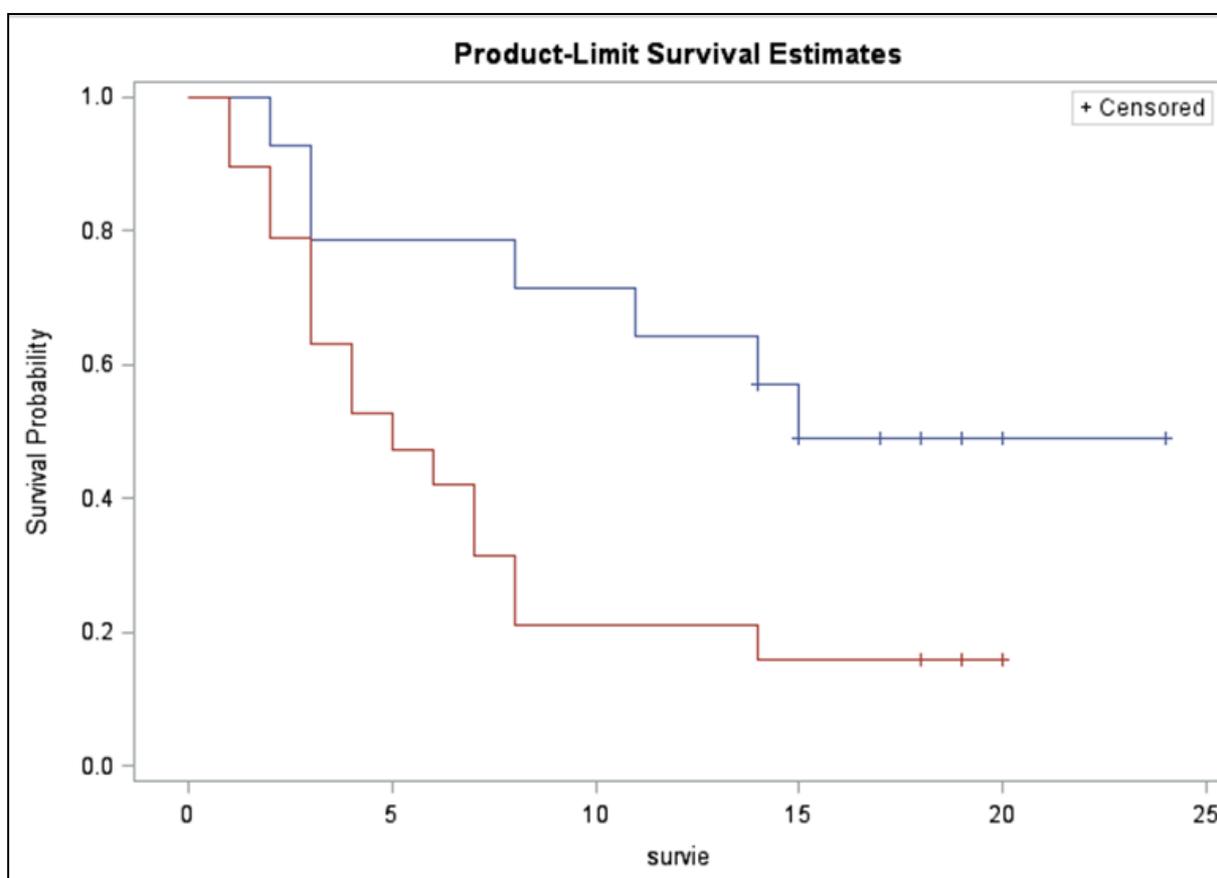


Figure 13 : Courbes de survie pour le groupe stéréotaxie (bleue) et le groupe EIT (rouge).

Nous pouvons constater que la médiane de survie globale pour tous les patients (groupe stéréotaxie et EIT confondus) est à 8 mois (Intervalle de confiance 95% [4-14]). La moyenne de survie est quant à elle à 8,60 mois (DS \pm 0,97) Figure 12.

La médiane de survie pour le groupe stéréotaxie est à 15 mois versus 5 mois pour le groupe EIT ($p < 0.05$). Figure 13.

La moyenne de survie dans le groupe stéréotaxie est à 11,50 mois (DS \pm 1,45) versus 6,32 mois (DS \pm 1,06) dans le groupe EIT. Figure 13.

Nous avons aussi évalué la survie sans progression cérébrale dans les deux groupes et retrouvons une moyenne de survie sans progression cérébrale (locale et/ou locorégionale) de 10 mois pour 55% du groupe EIT versus 78% dans le groupe stéréotaxique avec $p = 0.4$. Figure 14. La médiane de survie sans progression n'est pas atteinte dans les deux groupes.

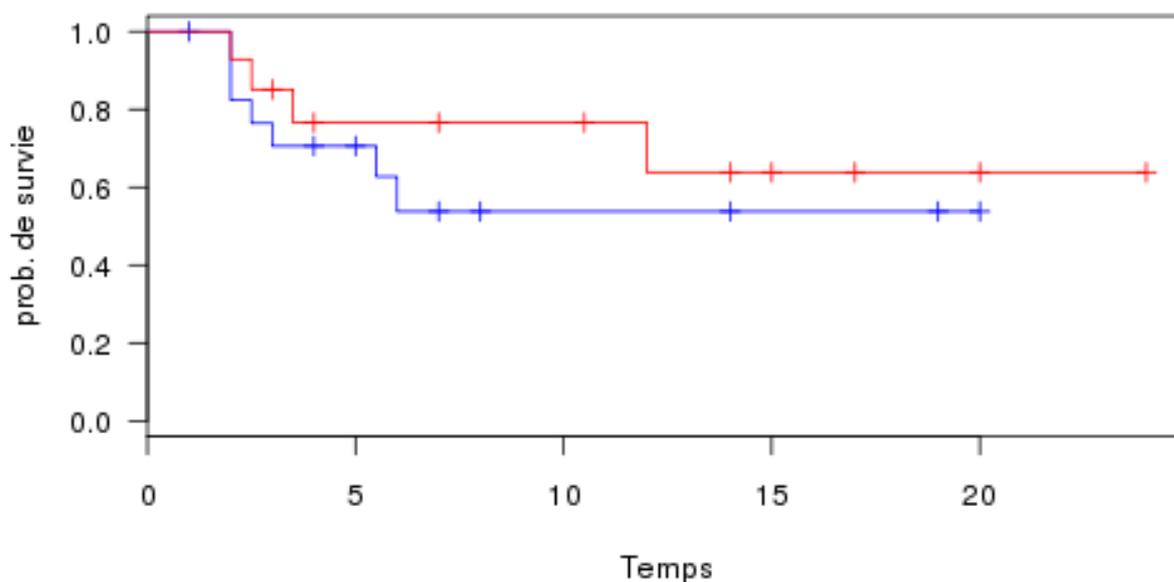


Figure 14 : courbes de survie sans progression cérébrale (mois) dans le groupe EIT (courbe bleue) et dans le groupe stéréotaxie (courbe rouge).

De plus, 43.8% de la population du groupe EIT est décédé en raison d'une progression cérébrale versus 57 % pour le groupe stéréotaxie, ce qui est statistiquement non significatif ($p = 0.66$).

Variables	Déviatiion Standard	Chi2	Pr>Chi2
TR TTIH	243,2	8,5639	0.0034
GPA	4,2787	12,4104	0,0004
MMSE	4,8206	0,4377	0,5082
BREF	7,6167	3,0102	0,0827

Tableau 10 : Analyse univariée des potentiels scores prédictifs de survie.

Nous pouvons constater que le GPA est le score prédictif de la survie le plus fort avec un $p < 0.0001$. Le TR TTIH ressort aussi comme facteur prédictif de la survie avec un $p = 0.0034$.
Tableau 10.

Concernant le RPA, des courbes de survie ont été réalisées selon le statut RPA (1 ou 2) via la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du Logrank. Figure 15.

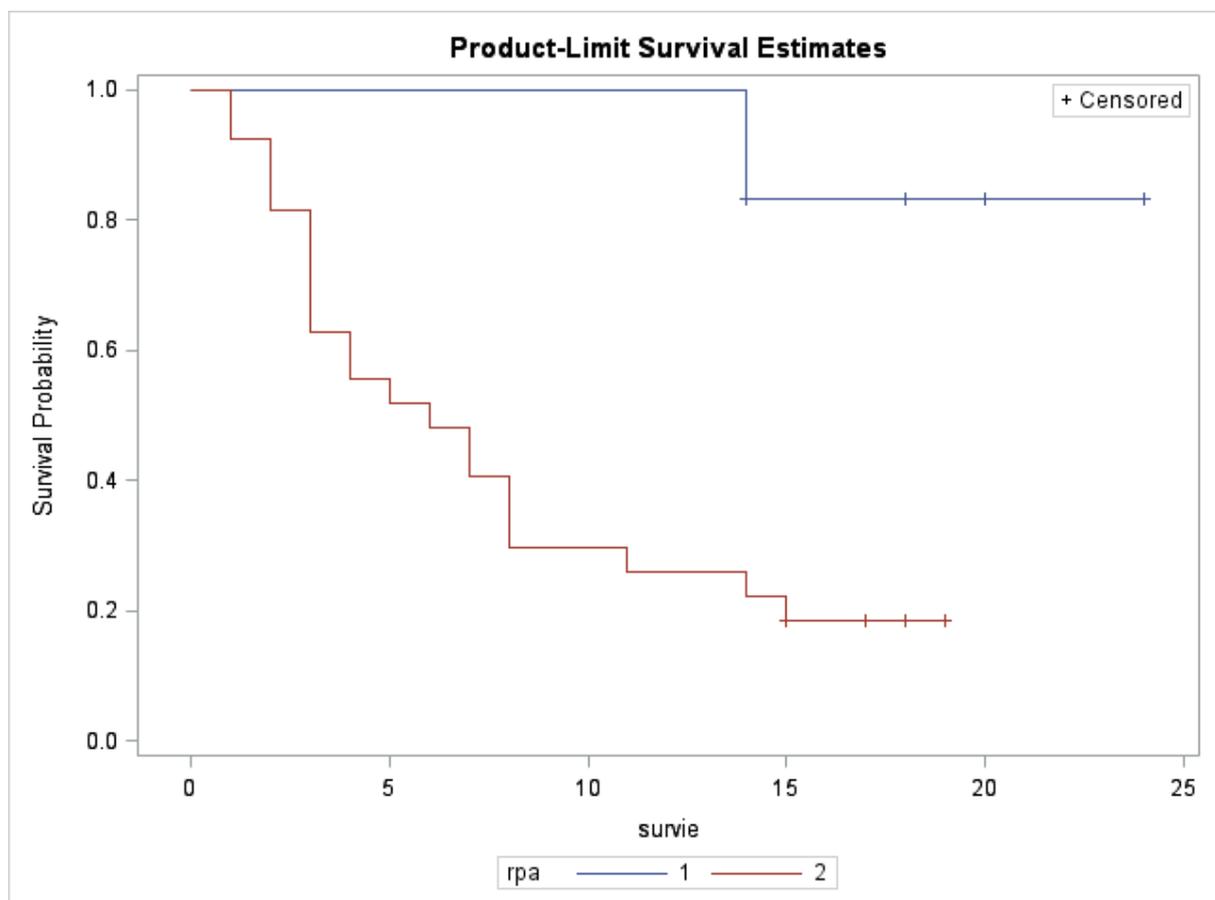


Figure 15 : courbes de survie globale (abscisse en mois) dans le groupe RPA 1 (courbe bleue) et dans le groupe RPA 2 (courbe rouge).

Nous pouvons constater que dans le groupe RPA 1, seulement un patient sur les 6 inclus est décédé soit 83% de survie à 14 mois alors que dans le groupe RPA 2 plus que 18% des patients sont survivants à 14 mois de la fin de la radiothérapie.

Nous avons ensuite fait une analyse multivariée selon le modèle de Cox pour dégager d'éventuels facteurs prédictifs indépendants. (Tableau 11).

Variables	Déviaton standard	Chi2	Pr>Chi2	Hazard ratio
GPA	0.2557	11.2758	0.0008	0.370
Modalité RT	-	0.0043	0.9477	-
BREF	-	0.3109	0.5771	-
RPA	-	0.5341	0.4649	-
TR TTIH	-	3.5192	0.0607	-
MMSE	-	3.1529	0.0758	-

Tableau 11 : Analyse multivariée selon le modèle de Cox des potentiels scores prédictifs de survie.

Le GPA est le seul score indépendant prédictif de la survie ($p=0.0008$ et $HR=0.370$). Le TTIH et le MMSE comme facteurs indépendants prédictifs de la survie sont à la limite de la significativité avec respectivement un $p=0.0607$ et 0.0758 . Les autres tests cognitifs ne sont pas des facteurs prédictifs indépendants de la survie.

4. DISCUSSION

4.1 CHOIX DES TESTS COGNITIFS

Nous avons choisi le test de TIH comme critère de jugement principal car celui-ci nous semblait intéressant à étudier pour éventuellement le standardiser par la suite. En effet, à ce jour encore aucune batterie cognitive idéale n'a été validée pour évaluer les fonctions cognitives des patients irradiés pour des métastases cérébrales. Chaque essai utilise ses propres tests cognitifs rendant difficile l'analyse de la littérature. Le test de TIH nous semblait pertinent de part sa rapidité d'exécution (10 minutes) et sa simplicité. De plus, il a été testé dans une étude non publiée, chez des patients porteurs de sclérose en plaque, avec donc une atteinte de la substance blanche, et les résultats étaient probants. Il paraît évaluer le ralentissement psychomoteur et les troubles de la concentration et de l'attention, fonctions souvent touchées chez les patients irradiés au niveau de l'encéphale. Ce test nous semblait donc prometteur pour en faire éventuellement un futur outil d'évaluation pouvant nous aider dans la décision thérapeutique concernant le choix des modalités de radiothérapie voir de réirradiation.

Cependant, ce test n'étant pas standardisé, il nous a paru important de rajouter deux tests validés : le MMSE et la BREF.

Le choix du MMSE comme test cognitif pour des patients irradiés pour des métastases cérébrales peut être critiqué de part sa faible sensibilité et spécificité bien connue dans ce contexte. En effet, le MMSE n'est pas un test psychométrique mais un examen clinique standardisé qui n'a pas les qualités métrologiques des tests psychométriques. Les renseignements qu'il fournit sont quantitatifs et assez grossiers et les items de langage ont une sensibilité faible [79].

Mais le MMSE est un bon outil standardisé de par son utilisation simple et mérite de figurer dans l'examen systématique des sujets ayant des lésions cérébrales en complément de tests neuropsychologiques car il reste un test rapide à réaliser chez des patients souvent asthénisés.

Enfin, la BREF nous paraissait un bon complément du MMSE car elle évalue les fonctions exécutives souvent touchées chez les patients irradiés au niveau de l'encéphale. Le MMSE ne permet pas de les évaluer.

Enfin, la qualité de vie des patients nous a paru importante à évaluer et à analyser en relation avec la toxicité neuro-radio-induite. En effet, chez les patients présentant des métastases cérébrales, les fonctions neurocognitives et les activités de la vie de tous les jours (QoL)

seraient corrélées. Un déclin dans les fonctions neurocognitives serait prédictif d'un déclin dans le score au QoL [77]. Nous avons choisi le QLQ C30 qui est le plus utilisé au cours d'essais cliniques et spécifique du cancer. Cependant, celui-ci n'est pas spécifique des patients métastatiques au niveau cérébral.

4.2 ANALYSE DES RESULTATS

4.2.1 Concernant les tests cognitifs et le questionnaire qualité de vie

Notre étude suggère que le test TIH serait un test discriminant permettant de mesurer l'impact cognitif de la radiothérapie encéphalique notamment de la radiothérapie en conditions stéréotaxique.

Une première analyse des données a été faite toutes modalités de radiothérapie confondues (groupe stéréotaxie et groupe EIT) afin d'augmenter la puissance de l'étude en augmentant les effectifs. Il est retrouvé que le TR TTIH est le seul élément des tests cognitifs évalués qui permette de déceler une évolution des fonctions cognitives au cours du temps après la radiothérapie encéphalique toutes modalités confondues avec un $p=0.02$. L'index TTIH suit la même évolution au cours du temps que le TR TIH mais cette évolution n'est pas statistiquement significative (tableau 4). La radiothérapie encéphalique semble aggraver dans un premier temps les patients sur le plan cognitif (toxicité aigüe) puis les améliorer ensuite vers le 6^e mois post radiothérapie (effet subaigüe) puis s'installe ensuite une toxicité cognitive tardive (figure 6 et 7). L'évaluation des fonctions cognitives par le MMSE et la BREF ne permet pas de déceler de différence significative au cours du temps confirmant leur peu de sensibilité et de spécificité. De même, la qualité de vie des patients ne semble pas évoluer de manière significative avec le temps (tableau 4). Par ailleurs, les TR TTIH et l'index TTIH sont corrélés de manière significative avec le MMSE, la BREF et le QLQ C30 (tableau 7). D'après le tableau 1, la radiothérapie quelque soit ses modalités permet aux patients un sevrage en corticoïdes. Ils sont 62% à être sous corticoïdes avant la radiothérapie versus 15% à plus d'un an de la radiothérapie ($p<0,05$).

Cependant, si les résultats au TR TTIH sont statistiquement significatifs, le groupe EIT et le groupe stéréotaxique étant deux groupes aux caractéristiques bien différentes, il est difficile de pouvoir les généraliser. C'est pourquoi nous avons ensuite analysé les données par sous groupe : le groupe stéréotaxie et le groupe EIT.

Dans le groupe stéréotaxie, nous pouvons constater que le TR TTIH ainsi que l'index TTIH évolue au cours du temps de manière significative et de la même manière. Le test TTIH ainsi que l'index TTIH sont stables à un mois puis ne font ensuite que s'aggraver avec le temps (figure 8 et 9). Le MMSE et la BREF ne décèlent pas de manière significative une évolution des fonctions cognitives (respectivement $p=0.05$ et 0.27) tableau 5.

Dans le groupe EIT, aucun test cognitif ne permet de déceler une évolution significative des fonctions cognitives au cours du temps (tableau 6).

Dans le groupe EIT, avant même d'avoir débuté la radiothérapie cérébrale, les patients sont déjà bien altérés sur le plan des résultats au TTIH probablement à cause du nombre lésionnel et du volume lésionnel cumulé plus important que pour le groupe stéréotaxie. En effet, le déclin cognitif est corrélé à la progression tumorale tandis que l'amélioration cognitive chez ces patients est corrélée à la réponse tumorale cérébrale au traitement par radiothérapie. Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse que dans le groupe EIT le bénéfice de la radiothérapie sur le plan cognitif est plus important que dans le groupe stéréotaxie de part son effet anti-tumoral plus important. Ainsi, l'effet délétère sur le plan cognitif de la radiothérapie encéphalique in toto à long terme serait « masqué » par le bénéfice de l'EIT en contrôlant les métastases cérébrales. Distinguer les effets du traitement de la maladie cérébrale n'est pas aisé.

Nous pouvons donc constater que les patients irradiés sur l'encéphale en totalité ou en conditions stéréotaxiques ont des fonctions cognitives déjà bien altérées avant même d'avoir débuter la radiothérapie (au TTIH : TR TTIH à 786,4 ms et index à 104,9 pour le groupe EIT versus TR TTIH à 720 et index TTIH à 13.1 pour le groupe stéréotaxie ; au MMSE 70% des patients ont un MMSE <30 dans le groupe EIT versus 43% de patients ont un score MMSE<30 dans le groupe stéréotaxie ; à la BREF, 60% des patients ont une BREF<18 dans le groupe EIT versus 37% de patients ont un score à la BREF<18 dans le groupe stéréotaxie) ce qui est en concordance avec d'autres études [55-57]. Figure 10 et 11, tableaux 5 et 6.

Aussi, dans le groupe EIT, nous pouvons interpréter le fait que l'index TTIH ne permette pas de déceler une toxicité neurocognitive radio induite par le fait que la radiothérapie de l'encéphale en totalité entraîne une modification de toute la substance blanche, le TR TTIH est donc augmenté aussi bien en situation congruente (évaluation des voies intra hémisphériques) qu'incongruente (évaluation des voies inter hémisphériques) et l'index TTIH n'est donc pas augmenté.

Dans le groupe stéréotaxie, il y a une altération de la substance blanche seulement du côté irradié se traduisant par un allongement du TR TTIH seulement du côté irradié (le temps de transfert de l'information étant plus long) et donc aussi par un allongement de l'index TTIH. Ces résultats au test TIH refléteraient des troubles de l'attention et un ralentissement psychomoteur induit par les rayons.

Les résultats au MMSE et à la BREF ne permettent pas de déceler de toxicité cognitive au cours du temps, que ce soit dans le groupe stéréotaxie ou EIT confirmant leur peu de spécificités et de sensibilités (tableau 5 et 6).

Dans le groupe stéréotaxie, la qualité de vie tend à s'aggraver avec le temps mais les résultats sont statistiquement non significatifs ($p=0,14$, tableau 5). Dans le groupe EIT, la qualité de vie tend plutôt à s'améliorer mais les résultats sont encore une fois statistiquement non significatifs ($p=0,17$, tableau 6). Cependant, ceci va avec notre hypothèse que la radiothérapie stéréotaxique se traduit pas une toxicité cognitive radio-induite pouvant influencer sur la qualité de vie, l'effet anti tumoral étant peu important sur le plan cognitif. Tandis que dans le groupe EIT, cette toxicité cognitive n'est pas perceptible car l'effet anti tumoral de la radiothérapie est plus important et contre balance alors la toxicité cognitive radio induite ce qui pourrait expliquer les résultats sur l'évolution de la qualité de vie dans le temps. Ces résultats sont à interpréter avec prudence, les patients porteurs de métastases cérébrales étant souvent anosognosiques.

Aussi, si la toxicité cognitive ressort plus dans le groupe stéréotaxie par rapport au groupe EIT, cela ne signifie pas qu'elle ne leur est pas bénéfique. En effet, le bénéfice de la radiothérapie stéréotaxique concernant son effet anti-tumoral, le contrôle loco régional, et la survie globale n'est plus à démontrer tout comme pour la radiothérapie EIT [3,4]. Ceci se traduit d'ailleurs dans nos résultats par un sevrage complet en corticoïdes et en anti épileptiques à un an (respectivement 36% de patients sous anti épileptiques et 43% de patients sous corticoïdes dans le groupe stéréotaxie avant la radiothérapie versus 0% et 0% à plus d'un an de la radiothérapie, $p<0.05$) Tableau 2. Dans le groupe EIT, la radiothérapie permet de passer de 75% des patients sous corticoïdes avant la radiothérapie à 24 % à plus d'un an de la radiothérapie ($p=0,02$) et de diminuer de manière significative la prise d'anxiolytiques (40% sous anxiolytiques avant la radiothérapie versus 6% à plus d'un an de la radiothérapie, $p=0,007$) Tableau 3.

Concernant les corrélations des différents tests cognitifs et questionnaire qualité de vie, nous pouvons constater que dans le groupe stéréotaxie, le TR TTIH et l'index TTIH sont corrélés de manière significative avec le MMSE et la BREF mais aussi avec la qualité de vie du patient (tableau 8). Ceci appuie l'étude de Li et al. [77] retrouvant une corrélation entre cognition et qualité de vie chez les patients irradiés sur l'encéphale. De plus, la corrélation entre le test TTIH et la BREF n'est pas étonnante étant donné que ces 2 tests évaluent les fonctions exécutives.

Le MMSE et la BREF ne sont quant à eux pas corrélés avec le questionnaire qualité de vie.

Concernant le groupe EIT, le TR TTIH est corrélé avec le MMSE et la BREF. Cependant, il n'est pas corrélé avec le questionnaire qualité de vie (tableau 9). Ceci peut s'expliquer par le fait que dans cette population au pronostic plus sombre que le groupe stéréotaxie, d'autres facteurs viennent interférer sur la qualité de vie. D'autre part, ils sont aussi sûrement plus anosognosiques que dans le groupe stéréotaxique.

4.2.2 Concernant la survie et les facteurs pronostiques.

La médiane de survie du groupe EIT et stéréotaxie confondus est à 8 mois, ce qui est plus que la médiane de survie retrouvée dans la littérature plutôt estimée entre 3 et 6 mois [3]. Ceci peut s'expliquer facilement par le fait que nous n'avons pas inclus les patients de mauvais pronostic RPA 3. D'ailleurs, plusieurs études ayant des critères d'inclusion similaires aux nôtres ont une médiane de survie qui concorde avec notre étude [89].

La médiane de survie est statistiquement meilleure dans le groupe stéréotaxie par rapport au groupe EIT (respectivement 15 mois versus 5 mois, $p < 0.05$) ce qui peut s'expliquer par le fait que les patients irradiés de manière stéréotaxique sont souvent de meilleur pronostic (pas le même primitif, 1 à 3 métastases cérébrales...). En effet, de nombreuses études randomisées montrent que les modalités de radiothérapie encéphalique ne modifient pas la survie globale [4, 26, 27, 42].

La différence de survie sans progression cérébrale (locale et loco-régionale) n'est pas statistiquement significative dans les deux groupes. En effet, la radiothérapie encéphalique en totalité vient améliorer le contrôle loco-régional mais pas le contrôle local [90] tandis que la radiothérapie ne conditions stéréotaxique vient améliorer le contrôle local cérébral [44, 45] mais pas le contrôle loco-régional.

Aussi, 43.8% de la population du groupe EIT est décédé en raison d'une progression cérébrale versus 57 % pour le groupe stéréotaxie, ce qui est statistiquement non significatif ($p=0.66$).

En effet, les patients présentant une récurrence cérébrale peuvent bénéficier d'une radiothérapie de rattrapage.

Concernant, les facteurs prédictifs de survie, le GPA ressort comme un facteur prédictif indépendant de survie ce qui appuie les résultats de l'étude de Sperduto et al. [47]. L'étude de Viani et al. retrouve aussi que le GPA serait l'index le plus prédictif de la survie comparé à d'autres indexes pronostics comprenant notamment le RPA [91].

Quant au RPA, il ressort dans notre étude comme un facteur prédictif de survie mais pas indépendant.

Concernant les tests cognitifs, le TR TTIH ressort comme un facteur prédictif de la survie à l'analyse univariée et une tendance à être indépendant à l'analyse multivariée ($p=0.06$). Ceci vient appuyer les données de la littérature retrouvant que les fonctions cognitives peuvent être prédictive de la survie [61, 68].

4.3 COMPARAISON DES RESULTATS A D'AUTRES ETUDES

Peu d'études ont évalué l'évolution des fonctions cognitives suite à de la radiothérapie encéphalique in toto ou stéréotaxique pour des métastases cérébrales.

Concernant les résultats au TTIH, nos résultats étayent l'hypothèse des lésions radio-induites de la substance blanche. L'étude de Stokes TB et al. appuie nos résultats [84]. En effet, ils ont comparé les modifications de la substance blanche sur l'IRM cérébrale pondérée en T2 et en FLAIR chez les patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique au niveau encéphalique. Un groupe a reçu une stéréotaxie seule ($n=30$) et l'autre une EIT associée à une stéréotaxie cérébrale ($n=35$). Les patientes ont eu une IRM cérébrale à l'initiation de la radiothérapie puis à un an de la radiothérapie. A un an de la radiothérapie, le groupe stéréotaxie+ EIT a montré une haute incidence des modifications de la substance blanche (71,5%, $p<0.05$) contre seulement 3.3% dans le groupe stéréotaxie. L'étude de Monaco et al. confirme aussi ces résultats chez les patients porteurs d'un cancer du poumon métastatique au niveau encéphalique [86].

D'après l'étude de Hulst et al., les lésions de la substance blanche sont corrélées avec la détérioration des fonctions cognitives [85]. Notre étude retrouve une aggravation des fonctions cognitives plus marquée dans le groupe stéréotaxie que dans le groupe EIT (respectivement +70 ms pour l'index et le TR TTIH entre avant radiothérapie et à plus d'un an de la radiothérapie versus +10 ms pour l'index TTIH et + 30mms pour le TR TTIH). Ceci est probablement lié au fait que l'EIT est généralement le facteur le plus important pour

stabiliser les fonctions cognitives altérées par les métastases cérébrales souvent nombreuses et vient donc masquer la toxicité neuro-radio-induite en améliorant les patients sur le plan neurologique [54].

Concernant les résultats au MMSE : aussi bien dans le groupe stéréotaxie que dans le groupe EIT, la majorité des patients ayant un MMSE<30 ont perdu au moins un point dans le test du rappel différé après radiothérapie (94% dans le groupe stéréotaxie, 87% dans le groupe EIT). Cela concorde avec les études montrant que la mémoire différée est très souvent touchée. Toutefois, ces troubles de la mémoire peuvent être la conséquence d'un trouble plus global des fonctions exécutives dans la mesure où le test de rappel des trois mots du MMSE ne contrôle pas l'encodage. L'étude d'Aoyama et al. [42] est en accord avec nos résultats. Elle a randomisé 132 patients entre RC et RC + EIT avec un suivi prospectif des fonctions neurocognitives par le MMSE entre 12 et 24 mois après la radiothérapie. La dégradation du MMSE (MMSE inférieur à 26) était plus importante dans le bras RC+EIT. Cette étude montre que l'EIT permet un contrôle de la maladie cérébrale (premier facteur de risque d'apparition de troubles cognitifs) mais peut induire par elle-même une altération cognitive différée.

Par contre, l'étude de Sun et al qui a évalué l'impact sur la cognition de l'irradiation encéphalique prophylactique chez des patients en rémission complète d'un cancer du poumon à petites cellules ne retrouvait aucune différence sur les scores du MMSE à 1 an de la radiothérapie. Mais, un déclin cognitif ressortait chez les patients à plus d'un an de la radiothérapie sur le test HVLT concernant la mémoire immédiate et la mémoire différée [92].

Concernant les résultats au QLQ C30, l'étude de Li et al. a montré une corrélation entre le déclin des fonctions cognitives et la détérioration de la qualité de vie chez les patients ayant eu une EIT [77], notre étude retrouve cette corrélation entre fonctions cognitives et score au questionnaire qualité de vie dans le groupe stéréotaxie mais pas dans le groupe EIT. Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie encéphalique in toto sont souvent plus anosognosiques et ont plus de facteurs de confusion dans l'interprétation des données.

4.4 *LIMITES DE L'ETUDE*

Notre étude comporte des biais notamment dans le schéma de l'étude.

En effet, notre étude n'a pas été une vraie étude longitudinale. Nous n'avons pas pu suivre chaque patient au cours du temps car beaucoup décédaient prématurément ou s'altéraient vite empêchant alors tout test cognitif. D'autres patients sont sortis de l'étude à leur demande en raison de la fatigue liée au déplacement lorsqu'ils habitaient loin (car le PRC du CHU de Poitiers draine tout le Poitou Charente concernant la stéréotaxie cérébrale). Afin de pallier à ce grand nombre de patients qui sortaient de l'étude précocement, nous avons choisi d'inclure des patients de manière transversale à 6 mois et à plus d'un an de la radiothérapie encéphalique afin d'augmenter nos effectifs. Notre étude était donc à la fois longitudinale et transversale.

Nous évaluons donc une évolution des fonctions cognitives au cours du temps mais chez des patients qui ne sont pas toujours les mêmes en fonction des sous-groupes ce qui crée un biais de sélection (cf figure 4 et 5).

Notre étude comporte donc peu d'effectifs dans chaque sous-groupe étant donné le grand nombre de patients sortant de l'étude. Elle a donc une puissance limitée.

Enfin, il existe de probables biais de confusion étant donné le grand nombre de facteurs influant sur la cognition. Nous les avons cependant listés dans chaque groupe afin de pouvoir les identifier et/ou de vérifier qu'ils soient répartis de manière homogène dans chaque sous-groupe.

4.5 *PERSPECTIVES*

En ce qui concerne l'atteinte marquée de la mémoire différée notamment dans le groupe EIT, il serait intéressant de réaliser une épargne hippocampique et de faire une étude prospective comparant les résultats des tests cognitifs dans le groupe EIT versus EIT avec épargne hippocampique versus stéréotaxie. En effet, l'hippocampe joue un rôle dans la mémoire. Les cellules souches neuronales localisées dans la zone subgranulaire sont particulièrement sensibles aux radiations. Quand ces cellules souches sont irradiées, la capacité neuro-régénérative du cerveau est diminuée et les fonctions de la mémoire altérées [59]. Ainsi, il est légitime d'épargner cette zone au maximum d'autant plus que les métastases dans cette zone sont exceptionnelles : seulement 5 à 8% des métastases cérébrales sont localisées dans les 5mm autour de l'hippocampe [93, 94]. L'utilisation de la mémantine est aussi en cours

d'étude pour retarder le déclin des fonctions cognitives notamment la mémoire et les fonctions exécutives [95].

L'affection des fonctions cognitives chez les patients irradiés sur l'encéphale pose la question de l'éventuelle efficacité d'une réhabilitation cognitive. La réhabilitation inclut la participation du patient dans des exercices tels les activités sociales et de stimulation cognitive (renforcements d'apprentissage acquis avant la radiothérapie, mise en place de mécanismes cognitifs pour compenser certains déficits et permettre une adaptation). En effet, une étude rétrospective a été réalisée dans une population atteinte de la maladie d'Alzheimer comparant les scores au MMSE dans un groupe ayant eu une réhabilitation cognitive à un autre groupe sans réhabilitation cognitive. Une à deux fois par semaine, les patients avaient des activités de thérapie physique, de l'ergothérapie, de l'orthophonie. Dans le groupe réhabilitation cognitive, les patients présentaient une amélioration de leur MMSE qui passait de 21.7 à 24.0 ($p < 0.001$) [87]. Aussi, le Finish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) a montré des résultats similaires pour éviter le déclin cognitif incluant des changements diététiques, de l'exercice, de l'entraînement cognitif et le suivi des risques vasculaires ont retrouvé une amélioration significative dans les fonctions exécutives ($p < 0.04$) et dans la vitesse de traitement de l'information ($p = 0.03$) ainsi que dans la mémoire associative ($p = 0.04$). Ainsi, nous pouvons nous poser la question du bénéfice d'une réhabilitation dans une population irradiée au niveau encéphalique et encore plus chez les patients ayant eu une stéréotaxie, la plasticité cérébrale pouvant aider à récupérer sur le plan cognitif [96].

CONCLUSION

Cette étude pilote prospective suggère l'intérêt de mesurer le temps de réaction dans l'évaluation cognitive de la toxicité précoce et tardive de la radiothérapie dans la mesure où cette toxicité concerne en premier lieu les faisceaux de substance blanche intra- et inter-hémisphériques. Le test TIH serait un test discriminant pour évaluer les fonctions cognitives des patients irradiés au niveau encéphalique notamment chez les patients irradiés en condition stéréotaxique.

Le test TIH pourrait devenir un outil d'évaluation à prendre en compte comme nouvel élément dans la prise en charge thérapeutique.

Des études complémentaires de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Il pourrait être intéressant de contrôler ces résultats par :

- Le recrutement de patients homogènes (EIT prophylactique)
- De comparer le TR aux tests utilisés et validés dans la sclérose en plaques (codes de la WAIS)
- De corrélérer les performances aux lésions de la substance blanche objectivée par des séquences de tractographie IRM.

ANNEXES

1. LE MMSE

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)	Etiquette du patient
Date :	
Évalué(e) par :	
Niveau socio-culturel	

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

☞ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | | | |
|----------------------------------|--------|------------------------------|--|--|--------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | !Oou1! | | | | !Oou1! |
| 2. en quelle saison ? | ! ! ! | 4. Quel jour du mois ? | | | ! ! ! |
| 3. en quel mois ? | ! ! ! | 5. Quel jour de la semaine ? | | | ! ! ! |

☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

- | | |
|------------------------------------------------------------------------|-------|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | ! ! ! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | ! ! ! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | ! ! ! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | ! ! ! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | ! ! ! |

APPRENTISSAGE

☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|-------|
| 11. Cigare | | [citron | | [fauteuil | ! ! ! |
| 12. fleur | ou | [clé | ou | [tulipe | ! ! ! |
| 13. porte | | [ballon | | [canard | ! ! ! |

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

☞ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | |
|--------|-------|
| 14. 93 | ! ! ! |
| 15. 86 | ! ! ! |
| 16. 79 | ! ! ! |
| 17. 72 | ! ! ! |
| 18. 65 | ! ! ! |

☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

☞ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|-------|
| 19. Cigare | | [citron | | [fauteuil | ! ! ! |
| 20. fleur | ou | [clé | ou | [tulipe | ! ! ! |
| 21. porte | | [ballon | | [canard | ! ! ! |

LANGAGE

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-------|
| 22. quel est le nom de cet objet? Montrer un crayon. | ! ! ! |
| 23. Quel est le nom de cet objet Montrer une montre | ! ! ! |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | ! ! ! |

☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | ! ! ! |
| 26. Pliez-la en deux. | ! ! ! |
| 27. et jetez-la par terre ». | ! ! ! |
| ☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet : | |
| 28. « faites ce qui est écrit ». | ! ! ! |
| ☞ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant : | |
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | ! ! ! |

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- | | |
|-----------------------------------------|-------|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | ! ! ! |
|-----------------------------------------|-------|



SCORE TOTAL (0 à 30) ! ! !

2. LA BREF

Batterie Rapide d'Efficienc Frontale (Dubois et Pillon)		
Cotation		
1- Epreuve des similitudes <i>Demander en quoi se ressemblent</i> <input type="checkbox"/> une orange et une banane <input type="checkbox"/> une chaise et une table <input type="checkbox"/> une tulipe, une rose et une marguerite	. les trois réponses correctes . 2 réponses seulement . 1 réponse . aucune réponse	= 3 = 2 = 1 = 0
2- Epreuve de fluence verbale <i>Demander au patient de donner le maximum de mots commençant par la lettre S</i>	. plus de 10 mots . entre 5 et 10 mots . entre 3 et 5 mots . moins de 3 mots	= 3 = 2 = 1 = 0
3- Comportement de préhension <i>L'examineur s'assoit devant le patient dont les mains reposent sur les genoux. Il place alors ses mains dans celles du patient afin de voir s'il va les saisir spontanément.</i>	. le patient ne saisit pas les mains de l'examineur . le patient hésite et demande ce qu'il doit faire . le patient prend les mains sans hésitation . le patient prend les mains alors que l'examineur lui demande de ne pas le faire	= 3 = 2 = 1 = 0
4- Séquences motrices de Luria <i>Le patient doit reproduire la séquence "tranche - point - paume" après que l'examineur lui ait montré seul 3 fois, et après qu'il l'ait réalisé 3 fois avec l'examineur.</i>	. le patient réussit seul 6 séquences consécutives . le patient réussit seul au moins 3 séquences consécutives . le patient peut y arriver seul mais réussit correctement avec l'examineur . le patient n'est pas capable de réussir 3 séquences correctes même avec l'examineur	= 3 = 2 = 1 = 0
5- Epreuve des consignes conflictuelles <i>Demander au patient de taper 1 fois lorsque l'examineur tape 2 fois et vice-versa (séquence proposée 1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)</i>	. aucune erreur . seulement 1 ou 2 erreurs . plus de 2 erreurs . le patient suit le rythme de l'examineur	= 3 = 2 = 1 = 0
6- Epreuve de Go - No Go <i>Le patient doit taper 1 fois quand l'examineur tape 1 fois et ne pas taper lorsque l'examineur tape 2 fois (1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)</i>	. aucune erreur . seulement 1 ou 2 erreurs . plus de 2 erreurs . le patient est perdu ou suit le rythme de l'examineur	= 3 = 3 = 1 = 0
Total		=

3. LE QLQ-C30

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

Date de naissance :

La date d'aujourd'hui :

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Posner, JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:477-487.
- [2] Gaspar, L, Scott, C, Rotman, M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751.
- [3] Tsao, MN, Lloyd, N, Wong, RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003869.
- [4] Chang, EL, Wefel, JS, Hess, KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037-1044.
- [5] Le Rhun, E, Dhermain, F, Noel, G, et al. [ANOCEF guidelines for the management of brain metastases]. *Cancer Radiother* 2015;19:66-71.
- [6] Nussbaum, ES, Djalilian, HR, Cho, KH, Hall, WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78:1781-1788.
- [7] Delattre, JY, Krol, G, Thaler, HT, Posner, JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988;45:741-744.
- [8] Decker, DA, Decker, VL, Herskovic, A, Cummings, GD. Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment. *J Clin Oncol* 1984;2:169-173.
- [9] Tabouret, E, Bauchet, L, Carpentier, AF. [Brain metastases epidemiology and biology]. *Bull Cancer* 2013;100:57-62.
- [10] Gabos, Z, Sinha, R, Hanson, J, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5658-5663.
- [11] Palmieri, D, Bronder, JL, Herring, JM, et al. Her-2 overexpression increases the metastatic outgrowth of breast cancer cells in the brain. *Cancer Res* 2007;67:4190-4198.
- [12] Slimane, K, Andre, F, Delaloge, S, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1640-1644.
- [13] Nam, E, Lee, SN, Im, SA, Kim, DY, Lee, KE, Sung, SH. Expression of cyclooxygenase-2 in human breast cancer: relationship with HER-2/neu and other clinicopathological prognostic factors. *Cancer Res Treat* 2005;37:165-170.
- [14] Albiges, L, Andre, F, Balleyguier, C, Gomez-Abuin, G, Chompret, A, Delaloge, S. Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers: highly increased incidence of brain metastases. *Ann Oncol* 2005;16:1846-1847.
- [15] Lee, KY, Kim, YJ, Yoo, H, Lee, SH, Park, JB, Kim, HJ. Human brain endothelial cell-derived COX-2 facilitates extravasation of breast cancer cells across the blood-brain barrier. *Anticancer Res* 2011;31:4307-4313.

- [16] Deeken, JF, Loscher, W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clin Cancer Res* 2007;13:1663-1674.
- [17] Kim, SJ, Kim, JS, Park, ES, et al. Astrocytes upregulate survival genes in tumor cells and induce protection from chemotherapy. *Neoplasia* 2011;13:286-298.
- [18] Braccini, AL, Azria, D, Mazon, JJ, et al. [How to treat brain metastasis in 2012?]. *Cancer Radiother* 2012;16:309-314.
- [19] Patchell, RA, Tibbs, PA, Walsh, JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
- [20] Vecht, CJ, Haaxma-Reiche, H, Noordijk, EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583-590.
- [21] Mintz, AH, Kestle, J, Rathbone, MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78:1470-1476.
- [22] référentiel ANOCEF, métastases cérébrales de l'adulte. 17 mai 2014.
- [23] Yoo, H, Kim, YZ, Nam, BH, et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg* 2009;110:730-736.
- [24] Zimm, S, Wampler, GL, Stablein, D, Hazra, T, Young, HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981;48:384-394.
- [25] Cairncross, JG, Kim, JH, Posner, JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980;7:529-541.
- [26] Borgelt, B, Gelber, R, Kramer, S, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1-9.
- [27] Patchell, RA, Tibbs, PA, Regine, WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485-1489.
- [28] Patchell, RA, Regine, WF. The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2:111-115.
- [29] Kocher, M, Soffietti, R, Abacioglu, U, 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. *J Clin Oncol* 2011;29:134-141.
- [30] Harwood, AR, Simson, WJ. Radiation therapy of cerebral metastases: a randomized prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:1091-1094.

- [31] Kurtz, JM, Gelber, R, Brady, LW, Carella, RJ, Cooper, JS. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:891-895.
- [32] Borgelt, B, Gelber, R, Larson, M, Hendrickson, F, Griffin, T, Roth, R. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1633-1638.
- [33] Chatani, M, Teshima, T, Hata, K, Inoue, T. Prognostic factors in patients with brain metastases from lung carcinoma. *Strahlenther Onkol* 1986;162:157-161.
- [34] Haie-Meder, C, Pellae-Cosset, B, Laplanche, A, et al. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 1993;26:111-116.
- [35] Chatani, M, Matayoshi, Y, Masaki, N, Inoue, T. Radiation therapy for brain metastases from lung carcinoma. Prospective randomized trial according to the level of lactate dehydrogenase. *Strahlenther Onkol* 1994;170:155-161.
- [36] Murray, KJ, Scott, C, Greenberg, HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:571-574.
- [37] Soffiatti, R, Kocher, M, Abacioglu, UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013;31:65-72.
- [38] Dhermain, F, Reyns, N, Colin, P, Metellus, P, Mornex, F, Noel, G. [Stereotactic radiotherapy in brain metastases]. *Cancer Radiother* 2015;19:25-29.
- [39] Noel, G, Simon, JM, Valery, CA, et al. Radiosurgery for brain metastasis: impact of CTV on local control. *Radiother Oncol* 2003;68:15-21.
- [40] Shaw, E, Scott, C, Souhami, L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:291-298.
- [41] Sanghavi, SN, Miranpuri, SS, Chappell, R, et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:426-434.

- [42] Petrovich, Z, Yu, C, Giannotta, SL, O'Day, S, Apuzzo, ML. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002;97:499-506.
- [43] Aoyama, H, Shirato, H, Tago, M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-2491.
- [44] Andrews, DW, Scott, CB, Sperduto, PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363:1665-1672.
- [45] Kondziolka, D, Patel, A, Lunsford, LD, Kassam, A, Flickinger, JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:427-434.
- [46] Sneed, PK, Lamborn, KR, Forstner, JM, et al. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:549-558.
- [47] Sneed, PK, Suh, JH, Goetsch, SJ, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:519-526.
- [48] Regine, WF, Huhn, JL, Patchell, RA, et al. Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:333-338.
- [49] Robinet, G, Thomas, P, Breton, JL, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol* 2001;12:59-67.
- [50] Boogerd, W, Dalesio, O, Bais, EM, van der Sande, JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992;69:972-980.
- [51] Tsao, MN, Lloyd, NS, Wong, RK. Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic management of brain metastases. *BMC Cancer* 2005;5:34.
- [52] Antonadou, D, Throuvalas, N, Petridis, A, Bolanos, N, Sagriotis, A, Synodinou, M. Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:402-408.
- [53] Sperduto, CM, Watanabe, Y, Mullan, J, et al. A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment. *J Neurosurg* 2008;109 Suppl:87-89.

- [54] Antoni, D, Noel, G. [Radiotherapy of brain metastases according to the GPA score (Graded Prognostic Assessment)]. *Cancer Radiother* 2013;17:424-427.
- [55] Tofilon, PJ, Fike, JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiat Res* 2000;153:357-370.
- [56] Baschnagel, A, Wolters, PL, Camphausen, K. Neuropsychological testing and biomarkers in the management of brain metastases. *Radiat Oncol* 2008;3:26.
- [57] Schultheiss, TE, Kun, LE, Ang, KK, Stephens, LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1093-1112.
- [58] DeAngelis, LM, Mandell, LR, Thaler, HT, et al. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery* 1989;24:798-805.
- [59] Regine, WF, Scott, C, Murray, K, Curran, W. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:711-717.
- [60] Corn, BW, Moughan, J, Knisely, JP, et al. Prospective evaluation of quality of life and neurocognitive effects in patients with multiple brain metastases receiving whole-brain radiotherapy with or without thalidomide on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 0118. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:71-78.
- [61] Aoyama, H, Tago, M, Kato, N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1388-1395.
- [62] Mehta, MP, Rodrigus, P, Terhaard, CH, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 2003;21:2529-2536.
- [63] Antonadou, D, Paraskevidis, M, Sarris, G, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:3644-3650.
- [64] Chang, EL, Wefel, JS, Maor, MH, et al. A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone. *Neurosurgery* 2007;60:277-283; discussion 283-274.
- [65] Shibamoto, Y, Baba, F, Oda, K, et al. Incidence of brain atrophy and decline in mini-mental state examination score after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1168-1173.

- [66] Welzel, G, Fleckenstein, K, Schaefer, J, et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1311-1318.
- [67] Pinkham, MB, Sanghera, P, Wall, GK, Dawson, BD, Whitfield, GA. Neurocognitive Effects Following Cranial Irradiation for Brain Metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27:630-639.
- [68] Bender, CM, Thelen, BD. Cancer and cognitive changes: the complexity of the problem. *Semin Oncol Nurs* 2013;29:232-237.
- [69] Lezak, MD. Neuropsychological assessment in behavioral toxicology--developing techniques and interpretative issues. *Scand J Work Environ Health* 1984;10 Suppl 1:25-29.
- [70] Hensley, ML, Peterson, B, Silver, RT, Larson, RA, Schiffer, CA, Sztatrowski, TP. Risk factors for severe neuropsychiatric toxicity in patients receiving interferon alfa-2b and low-dose cytarabine for chronic myelogenous leukemia: analysis of Cancer and Leukemia Group B 9013. *J Clin Oncol* 2000;18:1301-1308.
- [71] Weinstein, AA, Deuster, PA, Francis, JL, Bonsall, RW, Tracy, RP, Kop, WJ. Neurohormonal and inflammatory hyper-responsiveness to acute mental stress in depression. *Biol Psychol* 2010;84:228-234.
- [72] Ahles, TA, Saykin, AJ, McDonald, BC, et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol* 2010;28:4434-4440.
- [73] Wefel, JS, Saleeba, AK, Buzdar, AU, Meyers, CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 2010;116:3348-3356.
- [74] Jansen, CE, Miaskowski, C, Dodd, M, Dowling, G, Kramer, J. A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer* 2005;104:2222-2233.
- [75] Palmer, JL, Trotter, T, Joy, AA, Carlson, LE. Cognitive effects of Tamoxifen in premenopausal women with breast cancer compared to healthy controls. *J Cancer Surviv* 2008;2:275-282.
- [76] Hare, GM. Anaemia and the brain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17:363-369.
- [77] Moriarty, O, McGuire, BE, Finn, DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol* 2011;93:385-404.
- [78] Banks, S, Dinges, DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med* 2007;3:519-528.

- [79] Herman, MA, Tremont-Lukats, I, Meyers, CA, et al. Neurocognitive and functional assessment of patients with brain metastases: a pilot study. *Am J Clin Oncol* 2003;26:273-279.
- [80] Meyers, CA, Wefel, JS. The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, buts, or sensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:3557-3558.
- [81] Meyers, CA, Hess, KR, Yung, WK, Levin, VA. Cognitive function as a predictor of survival in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 2000;18:646-650.
- [82] Regine, WF, Schmitt, FA, Scott, CB, et al. Feasibility of neurocognitive outcome evaluations in patients with brain metastases in a multi-institutional cooperative group setting: results of Radiation Therapy Oncology Group trial BR-0018. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1346-1352.
- [83] Li, J, Bentzen, SM, Renschler, M, Mehta, MP. Relationship between neurocognitive function and quality of life after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:64-70.
- [84] Folstein, MF, Folstein, SE, McHugh, PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- [85] Dubois, B, Slachevsky, A, Litvan, I, Pillon, B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-1626.
- [86] stuss. *Experimental neuropsychological studies of frontal lobe functions*. 1994.
- [87] Grafman. *Alternative frameworks for the conceptualization of prefrontal lobe functions*. 1994.
- [88] American Academy of Neurology. 2002.
- [89] Roos, DE, Wirth, A, Burmeister, BH, et al. Whole brain irradiation following surgery or radiosurgery for solitary brain metastases: mature results of a prematurely closed randomized Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 98.05). *Radiother Oncol* 2006;80:318-322.
- [90] Muacevic, A, Wowra, B, Siefert, A, Tonn, JC, Steiger, HJ, Kreth, FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008;87:299-307.
- [91] Viani, GA, da Silva, LG, Stefano, EJ. Prognostic indexes for brain metastases: which is the most powerful? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e325-330.

- [92] Sun, DS, Hu, LK, Cai, Y, et al. A systematic review of risk factors for brain metastases and value of prophylactic cranial irradiation in non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:1233-1239.
- [93] Gondi, V, Tolakanahalli, R, Mehta, MP, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1244-1252.
- [94] Awad, R, Fogarty, G, Hong, A, et al. Hippocampal avoidance with volumetric modulated arc therapy in melanoma brain metastases - the first Australian experience. *Radiat Oncol* 2013;8:62.
- [95] Brown, PD, Pugh, S, Laack, NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;15:1429-1437.
- [96] Ngandu, T, Lehtisalo, J, Solomon, A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255-2263.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses!

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!



RESUME

INTRODUCTION :

En raison des progrès thérapeutiques, la survie des patients atteints de métastases cérébrales tend à s'allonger et les modalités d'irradiation évoluent. Il est donc légitime de s'interroger sur l'impact cognitif des différentes options techniques de radiothérapie encéphalique.

OBJECTIFS :

Evaluer le test de transfert inter-hémisphérique visuel concernant l'impact cognitif de la radiothérapie encéphalique chez des patients porteurs de métastases cérébrales.

MATERIEL ET METHODES :

Etude prospective ayant inclus au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers en radiothérapie 68 patients porteurs de métastases cérébrales d'un primitif solide. Un groupe a reçu une radiothérapie de l'encéphale en totalité (n=39) et un autre une stéréotaxie cérébrale (n=29). Ont été inclus les patients irradiés soit sur l'encéphale en totalité soit en condition stéréotaxique, dont le score Recursive Partitioning Analysis était de 1 ou 2, et dont le Mini Mental State Evaluation (MMSE) ≥ 24 .

Chaque groupe a passé un test de transfert inter-hémisphérique visuel (TTIH), un MMSE, une Batterie Rapide d'Efficiency Frontale (BREF) et rempli un questionnaire de qualité de vie (QLQ C30) avant la radiothérapie, à un mois, à 6 mois et à plus d'un an de la fin de la radiothérapie.

RESULTATS :

Les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie encéphalique en conditions stéréotaxiques présentent un allongement significatif du temps de réponse au test de transfert inter-hémisphérique. Il n'y a pas de différence significative au cours du temps dans les résultats au MMSE et à la BREF dans les 2 groupes ainsi que dans les scores de qualité de vie.

DISCUSSION :

Nos résultats suggèrent que le test TTIH à travers le temps de réponse (TR) et l'index TTIH permettrait de déceler une altération des fonctions cognitives à long terme dans le groupe stéréotaxie. L'absence de différence significative dans l'évolution des fonctions cognitives pour le MMSE et la BREF confirme la faible sensibilité et spécificité de ces tests. Enfin, l'absence de différence significative dans les résultats au QLQ C30 peut s'expliquer par l'anosognosie causée par les troubles cognitifs.

CONCLUSION :

Le TTIH serait un test cognitif intéressant à inclure dans l'évaluation des patients irradiés sur l'encéphale. Celui-ci pourrait devenir un outil d'évaluation à prendre en compte comme nouvel élément dans la prise en charge thérapeutique. Des études complémentaires de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Mots clés : radiothérapie, stéréotaxie, métastases cérébrales, toxicité cognitive.