



Année 2020

كلية الطب والصيدلة
+024401+ | +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N° 019/20

PRISE EN CHARGE DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

Expérience du service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (À propos de 40 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/01/2020

PAR

Mlle. Zineb BOUANANI

Née le 21 Septembre 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Métastases cérébrales – Chimiothérapie – Radiothérapie – Survie

JURY

M. FETOHI MOHAMED.....	PRESIDENT
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. BAZINE AZIZ	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. BOULAHROUD OMAR.....	JUGES
Professeur agrégé de Neurochirurgie	
M. AFRICHA TAOUFIK	
Professeur agrégé de Radiologie	
M. SINAA MOHAMED.....	Membres Associés
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
M. BAZINE AMINE.....	
Professeur Assistant de Radiothérapie	
Mme. AIT BERRI MAHA.....	
Professeur Assistant de Neurologie	

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	9
RAPPEL.PHYSIOPATHOLOGIQUE	11
MATERIEL ET METHODES	26
I–Type d'étude	27
II–Critères d'inclusion	27
III–Critères d'exclusion	27
IV–Recueil des données	27
V–Saisie et analyse des données	28
VI–Considérations éthiques	28
RESULTATS	29
I–Epidémiologie	30
A–Fréquence globale.....	30
B–Répartition selon l'âge	30
C–Répartition selon le sexe	31
D–Répartition selon le terrain	32
II–Données cliniques	33
A–Cancer primitif.....	33
B–Circonstance de découverte.....	34
C–Examen clinique.....	36
1–Etat général	36
2–Examen neurologique	37
III–Examens complémentaires : TDM et IRM.....	38
IV–Attitude thérapeutique	41
A–Traitement médical	41
1–Traitement antioedémateux	41

2-Traitement anticonvulsivant	41
B-Traitement chirurgical	41
C-Radiothérapie.....	42
1-Radiothérapie encéphalique in toto	42
2-Radiothérapie stéréotaxique	42
D-Radiochirurgie	43
E- Chimiothérapie.....	43
V-Evolution	44
A-Contrôle des métastases cérébrales.....	44
B-Résolution du syndrome d'HTIC.....	45
C-Survie	45
DISCUSSION	46
I-Etude épidémiologique	47
A-Incidence des Mc	47
B-Age	48
C-Sexe	48
II-Clinique	49
A-Cancer primitif.....	49
B-Clinique	50
1-Mode de début	50
2-Présentation clinique	50
III-Examens paracliniques.....	55
A-TDM	55
B-IRM	60
C-Autres examens	68
D-Diagnostic différentiel en imagerie.....	68

IV-Examen histologique.....	71
1-Aspect macroscopique	71
2-Aspect microscopique	72
V-Traitement.....	74
A-Traitement symptomatique	74
1-Corticoïde.....	74
2-Antiépileptique	75
3-Anticoagulant	77
B-Traitement spécifique	77
1-Chirurgie	78
2-Radiothérapie	82
3- Radiochirurgie	86
4-Curiethérapie.....	87
5-Chimiothérapie	88
VI-Pronostic	91
CONCLUSION	93
RESUME	96
ANNEXES	100
BIBLIOGRAPHIE.....	110

LISTE DES ABREVIATIONS

MC	: Métastases cérébrales
BPCO	: broncho-pneumopathie chronique obstructive
FGF	:fibroblast growth factor
fr.	:fraction
GPA	: Graded Prognostic Assessment Diagnosis-Specific
HTA	: hypertension artérielle
HTIC	:hypertension intracrânienne
IET	:irradiation de l'encéphale en totalité
IRM	:imagerie par résonance magnétique
MS	:moyenne de survie
RCP	:réunion de concertation multidisciplinaire
RHCS	:radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques
RMCS	:radiothérapie non-fractionnée en conditions stéréotaxiques
RPA	: Recursive Partitioning Analysis
RTC3d	:radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle
TDM	: Tomodensitométrie
VEGF	:vascular endothelial growth factor

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition selon le cancer primitif.

Tableau 2 : Origine des métastases cérébrales ; 4 374 patients provenant des neuf plus grandes séries autopsiques de la littérature.

Tableau 3 : présentation clinique initiale.

Tableau 4: Nombre de MC dans les différentes séries.

Tableau 5 : Fréquence des métastases cérébrales uniques par tumeurs primitives.

Tableau 6 : Localisation des métastases cérébrales dans les différentes séries.

Tableau 7: Index RPA.

Tableau 8: Index GPA.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Etapes de formation des métastases cérébrales

Figure 2 : La Transition Epithélio-Mésenchymateuse (TEM).

Figure 3 : L'Unité Neuro-Glio-Vasculaire (UNGV).

Figure 4 : Différences entre les cellules endothéliales des capillaires cérébraux et périphériques.

Figure 5: Les étapes de l'infiltration leucocytaire

Figure 6 : L'angiogenèse tumorale

Figure 7 : Répartition des MC selon les tranches d'âge.

Figure 8 : Répartition des MC selon le sexe.

Figure 9 : ATCD des patients dans notre série.

Figure 10 : Répartition selon le délai de découverte par rapport au primitif.

Figure 11 : Répartition selon les circonstances de découverte.

Figure 12 : Répartition selon l'état général du patient.

Figure 13 : Anomalies retrouvés à l'examen neurologique.

Figure 14 : Examens d'imagerie réalisés chez nos patients.

Figure 15 : Répartition des MC selon leur nombre.

Figure 16 : Répartition des MC selon leur localisation.

Figure 17: Traitement médical reçu par nos patients.

Figure 18: Répartition selon le protocole de radiothérapie encéphalique in toto reçu.

Figure 19: Le contrôle des métastases cérébrales selon le score de RECIST.

Figure 20 : Répartition selon la présence de signes déficitaires dans les différentes série

Figure 21 : TDM d'un patient atteint de métastase cérébrale

Figure 22 :Métastase d'un carcinome épidermoïde pulmonaire.

Figure 23: Métastases d'un mélanome malin.

Figure 24 : Métastase cortico-sous-corticale d'un cancer du sein.

Figure 25 :IRM de perfusion

Figure 26:Démarche diagnostic en présence d'une métastase cérébrale intégrant les données immuno-histochimiques et la recherche de marqueurs théranostiques.

INTRODUCTION

Les métastases cérébrales sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes de l'adulte.

Leur incidence connaît une progression régulière ces dernières années, du fait du progrès des techniques diagnostiques et de l'allongement de la survie des patients cancéreux grâce à un meilleur contrôle de la maladie systémique.

Leur diagnostic repose essentiellement sur l'imagerie cérébrale notamment l'imagerie par résonance magnétique, et la tomodensitométrie.

N'importe quel cancer peut se compliquer de MC, mais certaines tumeurs primitives sont le plus souvent en cause, en raison de leur fréquence et de leur tropisme cérébral.

Le primitif pouvant être inconnu, doit être recherché par une enquête rigoureuse, avec une bonne analyse des données cliniques orientant le bilan paraclinique.

Une fois le diagnostic de métastases cérébrales établi, le choix du traitement tient compte de plusieurs paramètres, les plus importants concernent l'état général du malade, l'aspect unique ou multiple de la lésion cérébrale, sa topographie, l'histologie, l'existence d'autres localisations métastatiques extracérébrales et le traitement du cancer primitif.

Leur prise en charge a bénéficié de progrès thérapeutiques, se basant sur : la chirurgie, la radiothérapie conventionnelle, la radiochirurgie et la chimiothérapie. Cependant, leur survenue fréquente dans un contexte d'évolution métastatique polyviscérale, pose des problèmes de prise en charge et leur pronostic demeure fâcheux.

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des métastases cérébrales à travers une étude rétrospective menée au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période allant de janvier 2017 à décembre 2018.

RAPPEL

PHYSIOPATHOLOGIQUE

1-Un long chemin...

La formation des métastases cérébrales est un processus complexe correspondant à une succession d'obstacles qui doivent être franchis par les cellules tumorales (figure 1) [1].

Durant ce processus, les cellules cancéreuses envahissent tout d'abord les tissus environnants le site de la tumeur primaire jusqu'à rejoindre les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques. Une fois la paroi vasculaire franchie, la circulation va les mener jusqu'aux vaisseaux cérébraux. Elles vont alors devoir, à nouveau, franchir une paroi vasculaire, pénétrer dans le parenchyme cérébral et y proliférer afin d'induire la formation d'une lésion métastatique [2].

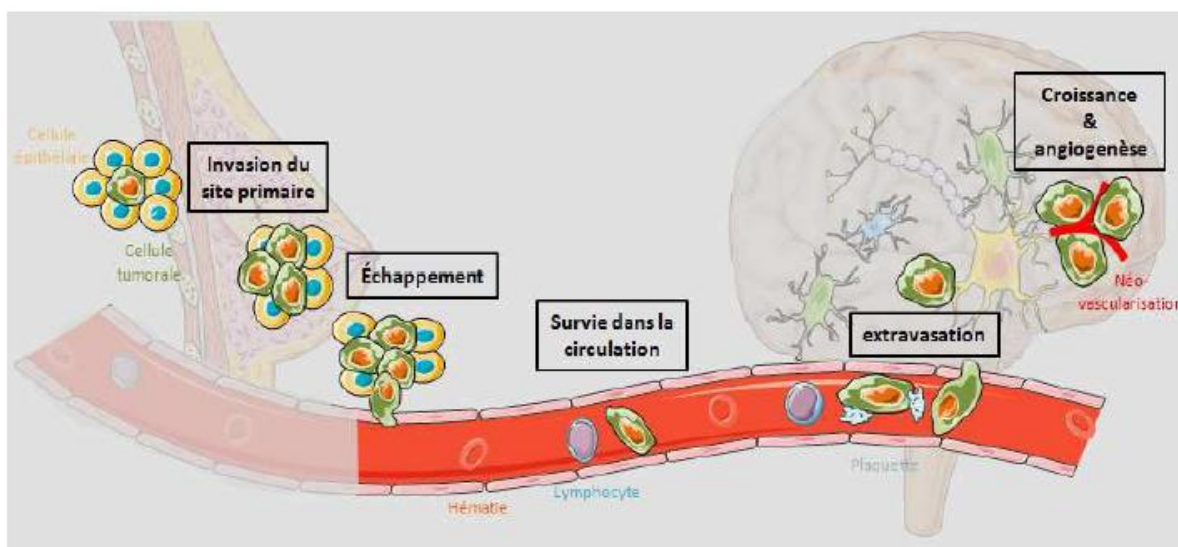


Figure 1 : Etapes de formation des métastases cérébrales . Les cellules tumorales vont envahir le site de la tumeur primaire puis rejoindre la circulation. Dans les vaisseaux sanguins, elles vont devoir échapper à la surveillance immunitaire pour atteindre les vaisseaux cérébraux. Elles vont ensuite devoir franchir l'endothélium cérébral et croître au sein du parenchyme, induisant alors la formation de tumeurs secondaires.

2–Non sans stress

Au cours de ces différentes étapes, les cellules tumorales sont soumises à de nombreuses contraintes et leur résistance va alors être déterminante pour l'établissement des métastases [2].

En effet, pour envahir les tissus environnants et survivre dans la circulation, elles doivent échapper à la surveillance immunitaire et résister au phénomène d'anoïkis, correspondant à une mort programmée de la cellule suite à la perte d'interaction avec la matrice [3].

Une fois le parenchyme cérébral atteint, elles devront survivre à la privation en nutriments et aux conditions hypoxiques puis s'adapter au nouvel environnement dans le but de proliférer [4].

3–La théorie du “seed and soil ”

Au vu des nombreux obstacles à franchir au cours du processus métastatique, les cellules tumorales doivent posséder des caractéristiques particulières alors déterminantes dans la formation des métastases. Néanmoins, le site métastatique étant spécifique pour chaque type de cancer, il semble lui-même influencer sur le tropisme métastatique des cellules cancéreuses. C'est en s'appuyant sur ces observations que Stephen Paget, chirurgien anglais, développa en 1889 la théorie du “ Seed & soil ”. Selon lui, les cellules tumorales (seed) ne peuvent coloniser que des tissus cibles compatibles (soil), le tropisme métastatique n'étant donc pas dû au hasard mais à un accord parfait entre les cellules cancéreuses et le site métastatique. Cette théorie se voit également étayée par le fait que, dans certains cancers, les métastases résultantes ne se situent pas dans l'organe le plus proche [2].

4- 1ère étape : l'invasion locale :

La première étape du processus métastatique correspond à une invasion locale de la tumeur au niveau du site primaire. Cela nécessite la modification des interactions cellules-cellules et cellules-matrice ainsi qu'un remodelage du cytosquelette et une motilité cellulaire.

- Transition Epithélio-Mésenchymateuse (TEM) et cellules souches tumorales

Au cours du processus métastatique, la masse tumorale va devenir hétérogène de par l'acquisition, de manière indépendante, d'altérations génétiques par les cellules cancéreuses. Un nombre limité de ces cellules va alors perdre son phénotype épithélial et acquérir un phénotype mésenchymateux via un phénomène nommé transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) (figure 2) [3-2].

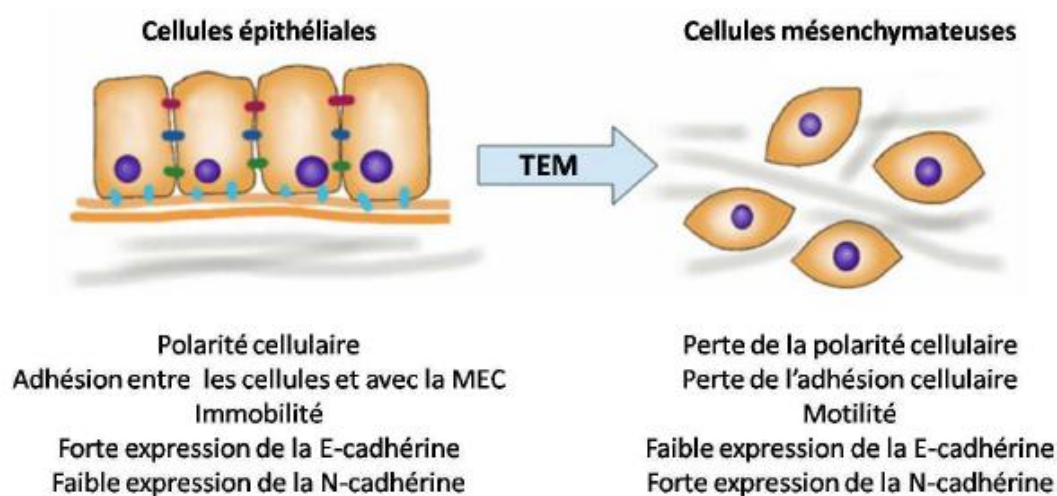


Figure 2 : La Transition Epithélio-Mésenchymateuse . Suite à diverses mutations génétiques, les cellules tumorales vont perdre leur phénotype épithélial et acquérir un phénotype mésenchymateux permettant alors la migration et l'invasion des tissus environnants.

L'acquisition du phénotype mésenchymateux, caractérisé par une polarisation avant-arrière des cellules nécessaire à la motilité, ainsi que par un cytosquelette d'actine particulier facilitant les communications avec la matrice, permet alors aux cellules tumorales de se détacher des autres cellules, de changer de forme et de migrer [3]. La TEM, déclenchée après activation de nombreux facteurs de transcription comme Snail, Twist et Slug, [4] se caractérise entre autre par une dysfonction des cadhérines (impliquées dans les jonctions adhérentes) et notamment un remplacement de l'Ecadhérine par la N-cadhérine. L'expression aberrante de la N-cadhérine entraîne la motilité des cellules via la déstabilisation du complexe d'adhésion cellulaire. Dans le cadre du cancer du poumon, un niveau élevé de l'expression de la N-cadhérine est considéré comme un indicateur prédictif de la formation de métastases cérébrales [5]. Les cellules résultantes de la TEM vont posséder des propriétés de cellules souches [6]. Ces cellules souches tumorales, non différenciées, capables de migrer et de se renouveler correspondent alors aux « seeds » décrites dans de la théorie de Paget [3].

5- Vers le site secondaire : la circulation sanguine

Suite à la TEM, les cellules tumorales vont donc atteindre les vaisseaux lymphatiques et sanguins. Considérée pendant longtemps comme la seule voie de transit possible pour atteindre l'encéphale, à priori dépourvu de système lymphatique [7], la circulation sanguine est la seule voie d'entrée à avoir été étudiée dans le cadre de la formation des métastases cérébrales. Néanmoins, la mise en évidence récente de vaisseaux lymphatiques le long des sinus cérébraux [8] ouvre de nouvelles pistes d'étude quant à la voie d'accès empruntée par les cellules tumorales pour rejoindre le cerveau.

Concernant la circulation sanguine, les cellules tumorales n'y demeurent que durant un intervalle de temps restreint avant d'atteindre le parenchyme cérébral. Les cellules tumorales circulantes doivent néanmoins résister aux phénomènes hémodynamiques et échapper aux effecteurs de la surveillance immunitaire. Pour cela, elles sont capables de s'associer aux plaquettes sanguines, responsables de la coagulation, qui vont alors produire des dépôts de fibrine permettant une protection des cellules tumorales contre les cellules immunitaires mais aussi contre les pressions mécaniques dues aux variations du flux sanguin [4].

En résumé, les cellules cancéreuses ayant acquis des caractéristiques de cellules souches suite à la TEM, envahissent le site de la tumeur primaire puis rejoignent la circulation sanguine qui va les mener jusqu'aux vaisseaux cérébraux. Afin d'entrer dans le parenchyme, ces cellules vont alors devoir franchir la paroi vasculaire cérébrale correspondant à la Barrière HématoEncéphalique (BHE).

6- La Barrière Hémato-Encéphalique : un obstacle majeur à la formation des métastases cérébrales

Localisation / structure

Garante de l'homéostasie cérébrale, la BHE est présente à tous les niveaux de l'arbre vasculaire au sein du SNC [9]. Néanmoins, ses fonctions majeures vont s'exercer principalement au niveau des zones d'échange que constituent les lits capillaires [10-11].

Anatomiquement représentée par les cellules endothéliales (CEs), la BHE et les propriétés qui la caractérisent vont être la résultante d'un dialogue entre différents composants du SNC formant l'Unité Neuro-Glio-Vasculaire (UNGV) (figure 3).

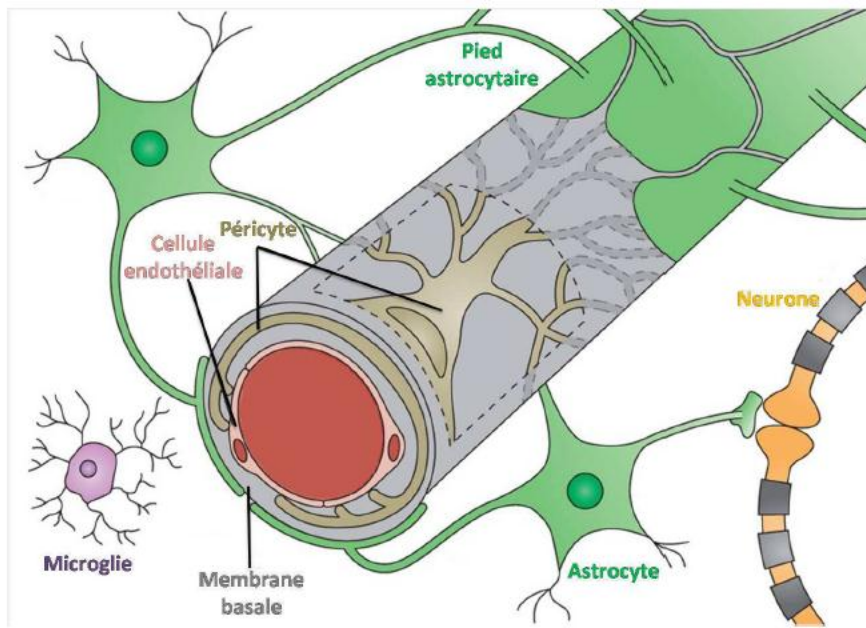


Figure 3 : L'Unité Neuro-Glio-Vasculaire (UNGV). Les cellules endothéliales des capillaires cérébraux représentent le support anatomique de la BHE. Leurs propriétés vont être induites et maintenues grâce aux communications existantes entre les cellules de l'UNGV. [9]

L'UNGV et les communications intercellulaires

La mise en place et le maintien des propriétés de la BHE sont gouvernées par des interactions entre les CE et les éléments cellulaires ou non cellulaires qui les entourent. Les activités coordonnées des composants de l'UNGV, notamment des péricytes, des astrocytes et de la matrice extracellulaire (MEC) confèrent aux CE leurs propriétés de barrière physique et métabolique, assurant ainsi la protection et l'équilibre du SNC [12-9].

Les cellules endothéliales de la BHE

De par leurs propriétés de BHE, les CE des capillaires cérébraux vont présenter de nombreuses différences structurelles et métaboliques comparées aux CE périphériques (figure 4) :

L'absence de fenestrations et de canaux trans-endothéliaux [13] au niveau des CEs cérébrales assure l'imperméabilité transcellulaire.

La présence de complexes jonctionnels entre les cellules (jonctions serrées (JSs) associées aux jonctions adhérentes (JAs)) induit une polarité baso-latérale des CEs cérébrales et restreint le passage de composés par la voie paracellulaire.

L'endocytose non spécifique est fortement réduite au sein des CEs cérébrales. La surexpression de la Cavéoline-1, impliquée dans la formation des cavéoles responsables de l'endocytose par les CEs étant d'ailleurs signe d'une altération de la BHE [14].

Les molécules d'adhésion sont faiblement exprimées à la surface des CEs cérébrales. Leur surexpression étant elle-aussi le signe d'un dysfonctionnement de la BHE dans un cadre pathologique [9].

La présence d'un grand nombre de mitochondries est observée au niveau des CEs cérébrales, signe d'une forte activité métabolique.

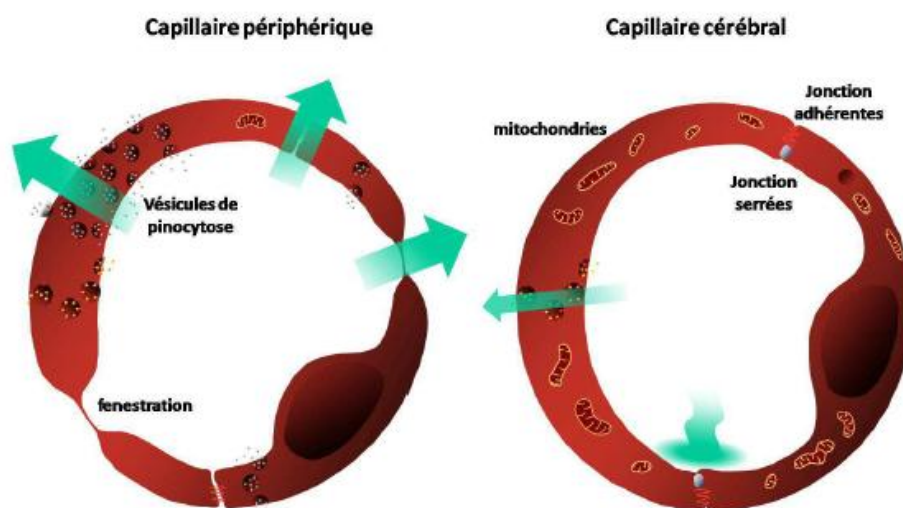


Figure 4 : Différences entre les cellules endothéliales des capillaires cérébraux et périphériques.

Les CEs des capillaires cérébraux vont présenter une faible perméabilité comparées aux CEs des capillaires périphériques grâce à la présence de jonctions serrées qui vont sceller l'espace paracellulaire mais aussi grâce à l'absence de fenestration et à une pinocytose réduite qui vont limitées le passage transcellulaire.

La BHE, de par sa structure et ses nombreuses propriétés restrictives, représente un véritable obstacle à l'entrée dans le cerveau. Néanmoins, les cellules tumorales qui vont s'établir au sein du parenchyme cérébral parviennent à la franchir et ce, via des mécanismes qui restent encore aujourd'hui à déterminer.

7 -Mécanismes d'entrée des cellules tumorales dans le parenchyme cérébral

De nombreuses similitudes avec les mécanismes d'infiltration leucocytaire.

Afin d'atteindre le parenchyme cérébral, les cellules tumorales semblent capables de mimer partiellement les mécanismes moléculaires impliqués dans les interactions entre les leucocytes et les CEs lors du processus d'inflammation [5]. Néanmoins, bien que les mécanismes d'interaction menant à la migration des leucocytes soient largement décrits (figure 5), peu de données sont disponibles concernant les cellules tumorales [7].

Au cours du phénomène inflammatoire, les leucocytes semblent capables d'emprunter 2 voies de passage au travers de la BHE : la voie transcellulaire et la voie paracellulaire [15]. La voie empruntée par les cellules tumorales reste aujourd'hui encore inconnue. Un passage par la voie transcellulaire permettrait de contourner l'obstacle que représentent les JSs alors qu'un passage par la voie paracellulaire impliquerait une dégradation des protéines de JSs [5].

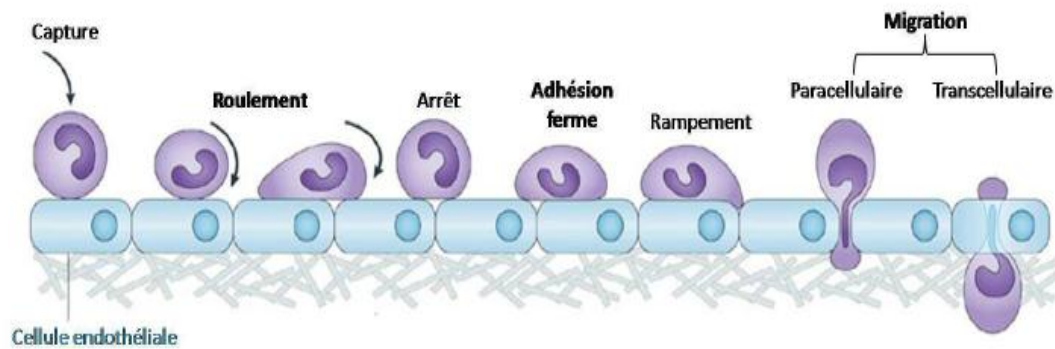


Figure 5: Les étapes de l'infiltration leucocytaire. Après être entrés en contact avec les cellules endothéliales, les leucocytes vont rouler le long de la paroi vasculaire puis s'arrêter et fermement adhérer à l'endothélium. Ils vont ensuite ramper sur les cellules endothéliales jusqu'à trouver un endroit propice à la migration au travers de la paroi vasculaire par la voie paracellulaire ou transcellulaire. [16]

L'étape d'adhésion :

Dans un premier temps, les cellules tumorales doivent arrêter leur progression dans la circulation sanguine en adhérant à l'endothélium. Cet arrêt va, le plus souvent se faire au niveau de jonctions capillaires ou de veinules post-capillaires, là où la pression sanguine est réduite et où le diamètre des cellules tumorales est comparable à celui du vaisseau [7].

L'attachement des cellules cancéreuses aux CEs semble se faire via l'intervention de nombreux intermédiaires identiques à ceux impliqués dans l'adhésion des leucocytes, ce qui inclut majoritairement les molécules d'adhésion, les intégrines et les sélectines exprimées à la fois par les cellules cancéreuses et les CEs.

Les cellules tumorales, en formant des agrégats avec les plaquettes et les cellules immunitaires[17], semblent également pouvoir utiliser indirectement les molécules d'adhésion de ces derniers et ainsi faciliter leur accès à l'endothélium [5].

L'étape de migration :

L'étape de migration correspond à un processus dynamique au cours duquel, une alternance d'extension et de rétractation de protrusions cellulaires, par polymérisation et dépolymérisation de l'actine, va permettre aux cellules tumorales de traverser l'endothélium. Pour cela, les cellules cancéreuses vont, grâce aux intégrines qu'elles expriment à leur surface, adhérer à la MEC puis perdre leur adhésion aux CEs, entraînant alors un déplacement de la cellule vers l'extérieur du vaisseau. Afin de faciliter cette invasion, les cellules tumorales procèdent également à un remodelage de la MEC via la sécrétion de protéases [1].

8 -Adaptation, survie et développement au niveau du site métastatique :

Une fois le parenchyme cérébral atteint, les cellules tumorales doivent s'adapter et survivre au stress de ce nouvel environnement mais également interagir avec lui afin de proliférer jusqu'à la formation de lésions cérébrales.

La BHE : un allié

La BHE, de par ses nombreuses propriétés de barrière, va prévenir l'entrée des cellules tumorales dans le parenchyme cérébral. Néanmoins, une fois franchie, elle devient un véritable acteur de la formation des lésions métastatiques en favorisant la survie et la prolifération des cellules tumorales [5].

Les cellules cancéreuses bénéficient en effet de la protection de la BHE face à la surveillance immunitaire de l'organisme et à l'action de la majorité des composés de chimiothérapie notamment grâce à une imperméabilité de la BHE aux composés ionisés solubles ayant un poids moléculaire supérieur à 180 Da, ainsi qu'à l'expression de nombreuses pompes d'efflux [18-7].

La BHE semble également jouer un rôle dans la croissance et la prolifération des cellules tumorales. En plus de la sécrétion de facteurs de croissance par les composants de la BHE, les CEs vont être indispensables à la prolifération métastatique car elles permettent la co-option vasculaire. Il a en effet été rapporté à plusieurs reprises qu'après extravasation, les cellules tumorales restent en contact avec la face basolatérale des CEs et s'alignent le long du vaisseau sanguin afin de profiter de l'apport de sang et ainsi proliférer [19].

Toutefois, bien que cette co-option permette la survie des cellules cancéreuses, elle ne va leur permettre qu'une croissance relativement limitée. La formation de lésions cérébrales de taille plus importante va ensuite nécessiter la mise en place de nouveaux vaisseaux par angiogenèse [20].

La Dormance tumorale

De par la mise en place de cette angiogenèse, la formation de lésions métastatiques au niveau du parenchyme ne va se faire qu'après une période de dormance tumorale variable [21].

La dormance tumorale correspond à un arrêt mitotique temporaire et réversible. Les cellules tumorales se trouvent alors dans un état non prolifératif incompatible avec la formation de lésions métastatiques. Les tumeurs non vascularisées ne peuvent se développer au-delà de 1 à 2mm de diamètre. A ce stade, la diffusion passive de l'oxygène et des nutriments devient limitante pour la tumeur qui entre alors dans un état de dormance. Afin d'en sortir, la tumeur va devoir s'assurer un apport en sang en réalisant sa propre vasculature par angiogenèse [1-4].

L'angiogenèse

Afin de proliférer, les cellules tumorales vont donc devoir former leur propre système vasculaire. Dans la plupart des cas, cette néo-vascularisation se développe partiellement par angiogenèse à partir de vaisseaux existants (figure 6) et partiellement par vasculogenèse, c'est-à-dire par formation de vaisseaux de novo grâce au recrutement de précurseurs vasculaires présents dans la circulation [4].

L'angiogenèse, déterminée par la balance entre facteurs pro- et anti-angiogéniques (VEGF et angiopoïétines) sécrétés par les cellules tumorales et les cellules de l'environnement [7] est également favorisée par les conditions hypoxiques au sein de la tumeur.

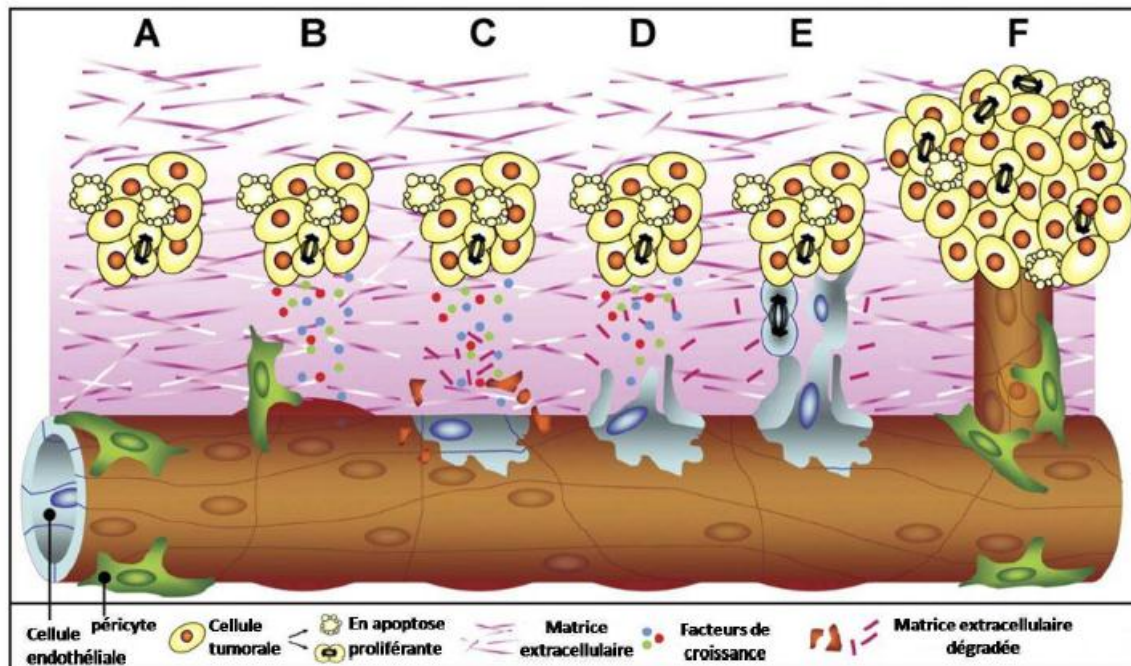


Figure 6 : L'angiogenèse tumorale. Lorsque la tumeur va atteindre une taille de quelques millimètres (A), l'apport en oxygène et en nutriments va devenir insuffisant pour son développement, l'angiogenèse va alors être nécessaire. Les cellules tumorales vont alors sécréter de nombreux facteurs de croissance qui vont être captés par les cellules de la BHE. Les péricytes vont se détacher des cellules endothéliales (B), entraînant alors une déstabilisation des capillaires. Les cellules endothéliales, en réponse aux facteurs de croissance vont dégrader la matrice extracellulaire via la sécrétion de protéases (C) puis commencer à migrer (D) et à proliférer (E) le long du gradient de facteur de croissance jusqu'à former une nouvelle vasculature (F). Ces nouveaux vaisseaux vont alors être stabilisés par les péricytes et devenir fonctionnels afin de permettre à la tumeur de continuer sa croissance en lui apportant les nutriments nécessaires.[22]

La barrière sang-tumeur

Les vaisseaux nouvellement formés constituent une zone d'échange entre le sang et la tumeur [7]. Bien qu'issue, en partie, d'une extension de la BHE, cette barrière sang-tumeur n'en exprime pas toutes les propriétés puisqu'elle présente une structure désorganisée, associée à une dysfonction des JSs [1]. Sa perméabilité va donc être variable car, intacte au niveau des lésions de petite taille, son intégrité semble altérée lors de la formation de lésions étendue. Néanmoins, la barrière sang-tumeur conserve une perméabilité suffisamment faible pour limiter le passage des composés anticancéreux [5].

MATERIEL ET METHODES

I–Type d'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle rétrospective, portant sur les patients traités pour métastases cérébrales au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès entre le 1^{er} Janvier 2017 et le 31 décembre 2018.

II– Critères d'inclusion :

On a inclut :

- Tous les patients suivis pour métastases cérébrales,
- Et ayant un dossier médical complet.

III–Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude :

- Les patients présentant des tumeurs cérébrales primitives
- Et ayant un dossier inexploitable ou contenant des données incomplètes.

IV–Recueil des données:

Le recueil des données a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques. Une fiche de renseignements (Annexe I) a été éditée pour recueillir l'ensemble des informations nécessaires à exploiter pour répondre aux objectifs de notre étude. Cette dernière nous a permis de faire une analyse descriptive de chaque variable.

V. Saisie et analyse des données :

Toutes les données recueillies ont été codées et saisies sur Excel .L'analyse des données est réalisée par le logiciel SPSS. Une analyse descriptive de l'échantillon est faite, les résultats sont présentés sous forme de pourcentage et de moyennes \pm écart type.

VI. Considérations éthiques :

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Les données ont été recueillies de façon anonyme.

RESULTATS

I-Données épidémiologiques :

A-Fréquence globale :

Nous avons répertorié 40 patients traités pour métastases cérébrales au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période de deux ans, entre le 1^{er} Janvier 2017 et le 31 décembre 2018.

B-L'âge :

L'âge de nos patients variait entre 31 et 77 ans, avec un âge moyen de 54 ans et 03 mois.

La tranche d'âge comprise entre 50 et 60 ans était la plus fournie avec 17 cas (42,5%) suivie par celle de 60 et 70 ans avec 10 cas (25%). Environ 15% des patients (n=6) avaient un âge entre 70 et 80 ans, 10 % (n=4) avaient un âge entre 40 et 50 ans et 7,5 % (n=3) avaient un âge entre 30 et 40 ans.

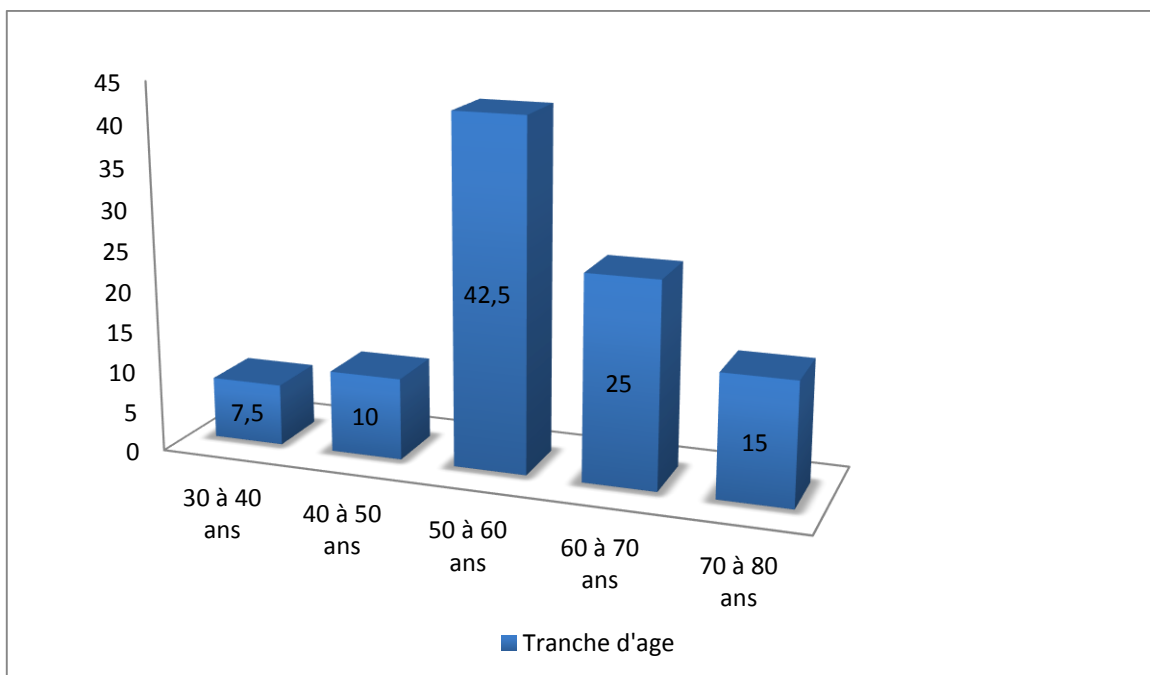


Figure 7 : Répartition des MC selon les tranches d'âge.

C- Le sexe :

Une prédominance du sexe masculin a été notée dans notre série, avec 24 hommes (soit 60% des cas) et 16 femmes (soit 40% des cas).

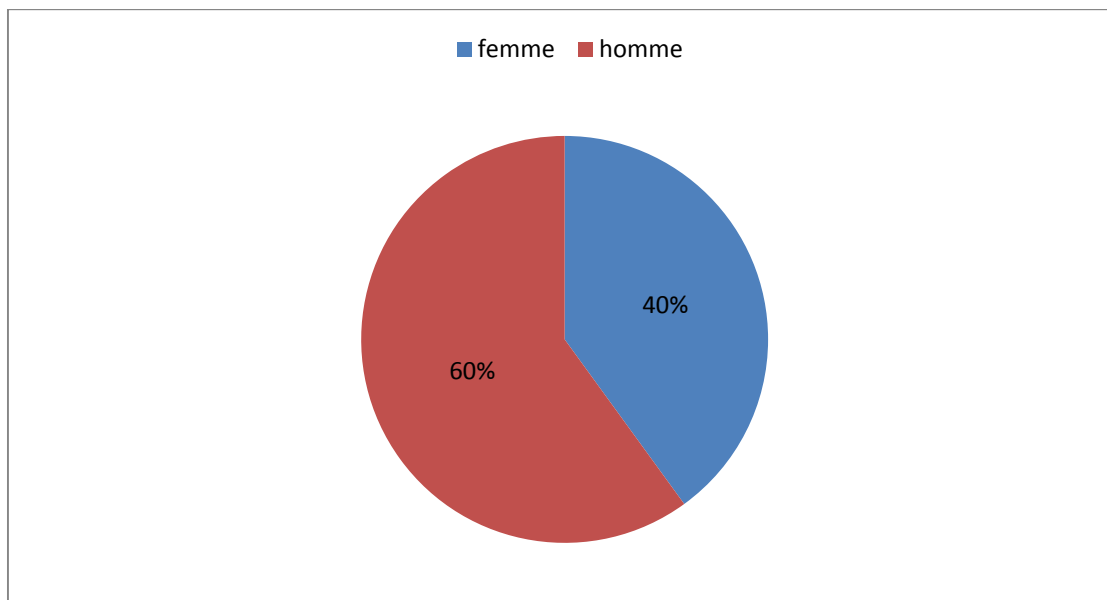


Figure 8 : Répartition des MC selon le sexe.

D-Le terrain:

❖ Pour les antécédents médicaux :

- Cinq patients étaient diabétiques (12,5% des cas).
- Six patients étaient suivis pour hypertension artérielle (HTA) (15% des cas).
- Trois patients avaient un antécédent de tuberculose pulmonaire (7,5% des cas).
- Un patient était suivi pour broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (2,5%).

❖ Pour les antécédents chirurgicaux :

- Deux cholécystectomies (5 %).
- Une thyroïdectomie (2,5%).

❖ Concernant les habitudes toxiques :

- Vingt patients (soit 50% des cas) étaient tabagiques chroniques.
- Six patients (soit 15% des cas) étaient alcooliques.

❖ Aucun antécédent familial de cancer n'a été noté.

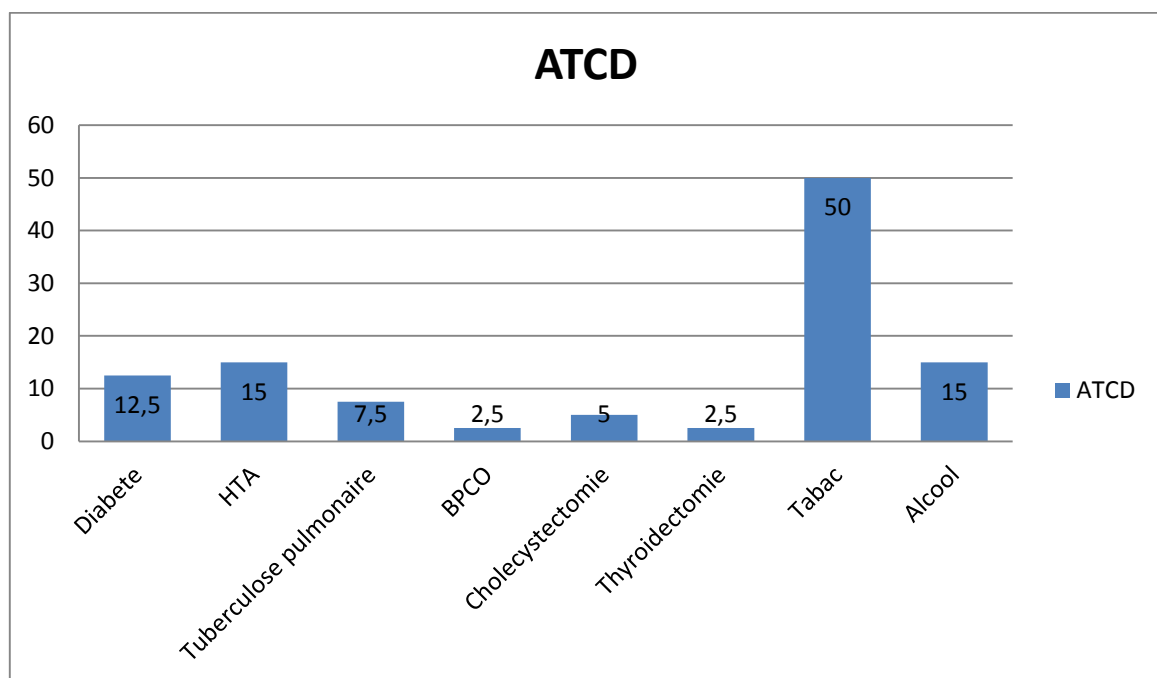


Figure 9 :ATCD des patients dans notre série.

II-Données cliniques :

A-Cancer primitif :

Dans notre série, nous avons noté une prédominance du cancer broncho-pulmonaire (19 cas, soit 47,5%), suivi du cancer du sein (14 cas, soit 35%). Les autres cancers étaient : le cancer du col utérin (2 cas, soit 5%), le cancer colorectal (2 cas, soit 5%), le cancer de la prostate (1 cas, soit 2,5%), le cancer du rein (1 cas, soit 2,5%) et le cancer de l'endomètre (1 cas, soit 2,5%).

Tableau 1 : Répartition selon le cancer primitif.

Primitif	Nombre de cas	Pourcentage
Broncho-pulmonaire	19	47,5
Sein	14	35
Col utérin	2	5
Colorectal	2	5
Prostate	1	2,5
Endomètre	1	2,5
Rein	1	2,5

Chez 29 patients, la découverte des métastases cérébrales était synchrone à celle du cancer primitif (soit 72,5%) et métachrone pour les 11 patients restants (soit 27,5%).

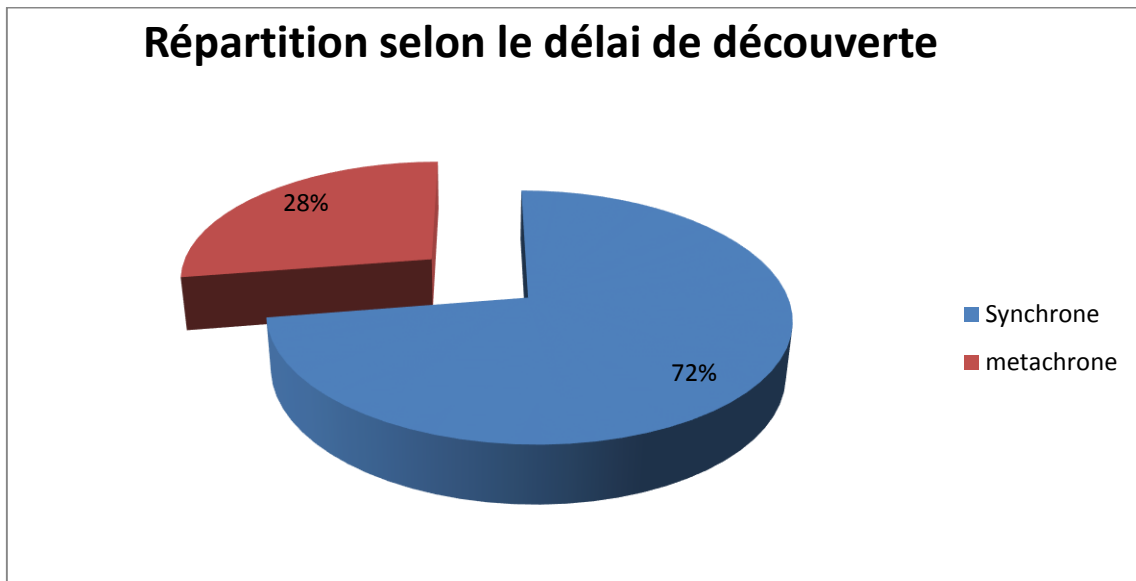


Figure 10 : Répartition selon le délai de découverte par rapport au primitif.

B-Circonstances de découverte :

1. Syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) :

Il avait constitué le mode de révélation le plus fréquent, présent chez 77,5% des cas (soit 31 de nos patients).

2. Signes de focalisation :

Ils étaient présents dans 30% des cas (soit 12 malades), et se présentaient essentiellement sous forme de déficit hémicorporel complet (hémiparésie) et incomplet (hémiparésie).

3. Crises d'épilepsie :

Elles étaient constatées chez 15% des patients (soit 6 cas), et étaient de type généralisé.

4. Syndrome cérébelleux :

Il était observé dans 5% des cas (soit 2 patients) .

5. Syndrome frontal

Il était présent chez 2,5% soit 1 patient.

6. Cécité

Elle était constatée chez 2,5% soit 1 patient.

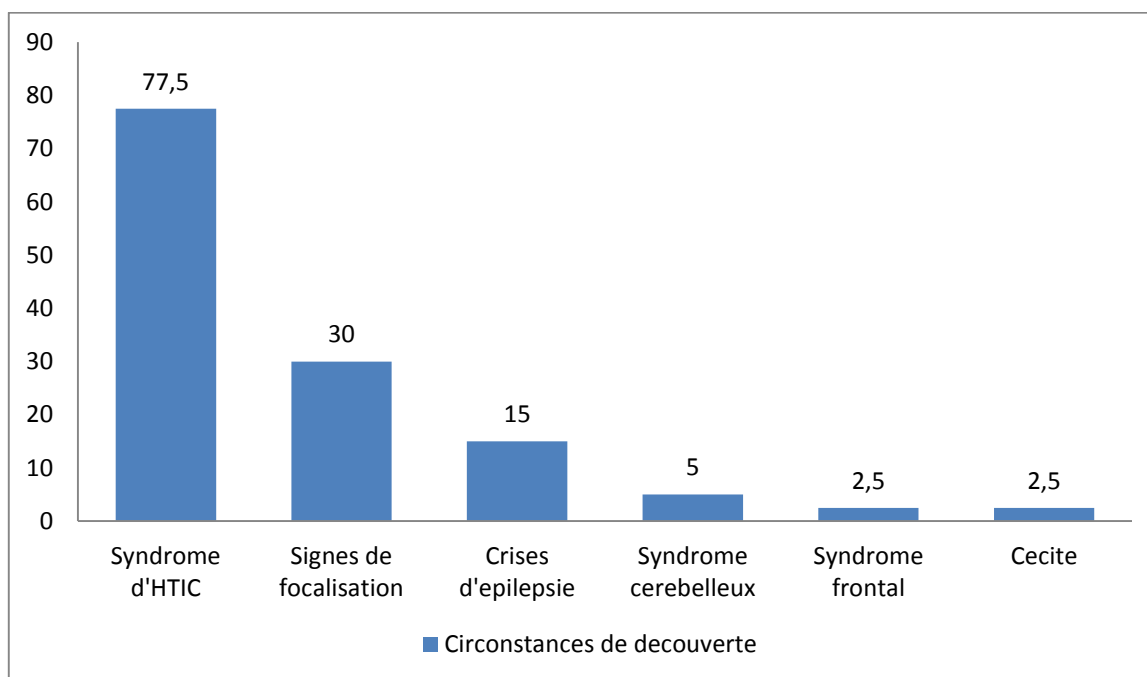


Figure 11 : Répartition selon les circonstances de découverte.

C-Examen clinique :

1-Etat général :

Selon l'indice de performance OMS (Annexe II):

- 11 de nos patients étaient OMS 0 (soit 27,5 %des cas)
- 12 étaient OMS 1 (soit 30% des cas)
- 8 étaient OMS 2 (soit 20% des cas)
- 5 étaient OMS 3 (soit 12,5% des cas)
- 4 étaient OMS 4 (soit 10%des cas)

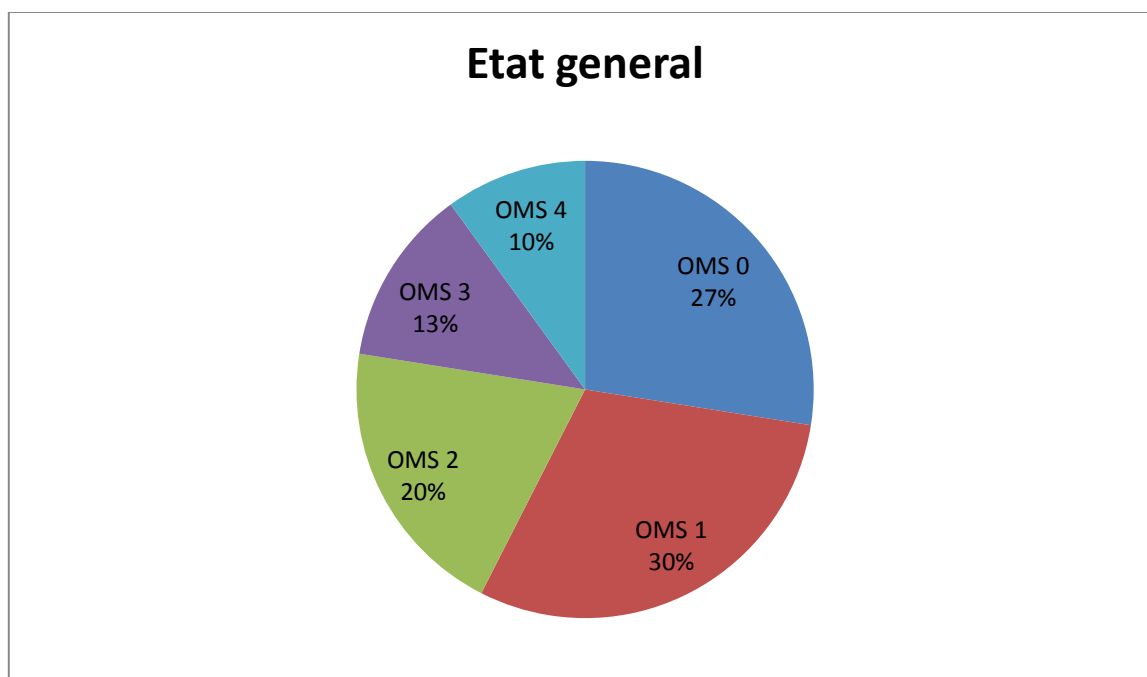


Figure 12: Répartition selon l'état général du patient.

2-Examen neurologique :

Une hémiplégie a été objectivée chez 10 de nos patients (soit 25% des cas), une monoplégie chez 2 de nos patients (soit 5 %des cas), une paralysie du IV chez un malade, un syndrome cérébelleux chez un patient et une cécité chez un malade.

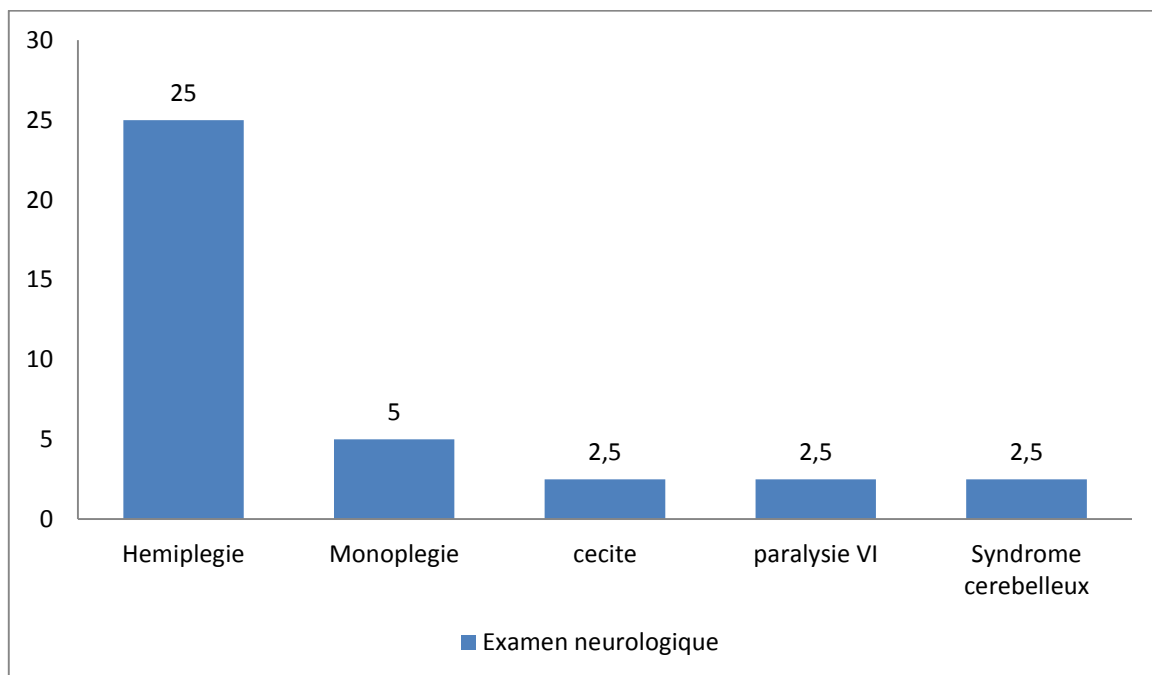


Figure 13 : Anomalies retrouvées à l'examen neurologique.

III-Examens complémentaires : Bilan de diagnostic des MC

La tomodensitométrie (TDM) était réalisée chez tous les malades (soit dans 100% des cas).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'a été réalisée que chez 14 patients (soit 35% des cas), d'emblée chez 5 patients et pour complément chez 9 patients.

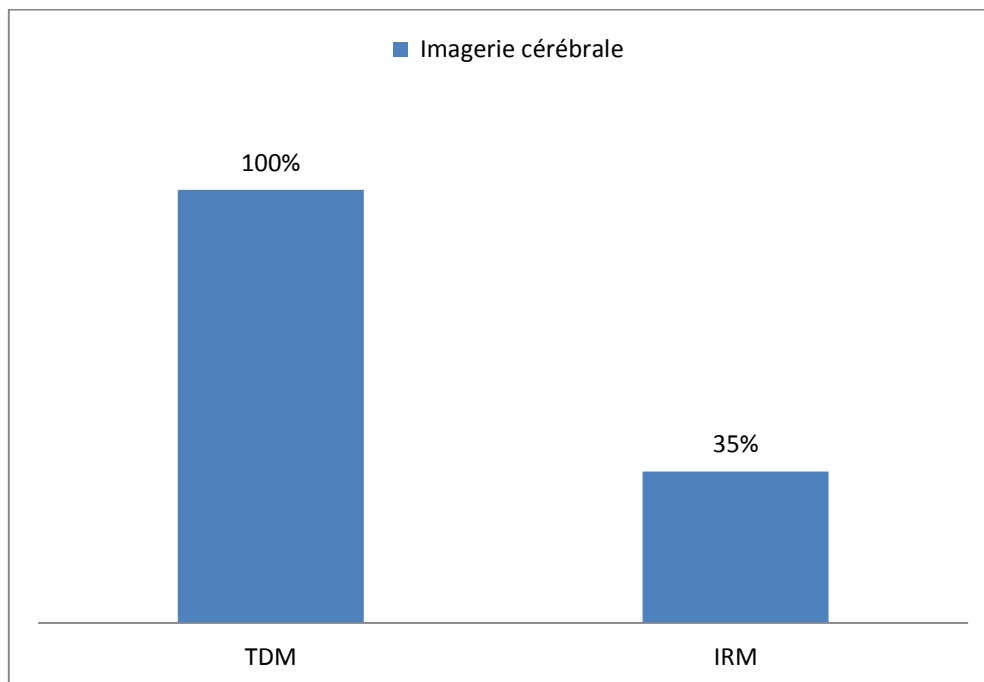


Figure 14 :Examens d'imagerie réalisés chez nos patients.

A-Nombre de lésions :

Les lésions étaient uniques chez 5 patients (soit 12% des cas), et multiples chez 35 malades (soit 88% des cas).

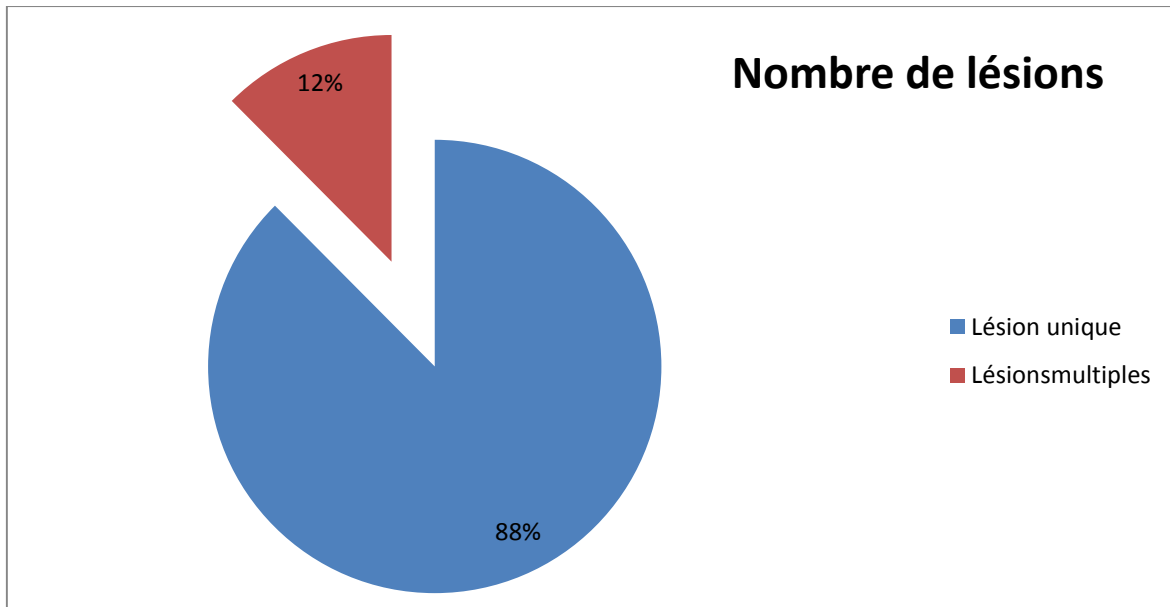


Figure 15 : Répartition des MC selon leur nombre.

B-Localisation :

Dans notre série, la localisation sus-tentorielle était retrouvée chez 27 patients (soit 67,5% des cas) , la localisation sous-tentorielle chez 4 patients (soit 10% des cas), alors que 9 patients (soit 22,5% des cas) avaient des lésions, à la fois, sus et sous tentorielles.

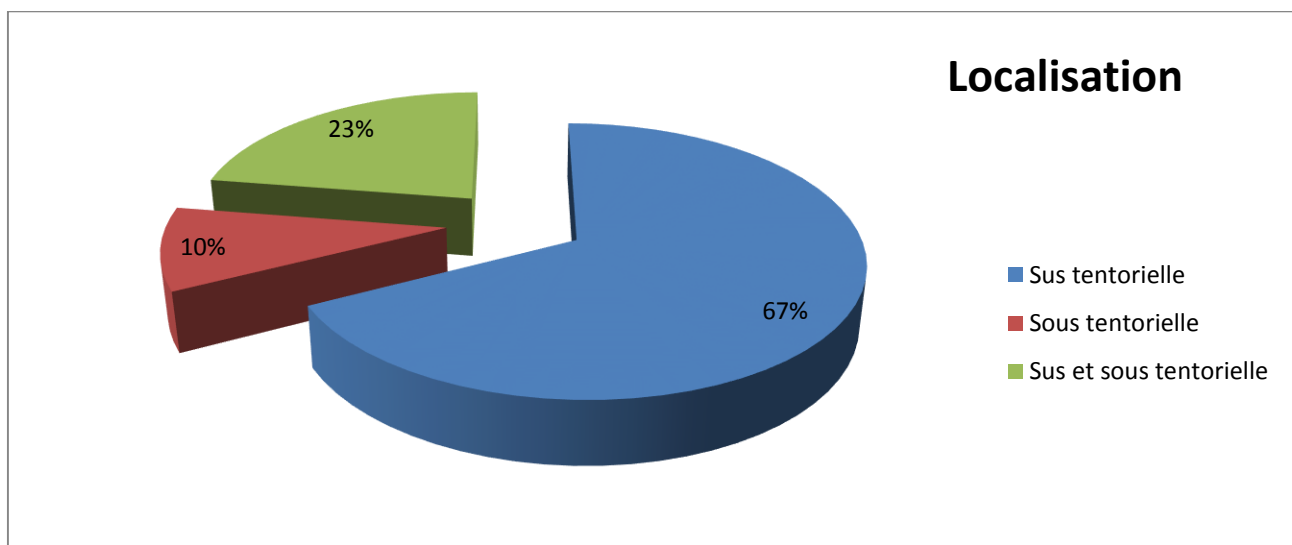


Figure 16 : Répartition des MC selon leur localisation

C-Taille :

L'analyse des lésions métastatiques avait permis de noter une taille tumorale allant de 8 mm à 88 mm, avec une taille moyenne de 41 mm.

D-Œdème périlésionnel :

L'œdème périlésionnel était présent dans 30% des lésions scannographiques (chez 12 de nos patients) avec une intensité variable.

E-Effet de masse :

L'effet de masse était noté chez 20 % des malades (8 de nos patients), exercé soit sur la ligne médiane, soit sur les ventricules, et parfois les deux.

F-Engagement :

Il était présent chez un de nos patients.

IV-Prise en charge thérapeutique :

A-Traitement médical :

1-Traitement anti-œdémateux :

Tous nos malades ont bénéficié d'un traitement médical à base de corticoïdes pour lutter contre l'œdème cérébral.

2-Traitement antiépileptique :

Le traitement antiépileptique a été instauré chez 6 malades (soit 15% des cas) ayant présenté des crises épileptiques au cours de l'évolution de leur maladie.

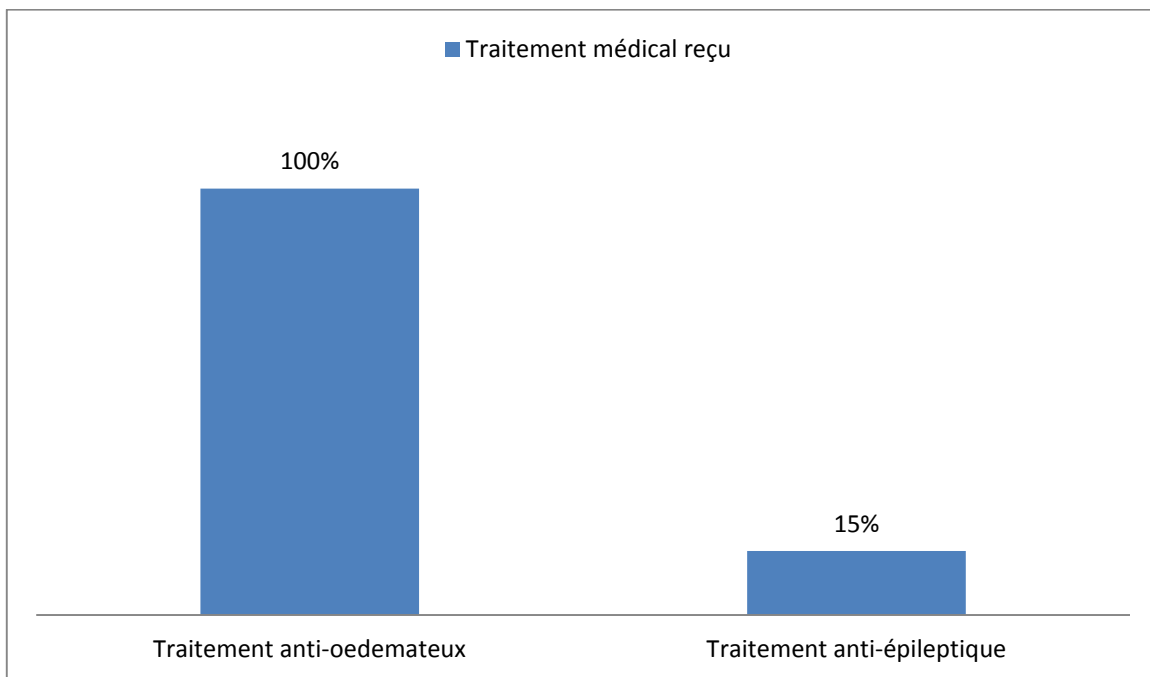


Figure 17: Traitement médical reçu par nos patients.

B-Traitement chirurgical :

Cinq de nos malades ont bénéficié d'un acte chirurgical (soit 12,5 % des cas) :

- Trois d'entre eux ont bénéficié d'une exérèse (soit 7,5 % des patients),
- Deux autres ont bénéficié d'une biopsie chirurgicale.

C-Radiothérapie :

1-Radiothérapie encéphalique in toto :

33 de nos malades ont bénéficié d'une radiothérapie encéphalique conventionnelle (soit 82,5% des cas) selon les protocoles suivants :

- 21 d'entre eux ont reçu 30 Grays, fractionnée sur 10 séances de 3 Grays (soit dans 63,7% des cas).
- 9 ont reçu 4 séances de 5 Grays (soit dans 27,2 % des cas).
- 3 restants ont reçu 2 séances de 6,5 Grays (soit dans 9,1% des cas).

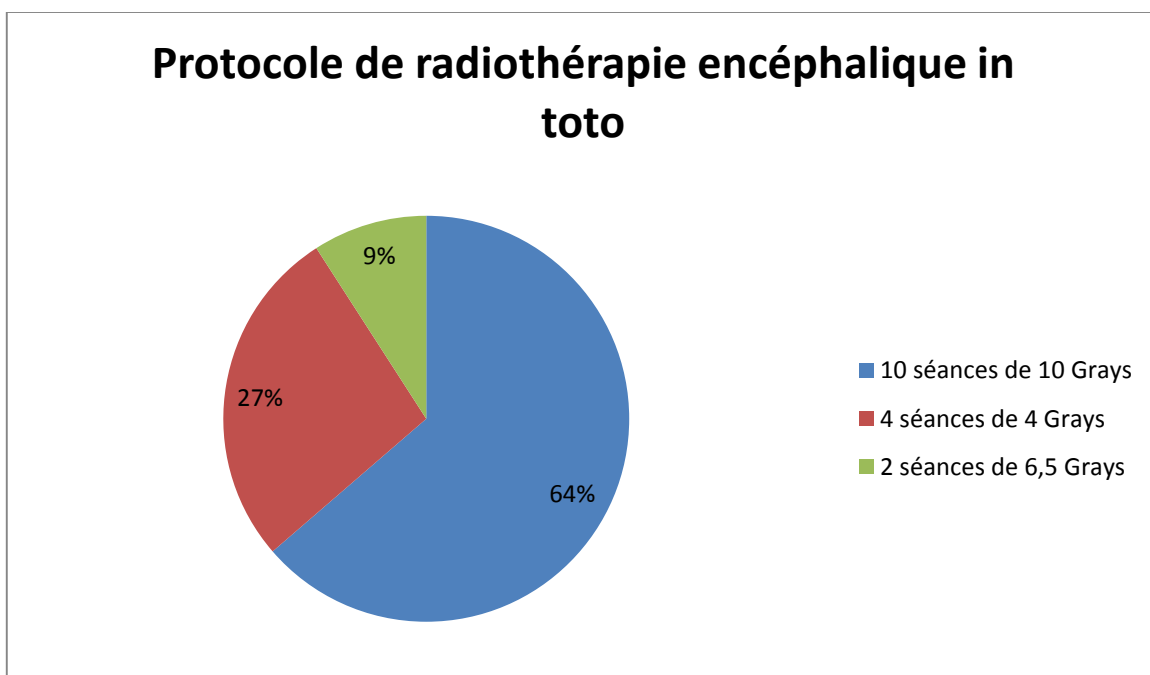


Figure 18: Répartition selon le protocole de radiothérapie encéphalique in toto reçu.

2-Radiothérapie stéréotaxique :

Un de nos patients a bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique selon le protocole de 10 Grays répartis sur 3 séances (soit 2,5% des cas).

D-Radiochirurgie :

Deux de nos patients ont bénéficié d'une radiochirurgie (soit 5% des cas), avec une dose de 18 Grays délivrée en une séance.

E-Chimiothérapie:

36 de nos malades ont reçu une chimiothérapie (soit 90 %). Le protocole le plus utilisé était doublet à base de platine (chez 18 de nos patients soit dans 45% des cas).

V-Evolution :

A-Contrôle des métastases cérébrales :

39 patients ont été évalués par une imagerie (TDM ou IRM).Un seul patient n'a pas bénéficié d'une évaluation radiologique cérébrale.

Le contrôle des métastases cérébrales chez ces 39 patients selon les critères de RECIST (Annexe III) était:

- ❖ Une réponse complète pour 4 patients (soit 10% des cas) :
 - 3 de ces patients avaient bénéficié d'une chirurgie suivie d'une radiothérapie.
 - 1 patient avait bénéficié d'une radiothérapie seule.
- ❖ Une réponse partielle pour 22 patients (soit 55% des cas).
- ❖ Une stabilisation pour 10 patients (soit 25% des cas).
- ❖ Une progression pour 3 patients (soit 7,5% des cas).

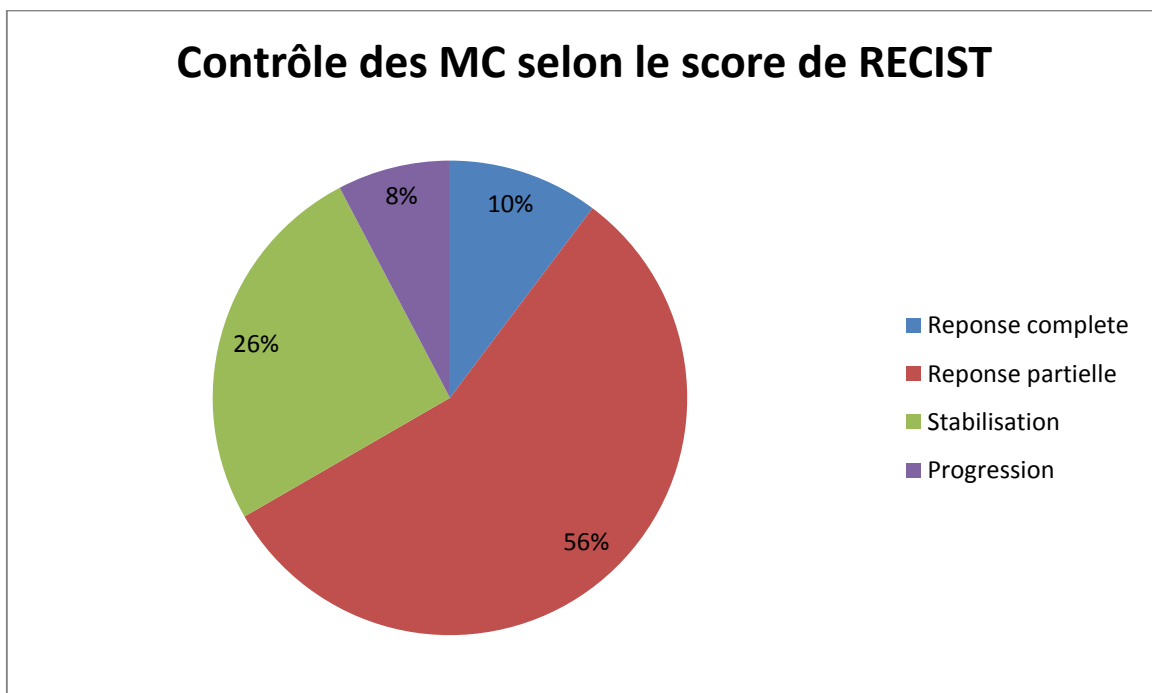


Figure 19:Le contrôle des metastases cerebrales selon le score de RECIST.

B-Résolution du syndrome d'HTIC :

On a observé une résolution chez tous les malades avec HTIC (31 patients).

C-Survie :

La survie de nos patients variait entre 1 et 19 mois, avec une médiane de 7,8 mois.

DISCUSSION

I. Etude épidémiologique

A. Incidence des métastases cérébrales:

Les métastases cérébrales représentent la variante la plus fréquente des tumeurs intracérébrales chez l'adulte.

Leur fréquence est difficile à évaluer, elle a connu une augmentation ces dernières années. Cela s'explique par plusieurs facteurs :

- l'augmentation de la fréquence des cancers associés au vieillissement de la population
- l'efficacité croissante des traitements (loco-régionaux et systémiques) qui améliorent la survie des patients,
- les progrès de l'imagerie liés essentiellement aux performances de l'IRM,
- enfin la programmation systématique d'un bilan qui permet de déceler une ou des MC de petites tailles, le plus souvent asymptomatiques [23].

Aux Etats Unis, la fréquence annuelle est estimée à environ 170.000 nouveaux cas .Elles surviennent environ chez 10 à 30 % des patients atteints d'un cancer [24].

Elles surviendraient dans 25 % des cas selon Takakura [25] dans une série autopsique japonaise de 3 359 patients porteurs d'une tumeur primitive solide. Posner [26] a revu une série autopsique américaine de 2 375 patients atteints de cancers, qui incluaient des lymphomes et des leucémies, et fait état d'une fréquence presque identique (24 %) ; les pourcentages varient entre 2 et 35 % dans les autres séries de la littérature.

Dans une série réalisée à Marrakech [27] (étude concernant 30 cas de métastases cérébrales colligées au service de neurochirurgie au CHU Mohammed VI Marrakech de janvier 2002 à décembre 2010) sur un total de 800 tumeurs cérébrales, 3,75% représentent des MC. Un chiffre de 11,22% est retrouvé dans la série de ZATOULI (étude faite au service de neurochirurgie CHU Ibn Rochd de Casablanca) [28].

B-Age :

La majorité des MC surviennent entre 40 et 60 ans, à l'exception des MC de mélanome, de sarcome et de tumeurs germinales qui affectent les sujets plus jeunes [30, 31, 32]. Les MC sont beaucoup plus rares après l'âge de 70 ans (moins de 5 % des MC) [33] ; ces résultats pourraient s'expliquer par un décès plus rapide des patients âgés (avant l'apparition ou la révélation de MC) et des autopsies moins fréquentes [34]

La série de ZATOULI [28] retrouve un âge moyen de 54 ans et 8 mois, avec des extrêmes allant de 37 ans à 68 ans.

Dans la série réalisée à Marrakech, l'âge variait entre 26 ans pour le plus jeune et 66 ans pour le plus âgé, avec un âge moyen de 51 ans et 06 mois. [27]

Pour NATAF [29], la moyenne d'âge était de 52 ans et 8 mois.

Dans une étude sur 195 patients atteints de métastases cérébrales (MIRCEA DSIMIONESCU, M.D. Neurosurgical Clinic), 74,5% des patients avaient un âge qui varie entre 40 et 60 ans ,les extrêmes âges ont été 18 et 80 ans [31].

Dans notre série, l'âge variait entre 31 et 77 ans, avec un âge moyen de 54ans et 3 mois.

C-Sexe :

Une étude rétrospective menée sur 72 patients avec des métastases cérébrales (Department of Radiotherapy, Institute of Postgraduate Medical Education and Research and SSKM Hospital, Kolkata from November 2010 to October 2012) n'a pas trouvé de prédominance de sexe [35].

Une prédominance du sexe masculin est notée dans la série réalisée à Marrakech, avec 83,3% et un sexe ratio de 5[28].

Dans notre série, on a noté une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,5.

II–Clinique :

A–Cancer primitif :

Toutes les tumeurs primitives peuvent être responsables de métastases cérébrales ; mais leur répartition varie essentiellement en fonction de deux paramètres : la fréquence du cancer primitif dans la population générale et sa faculté à donner des métastases dans le cerveau.

Chez l'adulte, environ deux tiers des cas sont secondaires à seulement trois cancers : le cancer du poumon, le cancer du sein et le mélanome malin [36–37–38]. La forte incidence des deux premiers explique qu'ils soient souvent à l'origine de métastases cérébrales ; en revanche, le mélanome malin est surreprésenté. Six à huit pour cent des métastases cérébrales n'ont pas de cancer primitif décelable [39–40].

Tableau2 : Origine des métastases cérébrales ; 4 374 patients provenant des neuf plus grandes séries autopsiques de la littérature (42,31,33,34–25).

Cancer primitif	Pourcentage
Poumon	30
Sein	23
Tube digestif	7
Rein	7
Mélanome	6
Autres	7
Inconnu	20

Dans notre série, nous avons noté une prédominance du cancer broncho-pulmonaire (47,5%), suivi du cancer du sein (soit 35%).Les autres cancers étaient : le cancer du col utérin ,le cancer colorectal, le cancer de la prostate,le cancer du rein et le cancer de l'endomètre.

B-Clinique :

Les symptômes et les signes cliniques dépendent de la localisation des métastases et n'ont rien de spécifique. Ils sont rarement le fait d'une destruction du parenchyme cérébral, mais résultent en règle de la compression et de l'œdème vasogénique important, qui entourent ces métastases.

Les MC asymptomatiques découvertes à l'autopsie représentent 25 à 33 % des cas dans la plupart des séries [41]. Des observations de MC asymptomatiques découvertes plus de 10 ans après le diagnostic de la tumeur primitive ont été rapportées.

1-Mode de début :

Les symptômes et les signes neurologiques peuvent se développer progressivement ou, au contraire, de façon aiguë.

La symptomatologie des MC débute brutalement dans la moitié des cas [42]. Le tableau initial peut se présenter sous la forme d'une crise d'épilepsie ou sous une forme pseudovasculaire.

Dans l'autre moitié des cas, le début se fait progressivement, avec un tableau dominé par l'HTIC, les signes déficitaires, l'altération des fonctions supérieures et les troubles de l'équilibre.

2-Présentation clinique :

❖ Crise d'épilepsie :

Une crise constitue le tableau initial dans 12 à 39 % des cas [42, 41, 31]. Typiquement, il s'agit de mouvements cloniques répétés d'un membre ou d'un segment de membre qui peuvent s'étendre selon une démarche jacksonienne et se généraliser secondairement. Un déficit postcritique régressif en quelques heures ou quelques jours est fréquent. Le déficit peut aussi rester permanent [42]. Les crises peuvent être généralisées ou parfois constituer un état de mal d'emblée.

Elles étaient constatées chez 15% de nos patients (soit 6 cas), et étaient de type généralisé.

❖ **Syndrome d'HTIC:**

Il constitue le symptôme le plus fréquent. Il est dominé par les céphalées qui restent le maître symptôme présent dans environ la moitié des cas. Elles traduisent l'atteinte des structures intracrâniennes sensibles à la douleur par déplacement de la dure-mère, des sinus veineux et la compression ou la traction des nerfs crâniens. Elles sont le plus souvent diffuses, sans valeur localisatrice. Les céphalées apparaissent fréquemment de manière isolée dans les MC multiples, les MC frontales et cérébelleuses. Elles surviennent typiquement au réveil, disparaissant rapidement au lever. Elles vont s'aggraver progressivement, devenir plus intenses, plus tenaces, avant de devenir permanentes et de s'associer à d'autres signes d'HTIC (nausées, vomissements, somnolence).

Dans notre série, le syndrome d'HTIC était présent dans 77,5% des cas.

❖ **Manifestations pseudovasculaires :**

Elles se rencontrent dans 15 % des MC et peuvent prendre plusieurs formes.

- Symptomatologie aiguë non régressive : ce tableau apparaît sous la forme d'une monoparésie ou d'une hémiplégie de survenue brutale avec conservation de la vigilance. Plus rarement, il s'accompagne d'une brève perte de connaissance ou se manifeste par un syndrome méningé ou un coma d'emblée. Ces manifestations doivent faire évoquer une hémorragie intratumorale. En l'absence d'hémorragie au scanner, la pathogénie de cette présentation reste obscure. Un mécanisme ischémique par compression artérielle n'a pas été prouvé. L'évolution se fait généralement vers une stabilisation transitoire précédant une nouvelle aggravation progressive. D'autres manifestations peuvent survenir de manières aiguës telles des troubles du langage, des

paresthésies, une hémianopsie latérale homonyme isolée ; quelques cas de mouvements choréoathétosiques ont été rapportés [42].

- Évolution en trois temps : après la survenue brutale de l'hémiplégie, le patient va récupérer progressivement suivant l'évolution habituelle d'un accident vasculaire cérébral régressif, avant de se détériorer à nouveau de façon subaiguë plusieurs jours ou semaines plus tard ; c'est l'évolution en trois temps décrite par Paillas [42].
- Épisodes déficitaires répétés : le tableau est caractérisé par la survenue brutale et répétée de déficits neurologiques rapidement régressifs à type de paresthésies d'un bras ou d'une jambe, de troubles du langage ou d'une hémiplégie évoquant des accidents ischémiques transitoires. Il ne s'agirait pas d'un processus embolique mais de crises d'épilepsie focales [25].

❖ **Déficits moteurs focaux :**

Ils sont présents initialement dans 18 à 40 % des cas et dans 67 % lors du diagnostic[42-43]. Il faut insister sur leur faible corrélation anatomoclinique. En effet, si la topographie du déficit permet de localiser la tumeur dans l'hémisphère controlatéral, le siège précis est difficile à situer en raison du retentissement que peut avoir la tumeur à distance sur d'autres régions cérébrales, notamment par le biais de l'œdème péritumoral.

Dans notre série, ils étaient présents dans 30% des cas.

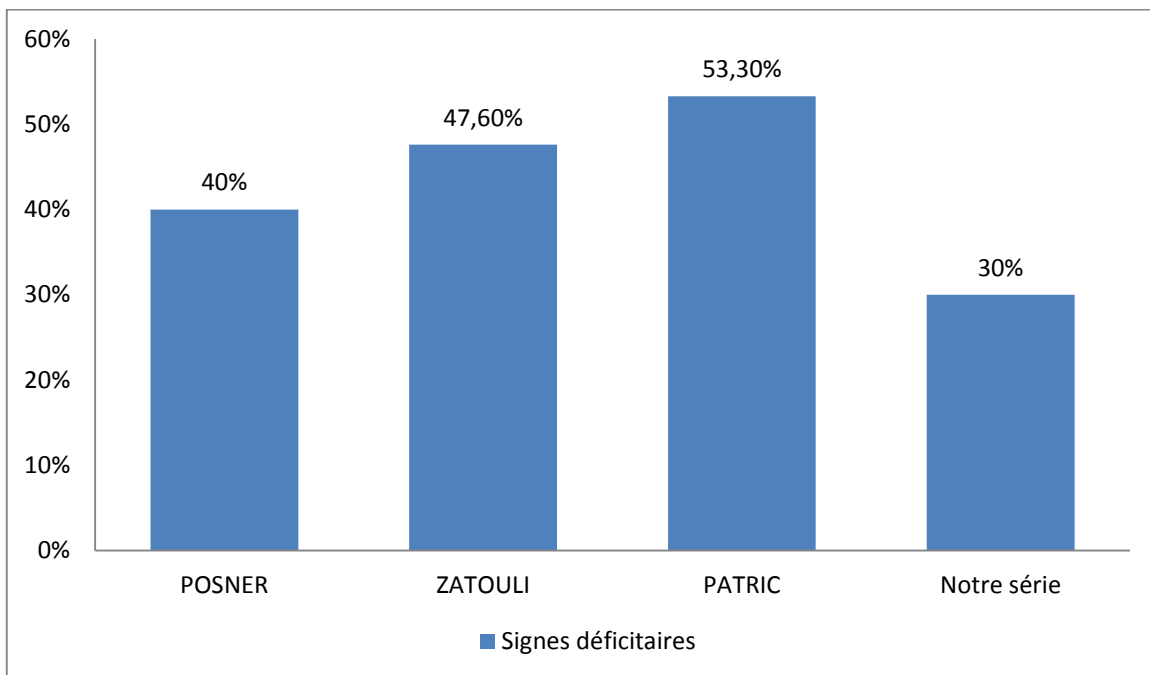


Figure20: Répartition selon la présence de signes déficitaires dans les différentes séries.

❖ **Altération des fonctions supérieures :**

Leur incidence varie considérablement selon les séries, de 9 à 52 % des cas [42]. Il peut s'agir de troubles isolés de la mémoire, d'une apraxie, d'une difficulté à s'habiller, à lire, à calculer alors que les autres fonctions intellectuelles semblent préservées. Un trouble du langage inaugural s'observe dans 1 à 10 % des cas [42-41-25].

❖ **Ataxie :**

Elle est retrouvée chez 20 % des patients [41]. Ce trouble peut être secondaire à une tumeur cérébelleuse ou du tronc cérébral, mais parfois une symptomatologie pseudo cérébelleuse peut être en rapport avec une volumineuse MC frontale, une hydrocéphalie et beaucoup plus rarement une lésion pariétale.

❖ **Syndrome cérébelleux :**

Un syndrome cérébelleux a été noté chez un seul patient dans notre série.

ZATOULI [28] retrouve un chiffre de 14,28%, et POSNER 20%[26].

❖ **Autres manifestations révélatrices:**

- Aphasie
- Mouvements choréiques

En pratique, les métastases cérébrales doivent être suspectées devant toute modification du statut neurologique et psychique chez un patient cancéreux et doivent conduire à la réalisation d'un examen radiologique, scanner ou IRM, au moindre doute.

Tableau 3 : présentation clinique initiale dans les différentes séries.

	Paillas[42]	Posner[41]	Takakura[44]	Notre série
Céphalées	44	53	57	77,5
Déficit moteur	18	40	39	30
Epilepsie	19	15	19	15
Aphasie	1	100	10	-
Ataxie	-	20	5	-
Troubles sensitifs	10	27	-	-

III-Examens paracliniques :

La TDM et l'IRM cérébrales permettent en pratique courante de révéler les MC chez des patients cancéreux. Elles apportent des informations précieuses concernant leur nombre, leur taille, leur aspect, et leur distribution. Ces examens constituent le moyen le plus objectif d'appréciation de l'évolution des MC traitées. Cependant, aucune image n'est spécifique et le diagnostic de certitude reste toujours un diagnostic histologique.

A-TDM cérébrale

Dans notre étude 100% des patients ont bénéficié d'une TDM cérébrale.

1-Nombre de lésion :

Le nombre des MC est très variable suivant les séries. Globalement, les MC uniques représenteraient environ 30 % des cas dans les études autopsiques[16-25-31-45].

Les études faites à l'aide du scanner par DELATTRE , ont trouvé après examen de 288 tomodensitométriques ,que les métastases cérébrales sont uniques dans 49% des cas, qu'il existe deux lésions dans 21%, et trois dans 13% (DELATTRE, 1988)[37]. Une étude plus récente portant sur 728 TDM a donné des résultats similaires (SWIFT, 1993)[46] :métastase cérébrale unique dans 44% des cas, 2 lésions dans 24%, 3 lésions dans 10%, 4 lésions dans 8%, 5- 10 lésions dans 10% des cas.

Dans notre série, les lésions étaient uniques dans 12% des cas, et multiples 88% des cas.

Tableau 4: Nombre de MC dans les différentes séries.

	DELATTRE(TDM)(%)	SWIFT(TDM) (%)	Notre série (%)
Métastase cérébrale unique	49	44	12
Métastases multiples	51	56	88

Cependant que ce soit pour les résultats autopsiques ou pour les résultats scanographiques, le nombre de lésions varie nettement en fonction du cancer primitif. Les cancers du rein, du petit bassin (utérus, prostate) et les cancers gastro-intestinaux donnent plus volontiers des métastases uniques, alors que les cancers du poumon et les mélanomes sont le plus souvent multiples. Ceci a été démontré par deux études : une scanographique menée par DELATTRE [37] et l'autre autopsique menée par TAKAKURA [25]. Ce dernier a noté que la moitié des patients de sa série ayant des MC de mélanome ont plus de cinq localisations.

Tableau 5 : -Fréquence des métastases cérébrales uniques par tumeurs primitives.

	Delattre(37) (TDM)(n=288) (%)	Takakura (25) autopsie (n=555) (%)
Poumon	46	28
Sein	56	31
Appareil digestif	69*	47
Rein		44
Mélanome	41	24
Total	49	32

* :cancers abdominaux et pelviens

2-Localisation :

Répartition sus- et sous-tentorielle :

La répartition des métastases cérébrales dans le cerveau dépend du débit sanguin dans chacun des compartiments : 80 % sont sus-tentorielles, 15 % sont cérébelleuses et 5 % sont situées dans le tronc cérébral [37]

Il faut cependant remarquer que les tumeurs rétropéritonéales et pelviennes (utérus, prostate, rectum) donnent plus souvent des métastases dans la fosse postérieure [37]

Dans notre série, la localisation sus-tentorielle était retrouvée dans 67,5% des cas, la sous-tentorielle dans 10% des cas, alors que dans 22,5% des cas les lésions étaient à la fois sus et sous-tentorielle.

Tableau 6 :Localisation des métastases cérébrales dans les différentes séries.

	DELATTRE[37]	PATRIC[27]	Notre série
Localisation sus-tentorielle	80	79,5	67,5
Localisation sous-tentorielle	20	20,9	10

Répartition dans l'encéphale :

Les MC peuvent s'implanter dans n'importe quelle partie du cerveau. La répartition des localisations semble généralement proportionnelle à l'afflux de sang reçu par chaque région cérébrale. Cependant, les métastases siègent préférentiellement dans les régions corticales à la jonction de la substance blanche et de la substance grise [37-47]. On les retrouve dans les régions distales artériolocapillaires des principales artères cérébrales et plus particulièrement de l'artère cérébrale moyenne qui reçoit le débit sanguin le plus important.

Les MC sont réparties de manière égale entre les deux hémisphères. Les lobes frontaux et pariétaux sont plus souvent concernés que les lobes temporaux et occipitaux. Une étude topographique retrouve une prédilection significative pour la région temporo-occipitale et les territoires de jonction des trois principales artères cérébrales[37-47] .

3-Taille :

Presque toutes les MC de diamètre supérieur à 5 mm sont visualisées sur la TDM. Mais l'IRM reste la méthode de choix pour la mise en évidence des lésions intracérébrales de la taille de 3-5 mm, et elle permet de visualiser une éventuelle atteinte méningée. Cependant les métastases cérébrales microscopiques ne peuvent se voir à la radiologie, raison pour laquelle l'IRM ne permet pas d'exclure formellement toute métastase cérébrale.

Dans notre série, l'analyse des lésions métastatiques a permis de noter une taille tumorale allant de 8 mm à 88 mm, avec une taille moyenne de 41 mm.

4-Densité :

Les métastases ont une densité identique ou légèrement inférieure à celle du parenchyme cérébral, et en l'absence de signes indirects (réaction œdémateuse, compression ventriculaire et des espaces sous-arachnoïdiens), ne sont habituellement pas visibles sur un scanner sans injection de produit de contraste. Elles sont hyperdenses lorsqu'elles sont le siège de phénomènes hémorragiques ou de calcifications et en cas de tumeurs hypercellulaires, à rapport nucléocytoplasmique élevé (cancer du poumon à petites cellules, lymphome, mélanome)[48].

5-La prise de contraste :

Le rehaussement après injection de produit de contraste est intense et divers aspects sont observés : prise de contraste punctiforme, nodulaire homogène ou en anneau en général irrégulier, en cas de métastases nécrosées. L'atteinte corticale pure est rare, les lésions sont alors de petite taille, sans œdème ou avec une très faible réaction œdémateuse et ne sont visibles qu'après injection.

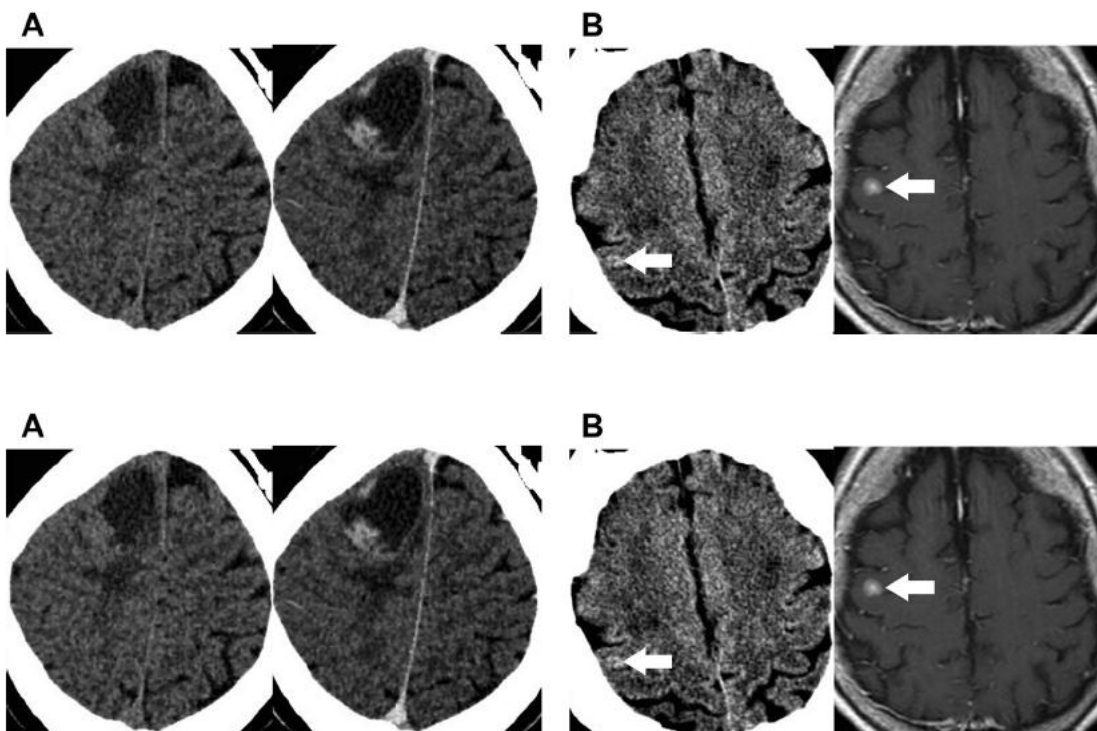


figure 21 :TDM cérébrale . (A) La plupart des métastases cérébrales sont hypodense ou isodense sans injection de produit de contraste (A a gauche).Après injection de produit de constraste, le tissu nodulaire solide dans la lésion prend le plus souvent le contraste (A a droite) .La composante périphérique hypodense sur le scanner représente l'œdème vasogénique alors qu'une hyposensite centrale représente du liquide kystique. (B)Occasionnellement, le cerveau peut apparaitre hyperdense sans injection de produit de contraste (B à gauche).Ultérieurement, l'IRM (B à droite) avec injection délimite facilement la même lésion. Cet exemple met en évidence la grande sensibilité de l'IRM dans la détection des métastases cérébrales.

B-IRM cérébrale

Comme l'indique le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale, il s'agit de la méthode de choix pour la détection des métastases cérébrales[49].

Sur les séquences pondérées en T1, le signal des métastases est en général identique ou légèrement inférieur à celui de la substance grise (figure 22). Un hyposignal s'observe en cas de nécrose intratumorale ou d'œdème périlésionnel ; un hypersignal traduit la présence d'hémorragie ou de mélanine (figure 23).

Sur les séquences en écho de spin T2 et FLAIR, les métastases sont typiquement hyper intenses par rapport à la substance grise. La séquence FLAIR est plus sensible que la séquence en écho de spin T2 pour la détection des petites localisations corticales, proches du LCS (figure 24); le signal en FLAIR est en général moins intense que celui de l'œdème péri lésionnel[50]. En cas de lésions multiples, l'aspect en T2 peut simuler les foyers d'hypersignal observés dans la substance blanche, en particulier chez les sujets âgés ; si aucun rehaussement n'est observé après injection de chélates de Gadolinium, la probabilité pour qu'il s'agisse de métastases est faible. Certaines métastases sont en hyposignal ou en isosignal ; il s'agit de lésions sécrétant de la mucine (adénocarcinome gastro-intestinal), de tumeurs à forte densité cellulaire (rapport nucléocytoplasmique élevé) ou de lésions hémorragiques.

L'IRM après injection de produit de contraste est la technique la plus sensible pour la détection des métastases intracrâniennes même de très petite taille (de l'ordre de 2 mm)[48].

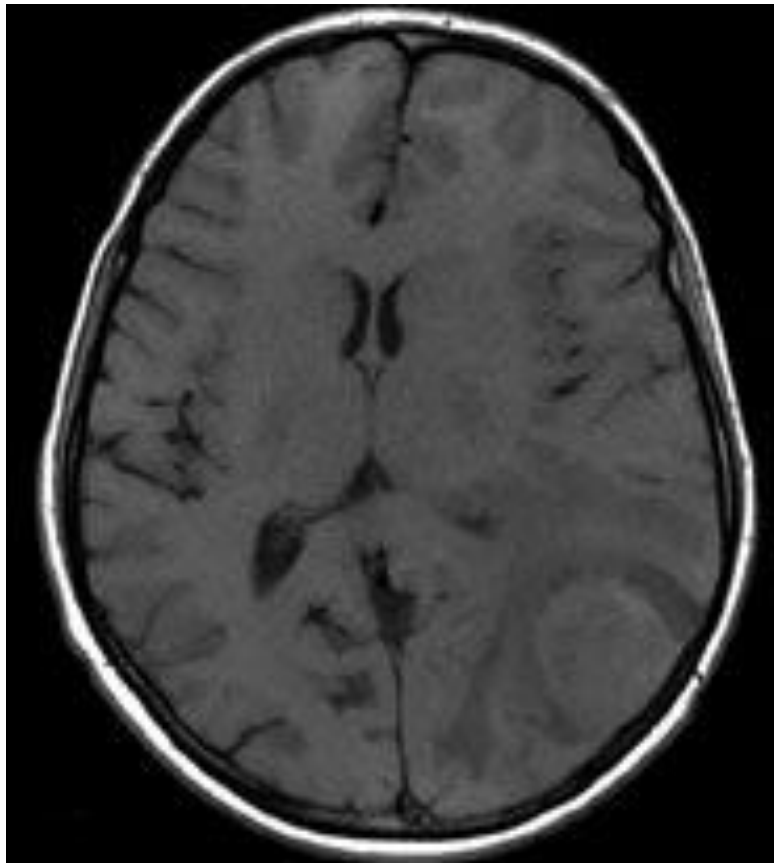
Des petites métastases qui ne s'accompagnent pas d'œdème, peuvent d'ailleurs être méconnues si aucune injection n'est effectuée. L'aspect des lésions est variable : rehaussement intense, nodulaire, en anneau ou mixte.

En séquence de diffusion, le signal de la portion tissulaire dépend du T2 et du coefficient apparent de diffusion (CAD) ; il est similaire à celui des autres tumeurs

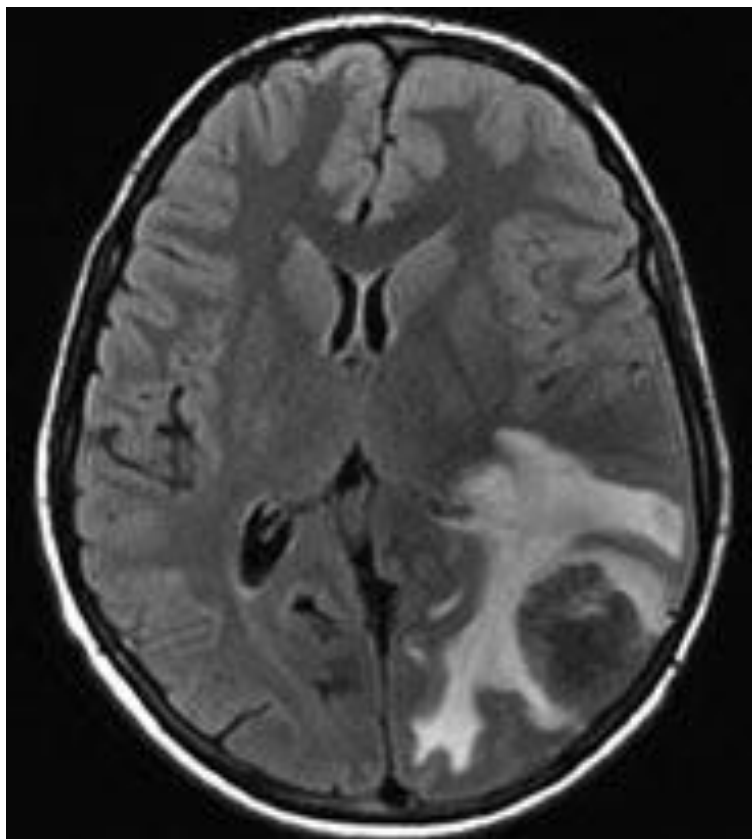
cérébrales et est probablement le reflet de la cellularité de la métastase[51–52](figure 25). Le signal de la portion nécrosée ou kystique est faible et le CAD augmenté. Ces caractéristiques sont utiles pour distinguer tumeurs nécrosées et abcès, mais ne sont pas formelles [52–53]

En imagerie de perfusion, un débit sanguin cérébral élevé est observé en cas de métastases très vascularisées entraînant une néo-angiogenèse (cf. cancers du rein, mélanome). Cette hyperperfusion prédomine très nettement au sein des zones de rehaussement maximal visibles sur l'IRM injectée. L'étude de la perfusion contribue au diagnostic différentiel entre métastase nécrotique et lésion gliale de haut grade qu'on ne peut différencier avec les techniques conventionnelles d'IRM. Le volume sanguin cérébral péri-tumoral semble significativement plus élevé dans les tumeurs gliales de haut grade que dans les métastases[53](figure 25).

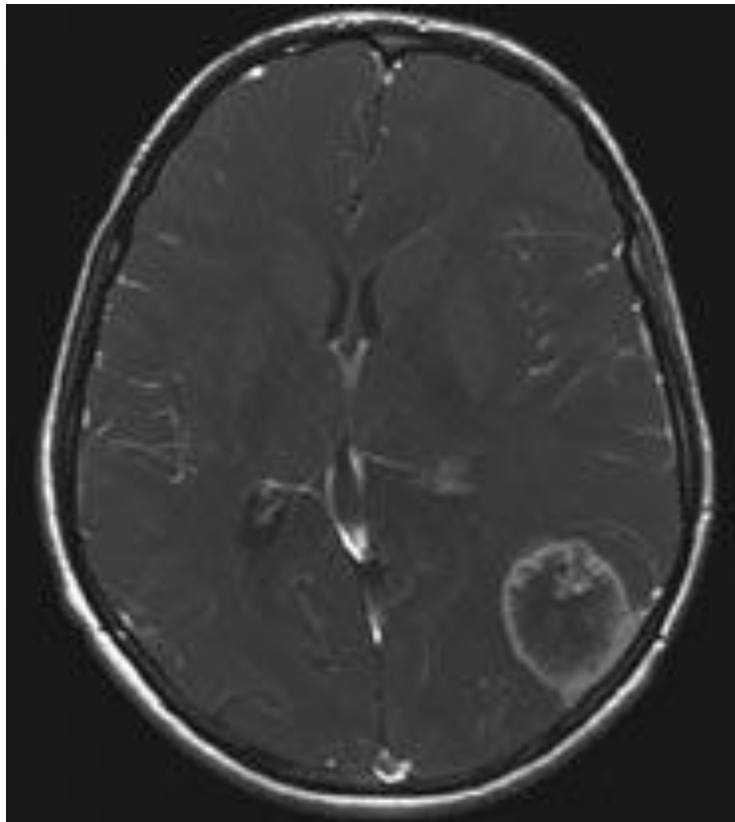
L'imagerie par résonance magnétique était réalisée chez 14 patients (soit 35% des cas), d'emblée chez 5 patients et pour complément chez 9 patients.



a- IRM, coupe axiale en séquence pondérée T1

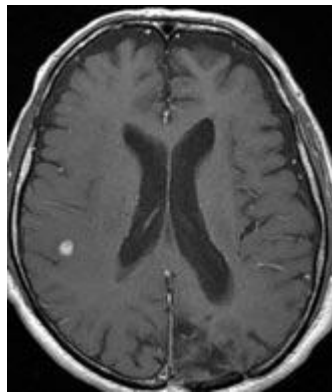


b-IRM, séquence FLAIR

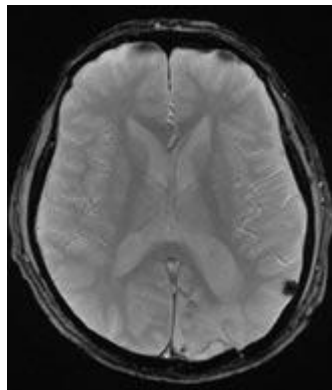


c -IRM, séquence T1 après injection de chélates de Gadolinium et transfert de magnétisation.

Figure 22 :Métastase d'un carcinome épidermoïde pulmonaire. Patient âgé de 61 ans, carcinome épidermoïde pulmonaire traité. Apparition de céphalées à 6 mois. Deux épisodes de crises convulsives. Sur la séquence pondérée en T1, la portion charnue de cette localisation secondaire paraît de signal identique à celui de la substance blanche. À sa périphérie, œdème péri-lésionnel apparaissant en hyposignal en T1. À noter, après injection de chélates de Gadolinium, un aspect d'épaississement méningé. Sur la séquence pondérée en T1, la portion charnue de cette localisation secondaire paraît de signal identique à celui de la substance blanche. À sa périphérie, œdème péri-lésionnel apparaissant en hyposignal en T1. À noter, après injection de chélates de Gadolinium, un aspect d'épaississement méningé. a IRM, coupe axiale en séquence pondérée T1. b IRM, séquence FLAIR. c IRM, séquence T1 après injection de chélates de Gadolinium et transfert de magnétisation.

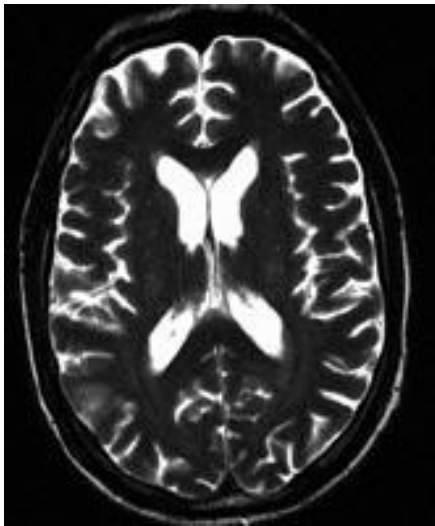


a- IRM, coupe axiale en séquence pondérée T1 après injection de chélates de Gadolinium

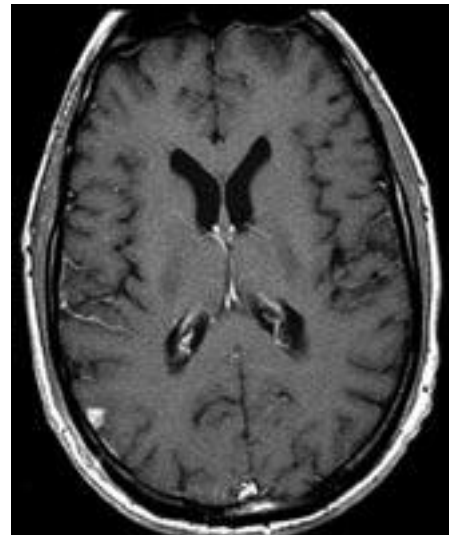


b. IRM, séquence pondérée en écho de gradient T2.

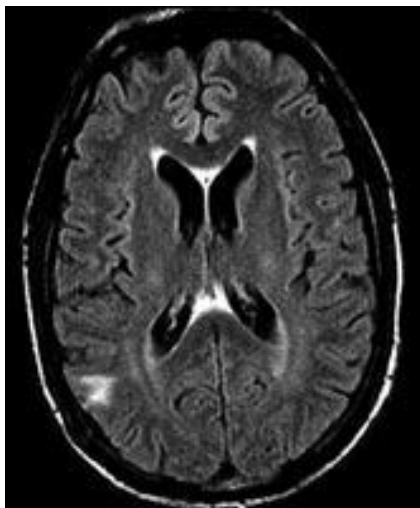
Figure 23 :Métastases d'un mélanome malin. Patient âgé de 39 ans, mélanome malin. Après injection de chélates de Gadolinium, présence d'une localisation secondaire d'apparence unique sur le plan de coupe proposé, de la partie postérieure et haute de l'insula droite. La séquence en écho de gradient T2 permet de mettre en évidence une seconde localisation, cortico-sous-corticale gauche, non visible après injection de chélates de Gadolinium, apparaissant en hyposignal profond, liée à l'importante charge mélanique de cette métastase.a IRM, coupe axiale en séquence pondérée T1 après injection de chélates de Gadolinium.b IRM, séquence pondérée en écho de gradient T2.



a- IRM, coupe axiale en séquence pondérée

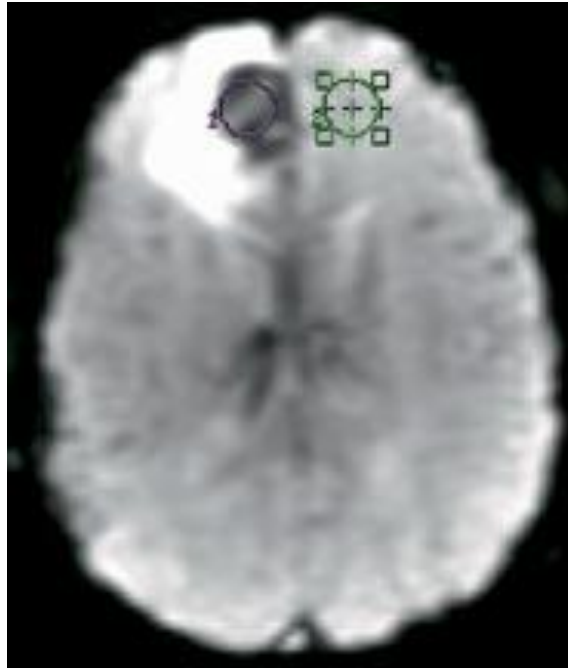


c- IRM, séquence T1 après injection de chélates de Gadolinium

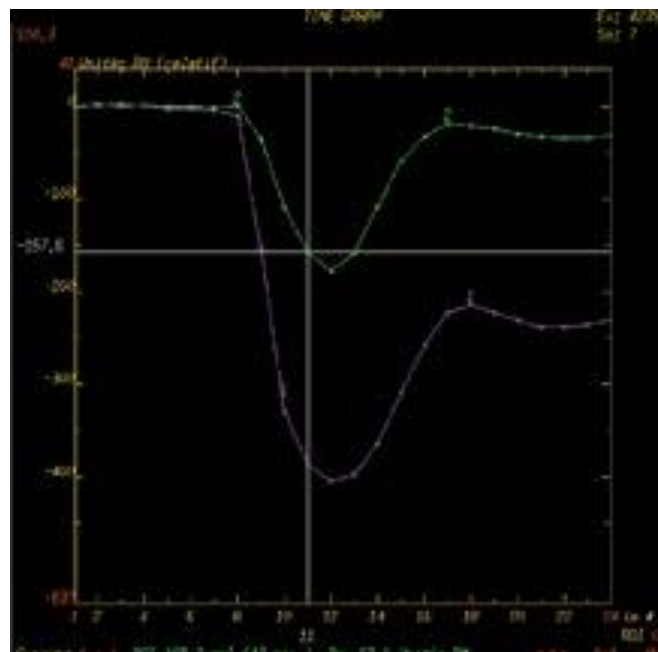


b- IRM, séquence FLAIR

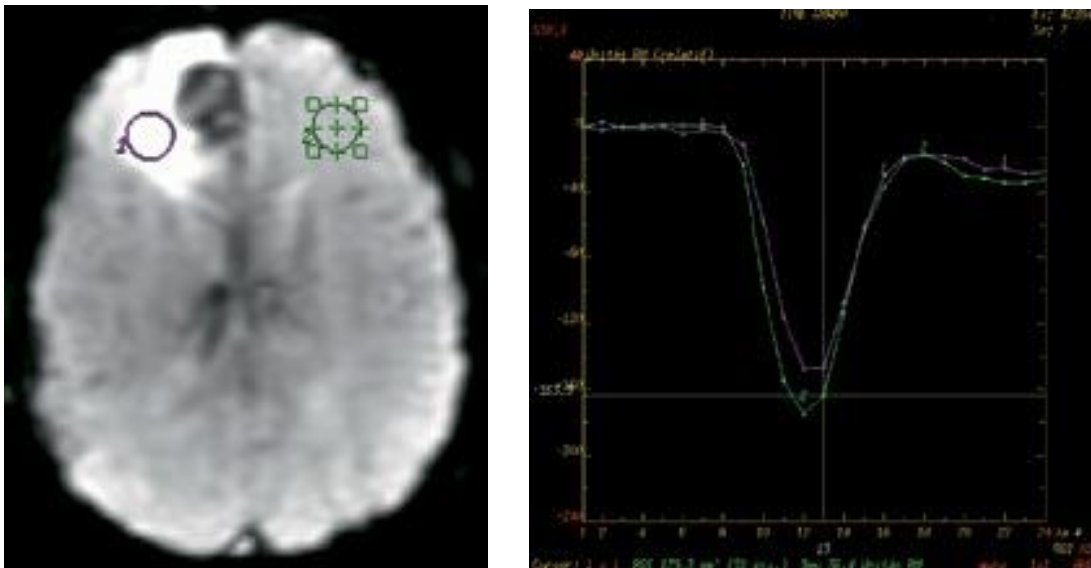
Figure 24 : Métastase cortico-sous-corticale d'un cancer du sein. Patiente âgée de 41 ans, cancer du sein. Sur la séquence pondérée en T2, il existe un hypersignal cortico-sous-cortical en regard du carrefour ventriculaire droit, à la limite de la visibilité, nettement mieux apprécié sur la séquence en FLAIR. L'annulation du signal du liquide sur la séquence FLAIR explique sa meilleure sensibilité pour la détection des lésions périphériques, corticales et péri-ventriculaires. Rehaussement de la métastase après injection de chélates de Gadolinium.a IRM, coupe axiale en séquence pondérée T2.b IRM, séquence FLAIR.c IRM, séquence T1 après injection de chélates de Gadolinium.



a- Séquence de perfusion après injection de chélates de Gadolinium



b- Le positionnement de la région d'intérêt au niveau de la portion tissulaire de la métastase et au niveau de la région contro-latérale saine, met en évidence une nette augmentation des paramètres de perfusion au sein de la lésion, témoignant de l'hypervascularisation.



c-d-En revanche, la mesure réalisée au niveau de l'hypersignal en périphérie de la portion tissulaire de la métastase ne met pas en évidence d'hyperperfusion. Cette particularité pourrait permettre de distinguer localisation secondaire et lésion gliale de haut grade, à la périphérie de laquelle peut exister une hyperperfusion

Figure 25 :IRM de perfusion.a Séquence de perfusion après injection de chélates de Gadolinium.**b** Le positionnement de la région d'intérêt au niveau de la portion tissulaire de la métastase et au niveau de la région contro-latérale saine, met en évidence une nette augmentation des paramètres de perfusion au sein de la lésion, témoignant de l'hypervascularisation.**c-d** En revanche, la mesure réalisée au niveau de l'hypersignal en périphérie de la portion tissulaire de la métastase ne met pas en évidence d'hyperperfusion. Cette particularité pourrait permettre de distinguer localisation secondaire et lésion gliale de haut grade, à la périphérie de laquelle peut exister une hyperperfusion.

C–Autres examens :

Les autres examens complémentaires sont rarement nécessaires au diagnostic. Lorsque le cancer est connu, l'aspect radiologique, IRM ou scanner, est en général suffisant dans le contexte clinique.

La situation est différente lorsque la métastase cérébrale précède la découverte du cancer. Dans ce cas, la probabilité de trouver une tumeur pulmonaire, primitive ou métastatique, est d'environ 60 % [54–39–55]. Par conséquent, les examens les plus rentables sont la radiographie pulmonaire complétée par le scanner thoracoabdominal. L'examen clinique, en particulier des seins et de la peau, permet d'orienter les autres examens. Les examens comme les fibroscopies digestives ou la mammographie systématiques sont moins utiles en l'absence d'orientation clinique. Si les explorations restent négatives, il faut envisager l'exérèse de la lésion cérébrale, si elle est accessible chirurgicalement, ou sa biopsie qui permettront d'avoir la confirmation du diagnostic de métastase et un élément d'orientation histologique [56].

D–Diagnostic différentiel en imagerie:

Du fait sa grande fréquence, le diagnostic de métastase est à évoquer de principe devant toute lésion prenant le contraste. En effet, la spécificité de l'imagerie reste relativement faible et l'histoire clinique peut être l'élément diagnostique le plus fiable.

1 – Devant une lésion unique :

- Un abcès présente un aspect similaire à celui d'une métastase : processus expansif prenant le contraste de façon annulaire et entouré d'une réaction œdémateuse. Les signes suivants sont utiles, mais non formels [48] pour distinguer les deux types de lésions : la paroi prenant le contraste est habituellement plus fine et régulière en cas d'abcès ; en T2, les parois de l'abcès sont relativement hypointenses ; l'abcès est habituellement en hypersignal sur la séquence de diffusion[57].
- Un granulome (tuberculose, sarcoïdose) peut se traduire par une prise de contraste nodulaire, à limites en général moins nettes que celles d'une métastase. Les calcifications sont plus habituelles, en particulier après une longue évolution .
- Un gliome malin (astrocytome anaplasique, glioblastome, oligodendrogliome de type B) a une forte tendance à infiltrer le parenchyme cérébral et sa topographie est habituellement plus profonde. De plus, la prise de contraste est plus arrondie et plus régulière en cas de métastases.
- Un hématome au stade subaigu se distingue d'une métastase hémorragique par les éléments suivants : aspect plus homogène, effet de masse et œdème moins importants, évolution différente du signal.
- Un cavernome a, du fait de sa composition, un signal mixte. Il ne présente pas de caractère expansif et n'est pas entouré d'œdème, sauf en cas de saignement récent.
- Une lésion démyélinisante s'observe chez des sujets plus jeunes et se distingue en imagerie d'une métastase par les signes suivants : topographie surtout périventriculaire ; aspect en « pelures d'oignon » sur la séquence pondérée en T2 ; prise de contraste en anneau incomplet [50].

2-Devant des lésions multiples :

En cas de métastases multiples, les caractéristiques précédemment décrites sont utiles au diagnostic différentiel avec des abcès à germes banals, des lésions parasitaires et des lésions démyélinisantes. La gliomatose cerebri, tumeur oligodendrogliale, se traduit par une plage en hyposignal en T1 et en hypersignal en T2, atteignant la substance blanche hémisphérique de façon diffuse, les noyaux gris centraux et le cortex. Une prise de contraste peut s'observer, mais elle n'a pas le caractère nodulaire retrouvé en cas de métastase.

IV-Examen histologique :

Après exérèse ou biopsie stéréotaxique, il est généralement nécessaire pour confirmer le diagnostic quand la tumeur primitive est inconnue.

Il est aussi nécessaire en cas d'incertitude sur la nature de la lésion cérébrale .En particulier quand le cancer primitif est contrôlé ou en rémission depuis plusieurs années, quand la lésion est unique ou s'il existe un contexte infectieux

Patchell [58] a biopsié 59 patients cancéreux présentant un aspect de MC unique à la TDM. Dans 11 % des cas, la biopsie n'a pas confirmé le diagnostic de MC. Dans trois cas, il s'agissait d'une pathologie infectieuse ou inflammatoire. Cairncross[59], en revoyant les autopsies de 138 patients qui avaient été irradiés pour des MC, a retrouvé un taux d'erreur de 35 %.

1- Aspect macroscopique

Les formes nodulaires :

Les métastases cérébrales sont le plus souvent des lésions nodulaires de contours relativement nets et arrondis et de taille variable (quelques millimètres à quelques centimètres) .Leur couleur est variable selon le primitif (par exemple, la présence de nodules pigmentés évoque en premier lieu des métastases de mélanome).

Les MC nodulaires sont typiquement de consistance compacte dans les cancers du sein, les cancers pelviens et les carcinomes épidermoïdes, alors qu'elles sont plutôt nécrotiques dans les cancers anaplasiques à petites cellules, et hémorragiques dans les mélanomes et les choriocarcinomes. Quand le contenu est gélatineux, mucoïde, elles évoquent une origine digestive.

Des MC abcédées sont rencontrées dans les cancers bronchopulmonaires surinfectés et peuvent poser des problèmes diagnostiques.

Les formes infiltrantes ont une consistance molle et granuleuse. Il est difficile d'en distinguer les limites. Elles proviennent fréquemment des cancers broncho-pulmonaires.

Les formes périventriculaires sont très rares. Elles se rencontrent surtout dans les cancers anaplasiques à petites cellules.

Les formes pseudoangiomateuses s'associent aux cancers bronchiques, aux cancers du sein, du rein, de la thyroïde et aux mélanomes.

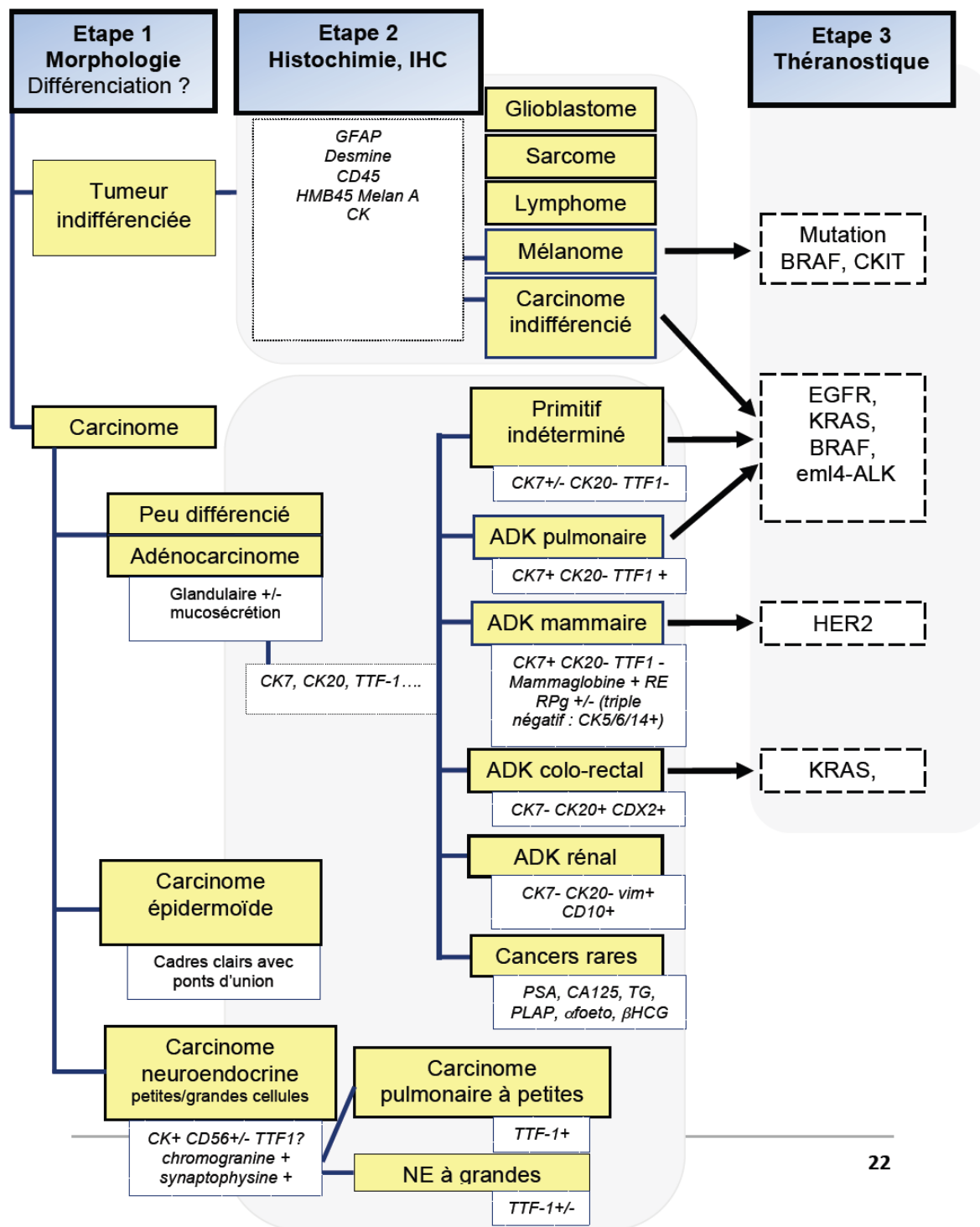
Les formes calcifiées ont été rapportées dans divers types de cancers sans spécificité particulière[60] : cancers abdominaux (gastriques, coliques, pancréatiques), pelviens (ovaires, col de l'utérus), du sein, bronchiques, sarcomes ostéogéniques [61-62-25-63].

Les métastases sont habituellement entourées par une réaction œdémateuse importante, dont la taille est parfois disproportionnée par rapport à celle de la tumeur.

2-Aspect microscopique :

La MC reproduit habituellement l'aspect histologique de la tumeur primitive. Cependant, elle peut être moins bien différenciée et il est impossible d'en deviner l'origine dans un cas sur trois[42].

Une prolifération vasculaire est observée en périphérie de la tumeur ; elle est en revanche moins dense au centre et dans les parties nécrosées. Des cellules tumorales peuvent être rarement retrouvées dans la lumière des vaisseaux, le plus souvent dans les veinules. On note une gliose réactionnelle en périphérie de la tumeur, avec une infiltration lymphocytaire et de macrophages autour des régions nécrotiques. Une réaction œdémateuse, dont l'importance n'est pas corrélée au volume tumoral, siège en périphérie, surtout dans la substance blanche.



22

Figure 26: Démarche diagnostic en présence d'une métastase cérébrale intégrant les données immunohistochimiques et la recherche de marqueurs théranostiques.

V-Traitement :

A-Traitement symptomatique :

1-Corticoïdes :

Les corticoïdes semblent agir principalement en diminuant l'œdème vasogénique cérébral et n'ont pas d'effet oncolytique propre dans les tumeurs solides[64].

Leur effet est en général rapide (moins de 48 heures)[65]. Ils ont un effet salvateur en cas de métastases menaçantes par leur volume et par le risque d'engagement cérébral, laissant le temps de débiter ensuite les traitements antitumoraux spécifiques.

Si leur effet est souvent spectaculaire avec une amélioration clinique dans plus de 70 % des cas, il n'est malheureusement que transitoire et de l'ordre de quelques semaines.

Les plus utilisés sont la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone, les deux derniers pouvant s'administrer par voie orale ou injectable.

Dans la majorité des cas, le traitement sera débuté par voie orale, en une prise matinale. En l'absence d'effet ou en cas de situation menaçante, de fortes doses en bolus intraveineux peuvent être utilisées pendant quelques jours.

La dose employée en pratique courante est de 16 mg/j de dexaméthasone (ou 80 mg par jour de méthylprednisolone). Cependant, une étude récente randomisée suggère qu'une dose quatre fois moindre (4 mg/j de dexaméthasone ou 20 mg de méthylprednisolone) aurait la même efficacité.

Le traitement corticoïde doit être maintenu jusqu'au début de la chirurgie ou de l'irradiation où il a une action préventive sur la majoration de l'œdème en début de radiothérapie.

Une fois le contrôle tumoral obtenu, la diminution progressive des doses est en général possible, jusqu'à l'arrêt [64].

En raison de leurs effets secondaires à long terme (myopathie, diabète, hypercatabolisme), la corticothérapie doit être progressivement diminuée en fonction de l'amélioration clinique après la radiothérapie et la chirurgie.

En pratique, la corticothérapie sera associée à un régime peu salé, une supplémentation en potassium, calcium et vitamine D. En fonction des antécédents, un protecteur gastrique pourra être prescrit. Une surveillance de la glycémie, de la kaliémie, de la tension artérielle, des complications infectieuses (candidoses, pneumocystoses).

Dans notre série, tous les malades ont bénéficié d'un traitement médical à base de corticoïdes .

2-Antiépiléptiques :

Les crises d'épilepsie sont un problème fréquent puisqu'elles concernent 10-20 % des patients au moment du diagnostic et 10-20 % supplémentaires pendant l'évolution [66-67].

Les antiépiléptiques doivent être prescrits systématiquement chez les patients qui ont présenté une ou des crises d'épilepsie de manière inaugurale ou au cours de l'évolution de la maladie et être maintenu pendant une longue période d'au moins un an avant d'envisager l'arrêt.

La recommandation actuelle est de ne traiter par antiépiléptique que les patients ayant fait une crise [70].

Une étude prospective et randomisée n'a pas démontré l'intérêt d'un antiépileptique en prévention primaire, c'est-à-dire en l'absence de crise [68-69]. Toutefois, certaines exceptions sont possibles. Les métastases corticales des mélanomes malins, les métastases méningées associées, les métastases en zone hautement épileptogène comme le cortex moteur et enfin les métastases qui risquent de précipiter un engagement cérébral peuvent faire l'objet d'un traitement préventif de première intention [71-55].

En pratique, il faut privilégier une monothérapie. Il n'y a pas de supériorité démontrée d'un antiépileptique par rapport à un autre.

Le choix du traitement initial tiendra compte de son profil d'efficacité et de tolérance. En effet, certains antiépileptiques comme le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine sont fortement inducteurs enzymatiques et peuvent interagir avec les autres médicaments prescrits, notamment avec la chimiothérapie, qui risque d'être moins efficace.

Les médicaments habituellement les plus utilisés en première intention sont le valproate de sodium, l'oxcarbamazépine, la gabapentine. Les autres antiépileptiques plus récents tels que la lamotrigine, le topiramate et le vetiracetam, peuvent se révéler utiles pour contrôler des épilepsies partielles résistantes au traitement de première ligne.

La prescription d'antiépileptiques expose à des effets indésirables, en particulier des rashes cutanés pouvant aller jusqu'à un érythème multiforme ou un syndrome de Stevens-Johnson pour la phénytoïne et la carbamazépine en association avec la radiothérapie [37-72].

Dans notre série, le traitement antiépileptique a été instauré chez 15% des patients, ayant tous présenté des crises épileptiques au cours de l'évolution de leur maladie.

3-Anticoagulants :

Le risque de thrombose veineuse est augmenté chez les patients cancéreux et particulièrement chez ceux qui ont des métastases cérébrales puisqu'il est estimé à 20 % [73].

A l'inverse, le risque d'hémorragie intracérébrale ne semble pas plus élevé sous anticoagulants, à condition de ne pas exposer le patient à un surdosage [74].

En cas de métastases spontanément hémorragiques chez un patient présentant une thrombose veineuse des membres inférieurs, il est possible de recourir à la pose d'un filtre cave, même si ce dernier est associé à des complications dans 60 % des cas [75].

En pratique, la recommandation actuelle est de traiter les thromboses veineuses profondes par des anticoagulants pour les patients ayant des métastases à faible risque hémorragique et de discuter le filtre cave ou les anticoagulants sous stricte surveillance pour les métastases à fort risque hémorragique, comme le mélanome malin ou le cancer du rein.

B-Traitement spécifique :

Les choix de traitement peuvent s'appuyer sur les facteurs [76]:

- liés au patient: âge, index de Karnofsky (IK), état neurologique, comorbidités
- liés à la maladie neurologique: nombre de métastases cérébrales, topographie de la tumeur (zones dites fonctionnelles ou non, localisations superficielles ou profondes, fosse cérébrale postérieure), aspect en imagerie de la tumeur (lésion kystique, nécrose, œdème), taille (plus ou moins de 3 cm), délai entre la survenue de 2 événements tumoraux neurologiques

- liés à la maladie extracérébrale: maladie extracérébrale contrôlée ou évolutive
- liés au cancer: type et sous-type moléculaire, traitements déjà reçus par le patient
- souhait du patient

1-Chirurgie :

L'impact significativement bénéfique de la chirurgie en terme de survie globale a été parfaitement démontré en 1990 [58] puis en 1993 [77] pour les métastases cérébrales uniques. Une troisième étude ne retrouvait pas d'impact significatif de la chirurgie sur la survie globale [79]. Cependant dans cette étude, aucun patient n'avait bénéficié d'une IRM cérébrale rendant discutable le caractère unique de la métastase cérébrale et par ailleurs seulement 21% vs plus de 60% [58-77] des patients avaient une maladie extra-encéphalique contrôlée. Ainsi, il est important de noter que la méthodologie employée dans cette étude est moins rigoureuse que celle utilisée pour les deux précédentes.

Au début des années 2000, l'engouement pour la radiochirurgie va faire nettement diminuer les indications chirurgicales.

Il n'existe aucune étude solide randomisée de niveau de preuve de type 1 comparant la chirurgie à la radiochirurgie [78].

Indications de la chirurgie :

Typiquement, la résection chirurgicale est indiquée dans les situations où le patient a 1 à 3 métastases cérébrales, un âge < 70 ans, un bon état général (indice de Karnofsky \geq 60), un cancer primitif contrôlé ou contrôlable, et éventuellement l'expression d'un marqueur moléculaire potentiellement cible d'une thérapie ciblée (EGFR, ALK, BRAF, HER2) [80-81-82]. Moins de 20 % des patients porteurs de MC sont ainsi éligibles avec ces critères pour une exérèse chirurgicale.

Pour des lésions dont la situation nécessiterait de sacrifier, lors de l'accès chirurgical, une connectivité essentielle au fonctionnement cérébral[83], la chirurgie doit être refusée, afin de préserver la qualité de vie du patient. Cependant, les progrès de la neurochirurgie des tumeurs cérébrales en zones fonctionnelles permettent à ce jour d'envisager la résection de certaines métastases cérébrales situées en zones éloquentes [84].

Traitement adjuvant a la chirurgie :

Malgré l'amélioration des techniques et des modalités de résection, la chirurgie seule est associée à un taux de rechute locale important [85–86].

La réalisation d'une IET adjuvante après un traitement local permet une amélioration significative du contrôle local et du contrôle intra-crânien mais est associée à une détérioration cognitive et de la qualité de vie sans gain en termes de survie globale [86–87,88]. Dans le but d'éviter cette toxicité neurocognitive de la IET, la radiochirurgie stéréotaxique du lit opératoire s'est progressivement substituée à cet ancien « standard » sans pour autant être basée sur un niveau d'évidence fort [89]. Ainsi, la stratégie thérapeutique adjuvante optimale au décours de l'exérèse chirurgicale d'une métastase cérébrale n'était, jusqu'à récemment, pas encore clairement établie. Récemment, deux études prospectives randomisées ont été conduites dans le but d'évaluer l'impact de la stratégie adjuvante après chirurgie chez les patients atteints d'une maladie oligo-métastatique cérébrale. La première étude évaluait l'impact d'une radiochirurgie stéréotaxique adjuvante après chirurgie vs observation sur une série de 128 patients. Les résultats ont montré que la réalisation d'une radiochirurgie stéréotaxique après chirurgie d'une métastase cérébrale était associée à un meilleur contrôle local que le suivi sans irradiation, sans avoir cependant d'impact sur la survie globale [90].

Une autre étude comparant la radiochirurgie stéréotaxique et l'IET après chirurgie sur une série de 194 patients ne retrouvait pas d'impact de l'une ou l'autre des stratégies sur la survie globale mais un déclin cognitif significativement supérieur dans le bras IET. En effet, le délai médian de survenue d'une détérioration cognitive était de 3.7 mois dans le groupe chirurgie plus radiochirurgie stéréotaxique (98 patients) et de 3.1 mois dans le groupe chirurgie plus IET (96 patients). Enfin, le contrôle local était meilleur dans le bras IET (80.4%) comparé au bras radiochirurgie stéréotaxique (87.1%) [91].

Autres indications de la chirurgie :

La chirurgie peut être utilisée dans d'autres situations dans un but de maintenir la qualité de vie du patient et de lui donner la possibilité de recevoir d'autres lignes de traitement. L'indication opératoire pourra donc porter soit sur une lésion dont l'effet de masse entraîne un déficit, que l'on espère pouvoir améliorer par la chirurgie, soit sur une lésion menaçante pour le pronostic vital, soit sur une lésion même de petit volume mais à proximité d'une zone fonctionnelle et qui est à risque de devenir rapidement symptomatique (par exemple fosse postérieure), soit sur une localisation de volume ou de structure faisant craindre une action limitée des autres traitements disponibles et utilisés seuls notamment le cas particulier d'un CBPC, où les indications de chirurgie doivent être discutées au cas par cas compte tenu de la radio et chimiosensibilité de ce sous type tumoral. Dans ce cas, un dialogue constant et une coordination parfaite sont nécessaires entre les équipes médicales impliquées.

Technique opératoire :

L'utilisation d'outils de repérages tridimensionnels (neuronavigation, échographie...) est recommandée[80–92]. Il faut insister sur la nécessité, dans la mesure du possible, de pratiquer une exérèse en bloc (en particulier, pour les lésions

de moins de 10 cc, soit moins de 2,7 cm de diamètre), sans utilisation du cavitron, afin de limiter les risques de récurrences locales et lepto-méningées[93-94] .

Évaluation postopératoire :

Il est recommandé d'évaluer la qualité de l'exérèse chirurgicale par la réalisation d'une IRM dans les 48 heures postopératoires (maximum 72h) afin de s'assurer du caractère macroscopiquement complet de l'exérèse ,ou à défaut ou en cas d'inaccessibilité à l'IRM dans ce délai de 48 heures, un scanner cérébral sans et avec injection [80-92].

2-Radiothérapie :

a-Radiothérapie conventionnelle :

La radiothérapie est la base du traitement des métastases cérébrales multiples [95–96].

Elle reste souvent le seul recours thérapeutique en cas de MC unique quand l'extension systémique du cancer ou le siège de la lésion contre-indique la chirurgie.

Son rôle est essentiellement palliatif. Elle peut néanmoins parfois être curative. Cairncross[59] rapporte 3 % de stérilisation complète après avoir revu les examens neuropathologiques post mortem d'une série de 187 patients traités pour MC par radiothérapie.

Le champ d'irradiation englobe généralement l'ensemble de l'encéphale même dans le cas d'une MC apparemment unique, afin de détruire d'éventuelles autres localisations métastatiques microscopiques non détectables au scanner ou à l'IRM.

La réponse doit s'apprécier environ 6 à 8 semaines après le début du traitement. Les réponses au traitement varient en fonction de la nature histologique des tumeurs traitées [97, 98]. Les MC des tumeurs germinales et à un moindre degré les MC de cancers pulmonaires anaplasiques à petites cellules et du cancer du sein sont les plus radiosensibles alors que les MC de mélanome, de cancer du côlon ou du rein sont considérées comme particulièrement radiorésistantes. La taille de la tumeur semble également influencer la réponse.

Globalement, entre 60 et 80 % des patients s'améliorent cliniquement et une réponse radiologique est observée dans 50 % des cas après la radiothérapie conventionnelle.

Cependant, la durée de l'amélioration n'est en moyenne que de 3 mois et la MS se situe entre 3 et 6 mois. Seuls 10 à 20 % des malades sont encore vivants à 1 an. Mais la MS n'est pas un bon indice d'évaluation du traitement en raison de la

fréquence des décès de cause systémique. Les décès directement attribuables aux MC ou mixtes (neurologiques et systémiques) représenteraient un tiers des cas[97–99].

Plusieurs schémas d'administration ont été proposés et ont pratiquement tous la même efficacité en terme de taux de réponse [96–100–101].

Le plus utilisé est le protocole totalisant 30 Gy délivrées en dix séances sur 12 jours qui semble un bon compromis entre la simplicité de mise en œuvre et la faible toxicité à la phase aigue.

L'irradiation encéphalique totale est un traitement simple à mettre en œuvre, largement disponible et, en général, bien toléré à la phase aigue avec l'adjonction de corticoïdes. Le problème majeur de ce traitement est sa toxicité retardée pour le système nerveux central. Cette toxicité se manifeste dans les cas les plus graves par une démence globale accompagnée en imagerie par une leucopathie diffuse [102–24].

Les facteurs prédisposant à cette démence postradique sont l'âge supérieur à 60 ans, l'existence de facteurs de risque vasculaires, une chimiothérapie concomitante, et une dose de rayonnement par fraction élevée. C'est pourquoi il est recommandé pour les patients ayant une espérance de vie supérieure à un an d'étaler la dose en préférant un schéma délivrant 40 Gy en 20 séances et quatre semaines, ce qui correspond à un fractionnement plus faible de 2 Gy par séance.

Dans les autres cas, l'irradiation encéphalique totale de livrant 30 Gy en dix séances reste le traitement de choix pour le contrôle symptomatique des métastases cérébrales multiples chez des patients ayant un cancer évolué et une espérance de vie inférieure à un an.

Lorsqu'il existe un œdème important ou de volumineuses lésions, il y a un risque d'aggravation clinique transitoire en début de radiothérapie. Cette situation peut nécessiter de fortes doses de corticoïdes et une surveillance hospitalière à la mise en route du traitement.

Dans notre série, 33 de malades ont bénéficié d'une radiothérapie encéphalique conventionnelle (soit 82,5% des cas) selon les protocoles suivants :

- 63,7% ont reçu 30 Grays, fractionnée sur 10 séances de 3 Grays.
- 27,2% ont reçu 4 séances de 4 Grays.
- 9,1% ont reçu 2 séances de 6,5 Grays.

b- Radiothérapie en conditions stéréotaxiques :

Définition :

Il s'agit d'une technique d'irradiation de haute précision (précision minimale : 1 mm) avec utilisation de multifaisceaux permettant 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.

Les MC sont de bonnes candidates dans la mesure où ces tumeurs sont souvent bien circonscrites et de petite taille.

Fractionnement :

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être délivrée :

- en une séance unique, définissant ainsi la radiothérapie non fractionnée en conditions stéréotaxiques usuellement « radiochirurgie »;
- en plusieurs fractions (trois à cinq le plus souvent, pouvant aller jusqu'à dix), définissant ainsi la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques.

Principales indications de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques :[103]

- Radiothérapie en conditions stéréotaxiques exclusive, sans chirurgie ni irradiation de l'encéphale in toto planifiées :

Il s'agit en général d'un patient atteint de métastases cérébrales peu ou pas symptomatiques, de nombre limité à quatre ou cinq au plus et dont la taille ne dépasse pas 3 cm, avec un statut métastatique extracrânien contrôlé. L'objectif est de privilégier qualité de vie et statut neurocognitif en repoussant au maximum l'irradiation encéphalique totale, ceci sans compromettre la survie globale. Le suivi doit cependant être très strict, examen clinique et IRM à programmer systématiquement tous les trois mois, au moins la première année.

- Radiothérapie en conditions stéréotaxiques de principe et après chirurgie macroscopiquement complète (basé sur l'IRM à 48 h)

Le plus souvent, il s'agissait d'une métastase cérébrale de taille de plus de 3 cm, kystique ou avec œdème périlésionnel majeur, très symptomatique et/ou menaçante sur le plan fonctionnel. Le statut extracrânien n'est pas au premier plan, l'objectif est d'améliorer le contrôle local intracrânien et la qualité de la survie.

- Radiothérapie en conditions stéréotaxiques en combinaison avec une irradiation encéphalique totale, en particulier jusqu'à deux, voire trois métastases cérébrales

Si l'on favorise l'option « maximale » en termes d'efficacité (au prix d'une toxicité neurocognitive potentielle connue), l'objectif peut être ici un gain modeste en survie globale, par rapport à une irradiation encéphalique totale seule. Ceci semble particulièrement vérifié pour les patients atteints de métastase cérébrale de cancer bronchique non à petites cellules et dont le score Graded Prognostic Assessment Diagnosis-Specific (GPA-DS) est supérieur à 3 (même avec deux ou trois métastases cérébrales).

3- La radiochirurgie :

La radiochirurgie s'effectue sur deux types d'appareil :

- Le gamma knife qui est alimenté par des sources multiples de cobalt-60.
- La seconde technique de radiochirurgie est la « radiothérapie pendulaire par minifaisceaux de rayons X de haute énergie en condition stéréotaxique ». Cette technique a l'avantage par rapport au Gamma Knife d'utiliser un accélérateur linéaire, de coût plus faible et de plus utilisable pour les techniques courantes de radiothérapie.

On aboutit à une irradiation avec un gradient très important, homogène au sein du volume cible, alors que la dose distribuée à l'extérieur de celui-ci est négligeable. Le traitement se délivre en une seule fraction de 10 à 30 Gy en moyenne.

Le contrôle local est obtenu dans plus de 75 % des cas [104-55-105].

La conséquence de la forte dose de rayons délivrés en une fois est de provoquer une radionécrose « thérapeutique », cliniquement symptomatique chez moins de 10% des patients [106- 104-107]. L'incidence varie de 2 à 22% pour les radionécroses radiologiques et 1 à 14% pour celles qui sont asymptomatiques [108-109-110]. Elle apparaît classiquement 6 à 12 mois après la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Elle peut se traduire par une prise de contraste et un œdème persistant pendant plusieurs semaines à plusieurs mois. Elle peut être difficile à distinguer de la récurrence locale et son traitement repose sur les corticoïdes.

Tenant compte des observations de complications neurologiques secondaires au traitement par radiochirurgie, plusieurs auteurs ont, pour éviter ces complications, délivré la dose unique élevée en un petit nombre de fractions et observé une amélioration de la tolérance et des résultats locaux. Ainsi est née une irradiation stéréotaxique à dose élevée mais fractionnée appelée « radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée »

radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée :

M. Schlienger et al. [111] ont réalisé une étude dans le but de rechercher dans la littérature des arguments permettant de guider le choix entre radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée dans le traitement des métastases cérébrales. Les résultats globaux de la radiochirurgie et de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée paraissent comparables, en particulier en termes de toxicité grave. Les métastases cérébrales de petit et moyen volumes peuvent être traitées avec l'une ou l'autre des deux techniques. Dans les séries de la littérature, les résultats de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée pour les formes volumineuses n'ont pas été individualisés, ce qui nécessite la poursuite d'études prospectives dans ce domaine, avec des critères techniques, volumétriques et dosimétriques rigoureux.

Dans notre série, 5% de nos patients ont bénéficié de radiochirurgie avec une dose de 18 Grays délivrée en une séance.

4-Curiethérapie :

Elle consiste à implanter, après un repérage stéréotaxique et une dosimétrie prévisionnelle, une ou plusieurs sources radioactives (habituellement des grains d'iode 125 ou des fils d'iridium 192) dans la tumeur par l'intermédiaire de cathéters.

Leur mise en place se fait par voie externe sous anesthésie locale et contrôle scanographique.

Les sources radioactives sont retirées une fois que la dose souhaitée a été délivrée (généralement après 4 à 6 jours durant lesquels le patient doit rester hospitalisé).

Les doses utilisées varient de 30 à 120 Gy avec un débit de dose voisin de 10 Gy par jour [112-113] .

Cette technique permet de délivrer électivement au site tumoral une irradiation à forte dose en respectant le reste de l'encéphale.

Elle peut s'associer à une radiothérapie externe conventionnelle et créer ainsi un surdosage local (boost)[114].

Le principal effet secondaire est la survenue d'une radionécrose focale, source d'un œdème cérébral qui nécessite malgré la corticothérapie une résection dans près d'un cas sur deux.

La curiethérapie reste d'utilisation marginale dans les MC car elle se limite en principe aux MC uniques, supratentorielles, chirurgicalement accessibles (superficielles), de taille inférieure à 6 cm.

Les meilleurs résultats ont été rapportés par Ostertag [115], qui a traité 93 patients en utilisant de l'iode 125 (60 Gy). La médiane de survie fut respectivement de 17 mois dans le groupe traité en première intention en association à une irradiation de l'encéphale in toto, de 15 mois dans le groupe de patients traités par curiethérapie seule et de 6 mois dans les récurrences. L'utilisation de la curiethérapie dans les MC reste encore en phase expérimentale et ne devrait être proposée en première intention que dans le cadre d'essais contrôlés randomisés.

Aucun de nos malades n'a bénéficié d'un traitement par curiethérapie.

5_Chimiothérapie :

La chimiothérapie a longtemps été considérée à tort comme inutile dans le traitement des MC. Elle présente pourtant l'avantage de pouvoir agir à la fois sur les MC et sur les autres localisations systémiques. Le problème majeur auquel est confronté la chimiothérapie est le franchissement de la barrière hémato-cérébrale qui ne permet en théorie que le passage des petites molécules et des produits liposolubles.

L'obstacle que constitue la barrière hémato-cérébrale est réel pour les MC de petite taille qui n'ont pas encore induit une abondante néovascularisation. [116–117].

Pour les MC les plus volumineuses, la barrière hémato-tumorale est largement ouverte, comme en témoigne la diffusion du produit de contraste à la TDM ou à l'IRM, et les études pharmacocinétiques ont montré que les agents même hydrosolubles (comme le méthotrexate, le 5-fluorouracil, la bléomycine, le cisplatine, le cyclophosphamide) pouvaient accéder au site tumoral en quantité suffisante pour avoir un effet cytotoxique[118].

Cependant, il n'est pas établi que des concentrations adéquates d'agents cytotoxiques hydrosolubles puissent atteindre le « cerveau entourant la tumeur » (BAT ou brain around the tumor) qui est partiellement infiltré par les cellules tumorales, mais qui conserve en grande partie ses propriétés de barrière.

La chimiothérapie a été le plus souvent utilisée comme traitement adjuvant de la radiothérapie et son efficacité est donc difficile à évaluer. De plus, les protocoles utilisés varient d'une étude à l'autre et parfois au sein d'une même étude. À ce jour, une seule étude randomisée de phase III a comparé l'efficacité de la radiothérapie seule à la combinaison radiothérapie chimiothérapie (à base de nitroso-urées). L'étude s'intéressait spécifiquement aux MC d'origine pulmonaire et montrait une plus grande efficacité en termes de réponse tumorale de l'association radiothérapie-chimiothérapie comparée à la radiothérapie seule (74 % contre 36 %) mais sans bénéfice en termes de survie. [119].

Une méta-analyse consacrée au traitement des MC des cancers de l'ovaire suggère également un avantage significatif de l'association radiothérapie-chimiothérapie (à base de platine) sur la radiothérapie seule (MS : 7 mois versus 3 mois)[120].

Par ailleurs, d'autres études ont évalué l'efficacité de la chimiothérapie utilisée en première intention (néoadjuvante) dans les MC et montré que celles-ci pouvaient être chimiosensibles. Des réponses intéressantes avec des protocoles chimiothérapeutiques variés ont été obtenues dans le traitement initial des MC de choriocarcinomes (70 %)[121], de cancers du poumon anaplasiques à petites cellules (70 %)[122], de cancers du sein (50 %)[118-123-124], mais aussi dans les cancers du poumon non à petites cellules (30 %) ou dans les MC de mélanome malin (30 %)[125]. Certains auteurs recommandent d'utiliser la chimiothérapie en première ligne de traitement dans les MC des cancers les plus chimiosensibles comme les choriocarcinomes, les cancers pulmonaires anaplasiques à petites cellules et les cancers du sein.

90% de nos malades ont reçu une chimiothérapie. Le protocole le plus utilisé était doublet à base de platine (45% des cas).

VI–Pronostic :

Afin d'améliorer la prise en charge des patients, plusieurs facteurs pronostics ont été analysés. Le score RPA du groupe RTOG a été proposé par Gaspar & al dans un essai qui a porté sur 1200 patients traités par radiothérapie externe [126].

Ce score classe les patients dans l'un des trois groupes pronostics, en fonction de l'âge, du score PS et du contrôle de la maladie extra-cérébrale. La survie est significativement différente entre les 3 groupes avec une médiane à 7.1 mois pour RPA1, 4.2 mois pour RPA 2 et 2.3 mois pour RPA3. Comme le groupe RPA 2 est hétérogène, d'autres études ont proposé d'autres scores pronostic pour mieux stratifier les patients en fonction de la survie attendue. [126].

Un essai mené par Lagerwaard et al sur une cohorte de 1292 patients atteints de métastases cérébrales rapporte une survie médiane de 3.4 mois. Dans cette étude, les facteurs associés à un bon pronostic sont : un bon score PS, une maladie tumorale systémique limitée, des niveaux normaux de LDH, un âge de moins de 70 ans et pas plus de deux métastases cérébrales. Cette étude a également montré un meilleur pronostic chez les patients atteints de métastases cérébrales secondaires à un cancer du sein, par rapport à ceux atteints de métastases cérébrales provenant d'autres histologies primitives [127]. Sperduto et al [128] ont introduit un nouveau score d'évaluation pronostic gradué (GPA). Le GPA paraît aussi précis que le RPA. En outre, il est considéré comme étant le moins subjectif, le plus quantitatif, basé sur les données des essais randomisés.

Tableau 7:Index RPA.

	Age < à 65 ans	KPS > à 70	Tumeur primitive contrôlée	Métastase cérébrale unique
Classe I	oui	oui	oui	oui
Classe II	+/_	oui	+/-	+/-
Classe III	<u>Non, quels que soient les autres items</u>			
<i>KPS : Index de Karnofsky</i>				
<i>Classe I : tous les items favorables : Karnovsky sup à 70, âge inf. à 65 ans, tumeur primitive contrôlée et métastase cérébrale unique</i>				
<i>Classe II : index de Karnofsky sup à 70%, et un des trois autres critères non remplis (âge, contrôle de la tumeur primitive ou caractère unique)</i>				
<i>Classe III : tout patient avec Karnofsky inférieur à 70%</i>				

Tableau 8:Index GPA.

	SCORE GPA		
	0	0,5	1
AGE	> 60 ans	50-59 ans	< 50 ans
KPS	< 70	80-90	90-100
Nombre de métastase extra crânienne	> 3	2 à 3	1
Métastase extra crânienne	oui	-	Non

CONCLUSION

L'incidence des métastases cérébrales est en augmentation en raison de l'amélioration de la prise en charge globale des cancers qui permet d'améliorer la survie des patients. Elles constituent les tumeurs cérébrales les plus fréquentes. Le pronostic des métastases cérébrales est souvent sévère, tant sur plan vital que fonctionnel. L'objectif de la prise en charge est ainsi double : allonger la survie des patients et préserver leur qualité de vie.

Des progrès sont régulièrement réalisés au cours de la prise en charge de ces patients sur le plan de la maladie extracérébrale, mais également sur le plan de la maladie cérébrale. La prise en charge des métastases cérébrales présente quelques particularités. Ainsi, le type et le sous-type tumoral, la localisation, le nombre et le volume des métastases, voire leur présentation sur l'IRM, mais également l'évolution de la maladie extracérébrale, l'âge et l'état général du patient doivent être pris en compte lors des décisions thérapeutiques.

Les indications de chirurgie à visée curative ou symptomatique, voire facilitatrice d'un autre traitement, les indications de radiothérapie et de la technique à utiliser, d'un traitement médical et de ses modalités sont à discuter de façon multidisciplinaire.

Indépendamment du type histologique et du nombre de métastases cérébrales, les patients symptomatiques sur le plan neurologique justifient d'un traitement local rapidement efficace (chirurgie, radiothérapie). Une prise en charge spécifique à visée fonctionnelle peut être ainsi discutée de façon multidisciplinaire, même pour les patients dont l'espérance de vie est courte. Les traitements systémiques peuvent avoir une efficacité différente entre les localisations extracérébrales et cérébrales en raison de la présence de la barrière hémato-encéphalique qui, bien qu'altérée en présence de métastases cérébrales, n'est pas pour autant totalement perméable. Il est nécessaire de prendre en compte le volume, le caractère symptomatique des métastases cérébrales et le sous-type biologique de la tumeur avant de poser l'indication d'un traitement systémique.

Quel que soit le cancer primitif, il est important de discuter du dossier du patient en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence d'un neurochirurgien, d'un oncologue radiothérapeute, d'un oncologue médical ou d'un neuro-oncologue et d'un neuroradiologue. Il est indispensable, pour les tumeurs dont le primitif est connu sur le plan histologique, de disposer du compte rendu anatomopathologique précis avec les données immuno-histochimiques et des données de biologie moléculaire. De même, il est indispensable de disposer d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale datant de moins d'un mois. La scanographie cérébrale exclusive n'est justifiée que par une contre-indication à la réalisation de l'IRM.

Enfin, les métastases cérébrales survenant le plus souvent dans un contexte de maladie extracérébrale évolutive, il est nécessaire de disposer d'un bilan d'extension récent de la maladie avec une scanographie thoraco-abdominopelvienne ou d'une tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose (FDG). La maladie extracérébrale doit être absolument prise en compte au moment de la prise de décision pour la maladie cérébrale.

RESUME

Résumé :

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur 40 patients atteints de métastases cérébrales, colligés au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de deux ans allant du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2018.

L'âge moyen des patients était de 54 ans et 3 mois avec des extrêmes de 31 et 77 ans. Les métastases cérébrales étaient synchrones dans 72,5% des cas et métachrones dans 27,5% des cas. Le primitif était dominé par le cancer broncho-pulmonaire (47,5%) et le cancer du sein (35%).

Le syndrome d'HTIC et les déficits moteurs étaient les symptômes les plus fréquents (77,5% et 30%). 100% des patients avaient bénéficié d'une TDM cérébrale et 35% avaient eu une IRM cérébrale. Les lésions étaient multiples chez 88% des malades et uniques chez 12%. Leur siège était en sus tentoriel chez 67,5% des malades, sous tentoriel chez 10% des malades, et sus et sous tentoriel chez 22,5 % des malades.

Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement par corticoïde et 15 % avaient reçu d'un traitement antiépileptique. 12,5% de nos malades ont bénéficié d'un acte chirurgical; 7,5% d'entre eux ont bénéficié d'une exérèse, et le reste d'une biopsie chirurgicale. 82,5 % de nos malades avaient bénéficié d'une radiothérapie encéphalique conventionnelle, 2,5 % d'une radiothérapie stéréotaxique et 5% de radiochirurgie. Enfin, 90% de nos patients ont reçu une chimiothérapie.

Selon la classification de RECIST, une réponse complète a été obtenue chez 10 % de nos malades, une réponse partielle chez 55%, une stabilisation chez 25% et une progression chez 7,5% des malades. La moyenne de la survie globale de nos patients était de : 7,8 mois avec des extrêmes entre 1 mois et 19 mois.

Summary :

We conducted a retrospective study of 40 cases of cerebral metastases, collected within the medical oncology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes over a two-year period from January 1, 2017 to December 31, 2018.

The average age of patients was 54 years and 3 months with extremes of 31 and 77 years.

Brain metastases were synchronous in 72,5% of cases and metachronous in 27,5 of cases.

The origin of the primitive was dominated by bronchopulmonary cancer (47.5%) and breast cancer (35%).

The Inter cranien high pressure syndrome and motor deficits were the most common symptoms (77.5% and 30%).

100% of patients performed a brain scanner and 30% had an MRI. The lesions were multiple in 88% of patients and unique in 12%. They were subtentorial in 67.5% of cases, infratentorial in 10% of cases, subtentorial and infratentorial in 22,5 of cases.

All patients required corticosteroid therapy and 15% had received antiepileptic therapy.

12.5% of our patients had surgery; 7.5% of them had an excision and the rest had a surgical biopsy. 82.5% of our patients have received conventional brain radiotherapy, 2.5% a stereotaxic radiotherapy and 5% a radiosurgery.

90% of our patients received chemotherapy.

According to the RECIST classification, a complete response was obtained in 10% of cases, a partial response in 55%, stabilization in 25% and progression in 7.5% of cases. The average overall survival for our patients was: 7.8 months with extremes between 1 month and 19 months.

ملخص

أجرينا دراسة بأثر رجعي على 40 حالة من النقائل المخية التي تم جمعها داخل قسم الأورام الطبية في مستشفى موالى إسماعيل العسكري في مكناس على مدى عامين من 1 يناير 2017 إلى 31 ديسمبر 2018

كان متوسط عمر المرضى 54 عامًا و 3 أشهر مع أقصى حد 31 و 77 عامًا

كانت النقائل الدماغية غير متزامنة في 72.5 % من الحالات ومتزامنة في 27.5 % من الحالات

كانت الأورام الأولية الأكثر شيوعاً سرطان الرئة و القصبات الهوائية (47.5 %) وسرطان الثدي (35 %)

أما الأعراض الأكثر شيوعاً فكانت ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة و العجز الحركي (77.5% و 30%).

وقد حظي جميع المرضى بالتصوير المقطعي بينما فقط 35 % منهم حظي بتصوير بالرنين المغناطيسي

إصابات الدماغ كانت متعددة في 88 % من الحالات و أحادية في 12% منها، وتتمركز في أعلى الدماغ في 67.5% من الحالات مقابل 10% بحفرة المخ الخلفية و في كلا الموقعين عند 22.5% من المرضى،

تلقى جميع المرضى علاج بالكورتيكوستيرويد و 15% تلقت علاجاً مضاداً للصرع

خضع 12.5 % من مرضانا لعملية جراحية، خضع 7.5 % منهم إلى الاستئصال الجراحي والبقية إلى إختزاع الدماغ

تلقى 82.5 % من مرضانا العلاج الإشعاعي التقليدي للدماغ، 2.5 % العلاج الإشعاعي التجسيمي و 5 % الجراحة الإشعاعية، بينما تلقى 90 % العلاج الكيميائي

RECIST: وفقاً لتصنيف

تم الحصول على استجابة كاملة عند 10 % من مرضانا ، استجابة جزئية عند 55 % ، تحقيق الاستقرار عند 25 %

وتقدم عند 7.5 % من المرضى

كان متوسط البقاء على قيد الحياة العام لمرضانا 7.8 أشهر مع نهايات تتراوح بين 1 شهر و 19 شهراً

ANNEXES

ANNEXE I: FICHE D'EXPLOITATION :

IDENTITE :

- Initiales :
- NE :
- Age :
- Sexe :
- Profession :

ATCDS :

- Personnels :

+Médicaux :

- HTA :
- diabète :
- Autres :

+Chirurgicaux :

+Toxiques :

- tabagisme : oui non
- alcoolisme : oui non

- Familiaux :

Histoire de cancer : oui non

Si oui préciser :

Clinique :

Cancer primitif :

Circonstances de découverte :

- Crise d'épilepsie :
- Syndrome d'HTIC :

- Syndrome de focalisation :
- Syndrome cérébelleux :
- Autres :

Examen clinique :

- Etat général :
- Examen neurologique :
- Autre :

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Bilan à la recherche de MC :
 - Imagerie :
 - TDM :
 - Nb de lésion
 - Localisation
 - Taille
 - Œdème péri lésionnel :
 - Effet de masse :
 - Engagement
 - autres :
 - IRM :
- Bilan à la recherche de primitif :
 - -Rx thorax :
 - -TDM thoracique :
 - -TDM abdominale ou abdomino-pelvienne :
 - Endoscopie :
 - -Autre :

Traitement:

- +Médical :

- Traitement anti œdémateux : oui non
- Traitement anticonvulsivant : oui non
- Si oui préciser : préventif curatif

+Chirurgie :

- Exérèse:
- Biopsie :
- Autre :

+Radiothérapie :

- Encéphale in toto :
 - protocole :
- Radiothérapie stéréotaxique :
 - Protocole :

+Radio chirurgie :

-protocole :

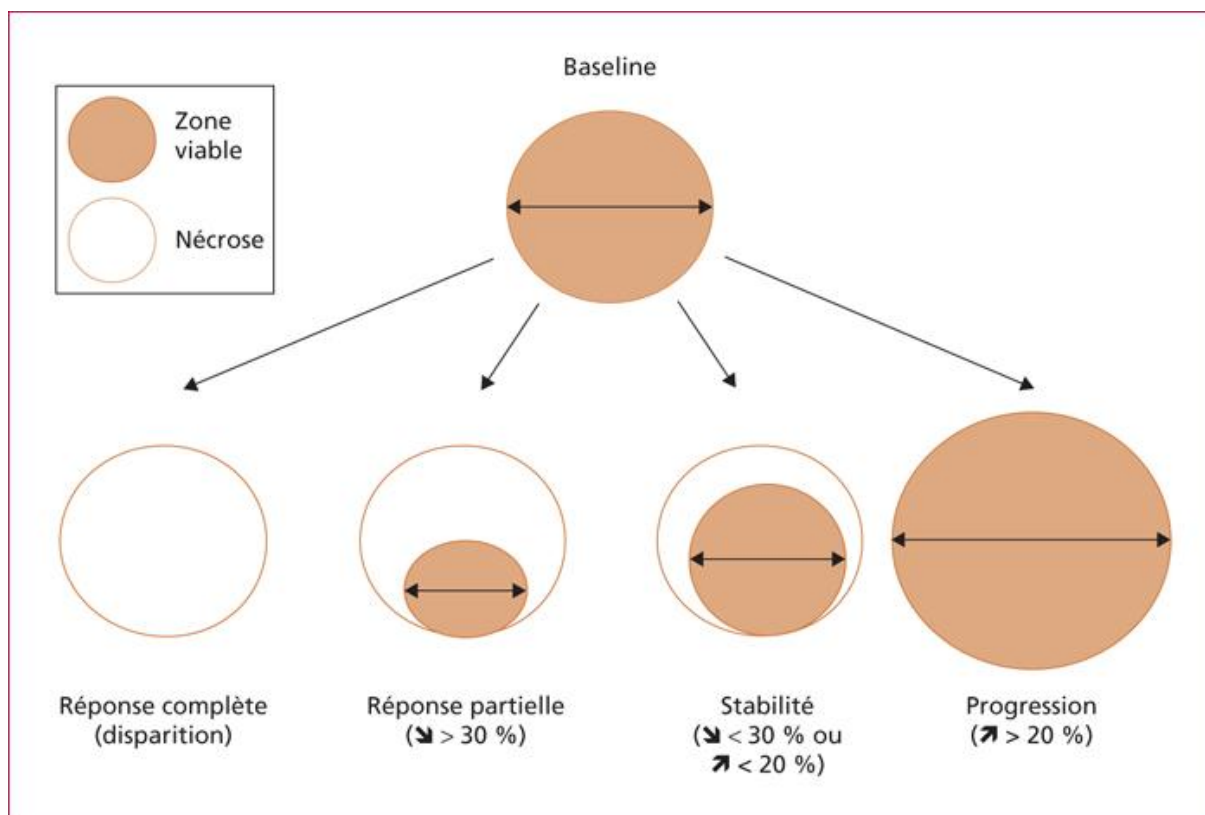
+ Chimiothérapie :

-protocole :

Evolution :

- Contrôle des métastases cérébrales (Critères de RECIST) :
 - Réponse complète :
 - Réponse partielle :
 - Stabilisation :
 - Progression :
- Résolution du syndrome d'HTIC :
- Survie :

Annexe II : Critères de RECIST :

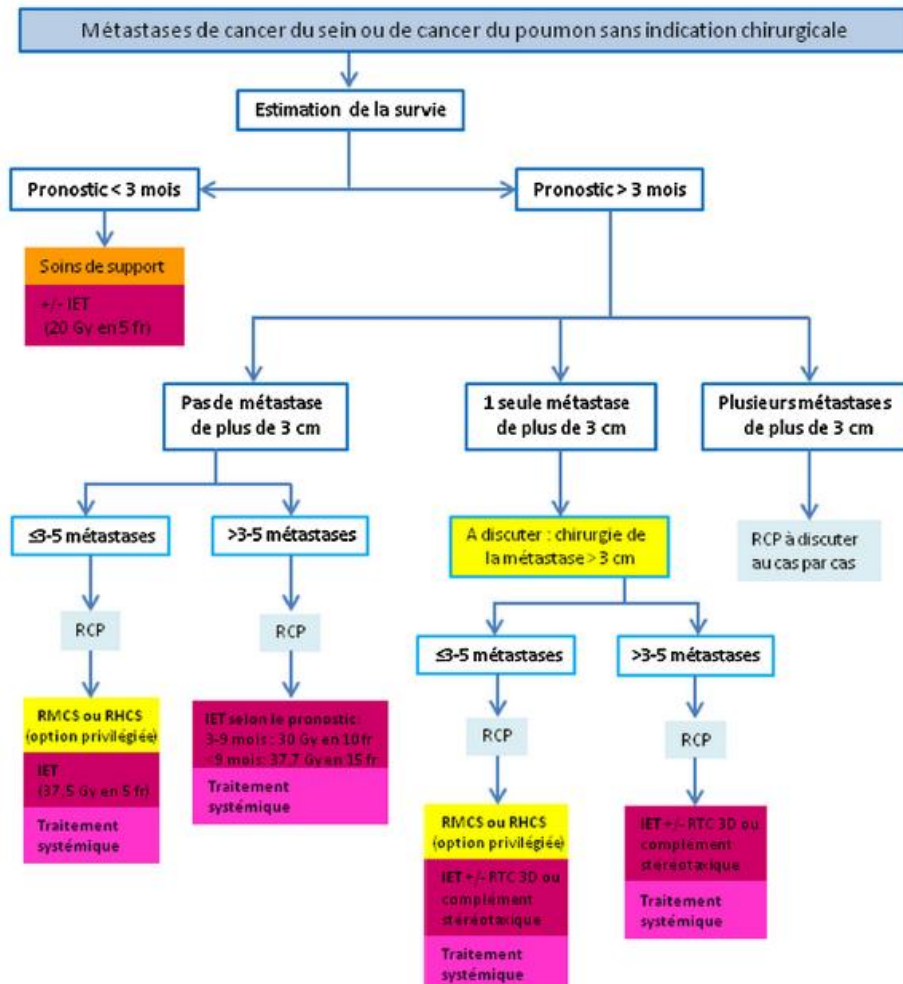


Annexe III : Indice de performance OMS :

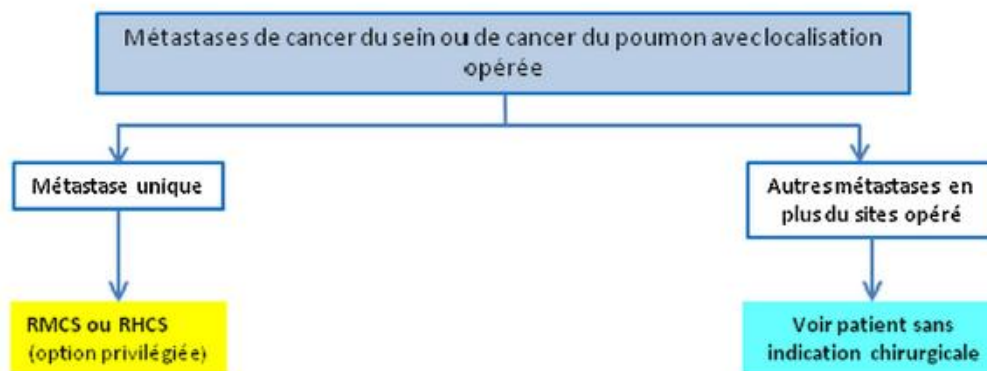
Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Annexe IV : Recommandations pour le traitement des métastase(s) cérébrale(s) de cancer du sein sans indication chirurgicale.

É. Le Rhun et al. / Cancer/Radiothérapie 19 (2015) 66–71

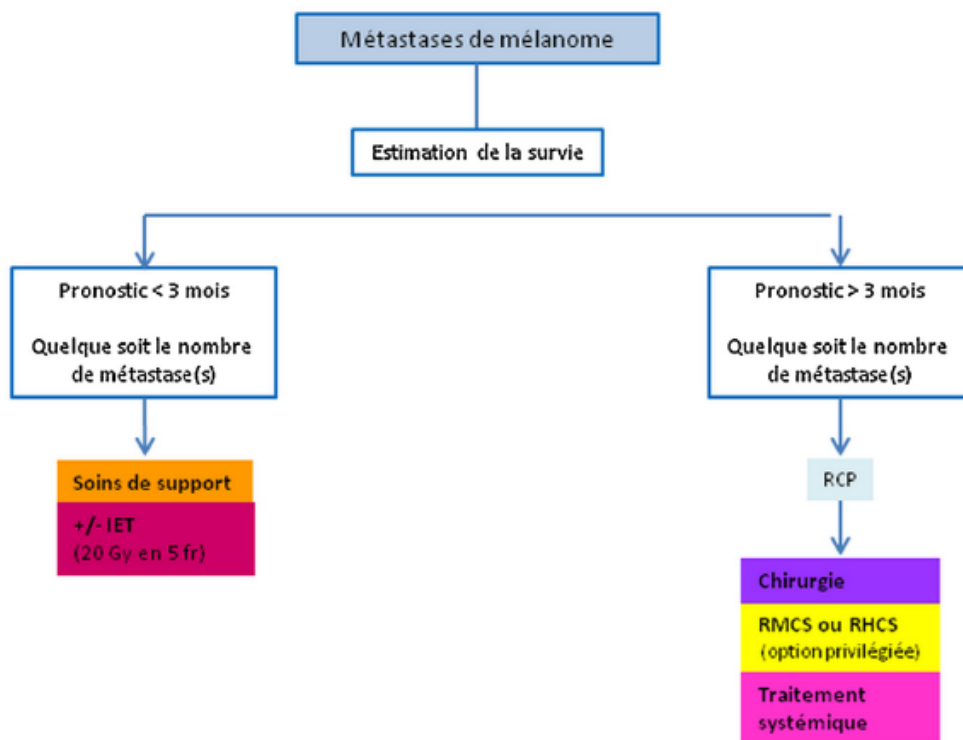


Annexe V : Recommandations après chirurgie pour métastase(s)
cérébrale(s) de cancer du poumon ou de cancer du sein.



Annexe VI : Recommandations de traitement des métastases cérébrales de mélanome .Une chirurgie ou une radiothérapie stéréotaxique a visée fonctionnelle peut être parfois discutée même en cas d’orientation vers des soins support seuls.

É. Le Rhun et al. / Cancer/Radiothérapie 19 (2015) 66–71



ANNEXE VII: Résultats de la chirurgie (tous cancers confondus)

Série	Année	Nombre de patients	Mortalité postopératoire (%)	MS (mois)	Survie à un an(%)	Survie à long terme
Raskin[129]	1971	51	12	6	30	10(3 ans)
Haar[130]	1972	167	11	6	22	5(5 ans)
Ranshoof[131]	1975	100	10	6	28	13(2ans)
Winston[132]	1980	79	10	5	22	10(2 ans)
Galicich[133]	1980	78	4-8-32*	6	29	-
White[134]	1981	122	6	7	30	15(2nas)
Smalley[135]	1992	75	-	8	34	12(3 ans)

* respectivement pour les grades neurologiques I, II, III.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Geiger, Thomas R., and Daniel S. Peeper. 2009. "Metastasis Mechanisms." *Biochimica et Biophysica Acta – Reviews on Cancer* 1796 (2). Elsevier B.V.: 293–308.
- 2- Mendoza, Martin, and Chand Khanna. 2009. "Revisiting the Seed and Soil in Cancer Metastasis." *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 41 (7): 1452–62.
- 3- Voulgari, Angeliki, and Alexander Pintzas. 2009. "Epithelial–Mesenchymal Transition in Cancer Metastasis: Mechanisms, Markers and Strategies to Overcome Drug Resistance in the Clinic." *Biochimica et Biophysica Acta – Reviews on Cancer* 1796 (2). Elsevier B.V.: 75–90.
- 4- Gupta, Gaorav P., and Joan Massagué. 2006. "Cancer Metastasis: Building a Framework." *Cell* 127 (4): 679–95.
- 5- Wilhelm, Imola, Judit Molnár, Csilla Fazakas, János Haskó, and István A. Krizbai. 2013. "Role of the Blood–Brain Barrier in the Formation of Brain Metastases." *International Journal of Molecular Sciences* 14 (1): 1383–1411.
- 6- Jeevan, Dhruve S, Jared B Cooper, Alex Braun, Raj Murali, and Meena Jhanwar-Uniyal. 2016. "Molecular Pathways Mediating Metastases to the Brain via Epithelial–to–Mesenchymal Transition: Genes, Proteins, and Functional Analysis." *Anticancer Research* 36 (2): 523–32.
- 7- Blecharz, Kinga G., Ruben Colla, Veit Rohde, and Peter Vajkoczy. 2015. "Control of the Blood–Brain Barrier Function in Cancer Cell Metastasis." *Biology of the Cell* 107 (10): 342–71.
- 8- Louveau, Antoine, Igor Smirnov, Timothy J Keyes, Jacob D Eccles, Sherin J Rouhani, J David Peske, Noel C Derecki, et al. 2015. "Structural and Functional Features of Central Nervous System Lymphatic Vessels." *Nature* 523 (7560): 337–41.

- 9- Obermeier, Birgit, Richard Daneman, and Richard M. Ransohoff. 2013. "Development, Maintenance and Disruption of the Blood-Brain Barrier." *Nature Medicine* 19 (12): 1584-96.
- 10- Aird, William C. 2007a. "Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium: I. Structure, Function, and Mechanisms." *Circulation Research* 100 (2): 158-73.
- 11- Aird, William C. 2007b. "Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium: II. Representative Vascular Beds." *Circulation Research* 100 (2): 174-90.
- 12- Zhao, Zhen, Amy R. Nelson, Christer Betsholtz, and Berislav V. Zlokovic. 2015. "Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier." *Cell* 163 (5). Elsevier Inc.: 1064-78.
- 13- Reese, T S, and M J Karnovsky. 1967. "Fine Structural Localization of a Blood-Brain Barrier to Exogenous Peroxidase." *The Journal of Cell Biology* 34 (1): 207-17.
- 14- Daneman, Richard, and Alexandre Prat. 2015. "The Blood-Brain Barrier." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7 (1): a020412.
- 15- von Wedel-Parlow, Magdalena, Sebastian Schrot, Julia Lemmen, Lertyot Treeratanapiboon, Joachim Wegener, and Hans-Joachim Galla. 2011. "Neutrophils Cross the BBB Primarily on Transcellular Pathways: An in Vitro Study." *Brain Research* 1367 (January): 62-76.
- 16- Ley, Klaus, Carlo Laudanna, Myron I Cybulsky, and Sussan Nourshargh. 2007. "Getting to the Site of Inflammation: The Leukocyte Adhesion Cascade Updated." *Nature Reviews. Immunology* 7 (9): 678-89.
- 17- Stokes, Karen Y., and D. Neil Granger. 2012. "Platelets: A Critical Link between Inflammation and Microvascular Dysfunction." *The Journal of Physiology* 590 (5): 1023-34.

- 18- Arshad, Farheen, Lili Wang, Christopher Sy, Shalom Avraham, and Hava Karsenty Avraham. 2010. "Blood-Brain Barrier Integrity and Breast Cancer Metastasis to the Brain." *Pathology Research International* 2011: 920509.
- 19- Kienast, Yvonne, Louisa von Baumgarten, Martin Fuhrmann, Wolfgang E F Klinkert, Roland Goldbrunner, Jochen Herms, and Frank Winkler. 2010. "Real-Time Imaging Reveals the Single Steps of Brain Metastasis Formation." *Nature Medicine* 16 (1): 116-22.
- 20- Gevertz, Jana L, and Salvatore Torquato. 2006. "Modeling the Effects of Vasculature Evolution on Early Brain Tumor Growth." *Journal of Theoretical Biology* 243 (4): 517-31.
- 21- Friberg, Sten, and andreas nystrom. 2015. "Cancer Metastases: Early Dissemination and Late Recurrences." *Cancer Growth and Metastasis*, 43.
- 22- Thijssen, Victor L J L, Françoise Poirier, Linda G Baum, and Arjan W Griffioen. 2007. "Galectins in the Tumor Endothelium: Opportunities for Combined Cancer Therapy." *Blood* 110 (8): 2819-27.
- 23- Guillamo JS, Emery E, Busson A, Lechapt-Zalcman E, Constans JM, Defer GP. *Traitement actuel des métastases cérébrales.*
- 24 .Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta M : Whole-Brain Radiotherapy in the Management of Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1295-1304.
25. Takakura K, Sano K, Hojo S. *Metastatic tumors of the central nervous system.* Tokyo : Igaku Shoin, 1982
26. Posner JB, Chernik N. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978 ; 575-587
27. PRATIC, Profil épidémiologique des métastases cérébrales. Thèse Doctorat Médecine ;2012,n°18
28. Zatouli F. *Les métastases cérébrales.* Thèse Doctorat Médecine, Casablanca ;2004, n° 37.

- 29–Nataf F, Emery E, Kehrli P, Seigneuret E. Etude multicentrique neurochirurgicale des métastases cérébrales. *Neurochirurgie* 1999;45:369– 74.
- 30–Graus F, Walker RW, Allen JC. Brain metastases in children. *Pediatr* 1983 ; 103 : 558–561
- 31– Simionescu MD. Metastatic tumors of the brain. A follow–up study of 195 patients with neurosurgical considerations. *J Neurosurg* 1960 ; 17 : 361–373
- 32– Vannucci RC, Baten M. Cerebral metastatic disease in childhood. *Neurology* 1974 ; 24 : 981–985
- 33– Vieth RG, Odom GL. Intracranial metastases and their neurosurgical treatment. *J Neurosurg* 1965 ; 23 : 375–383
- 34– Aronson SM, Garcia JH, Aronson BE. Metastatic neoplasms of the brain: their frequency in relation to age. *Cancer* 1964 ; 17 : 558–563
- 35– Animesh Saha, Sajal Kumar Ghosh, Chhaya Roy, Krishnangshu Bhanja Choudhury, Bikramjit Chakrabarty, Ratan Sarkar Demographic and clinical profile of patients with brain metastases: A retrospective study 2013
- 36–Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid–tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981;48:384–94
- 37–Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988;45:741–4.
- 38–Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78:1781–8.
- 39–van de Pol M, van Aalst VC, Wilmink JT, Twijnstra A. Brain metastases from an unknown primary tumour: which diagnostic procedures are indicated? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:321–3.
- 40–Nguyen LN, Maor MH, Oswald MJ. Brain metastases as the only manifestation of an undetected primary tumor. *Cancer* 1998;83:2181–4.

- 41–Posner JB. Clinical manifestations of brain metastases. In : Weiss L, Gilbert HA, Posner JB eds. Brain metastases. Boston : Hall, 1980 : 189-207
- 42–Paillas JE, Pellet W. Brain metastases. In : Vinken PJ, Bruyn GW eds. Handbook of clinical neurology. Amsterdam : North Holland Publishing Company, 1975 : 201-232
- 43– Little JR, Dale AJ, Okazaki H. Meningeal carcinomatosis. Clinical manifestations. *Arch Neurol* 1974 ; 30 : 138–143
- 44–Takakura K, Keji S, Shuntaro H, Asao H, Sano K, Hojo S. Metastatic tumors of the central nervous system. Tokyo : Igaku Shoin, 1982 : 195–257
- 45–Lesse S, Netsky MG. Metastasis of neoplasms to the central nervous system and meninges. *Arch Neurol Psychiatry* 1954 ; 72 : 133–154.
- 46–Swift PS, Phillips T, Martz K et al : CT characteristics of patients with brain metastases treated in RTOG study 79–16. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25 : 209–14, 1993
- 47–Hwang TL, Close TP, Grego JM, Brannon WL, Gonzales F. Predilection of brain metastasis in gray and white matter junction and vascular border zones. *Cancer* 1996;77:1551–5.
- 48–Drevelgas A. Imaging of brain tumors with histological correlations. Berlin: Springer–Verlag; 2002.
- 49–EURATOM. Directive européenne 97/43 1997.
- 50–Osborn A. Diagnostic imaging: brain. Salt Lake City: Amirsys; 2004.
- 51–Moritani T, Elkhalm S, Westesson P. Diffusion weighted MR imaging of the brain. Berlin Heidelberg: Springer–Verlag; 2004.
- 52–Hamon M, Coskun O, Courthéoux P, Théron J, Leclerc X. IRM de diffusion du système nerveux central : applications techniques. *J Radiol* 2005;86:369–85.
- 53–Pierot L. RSNA 2004 : neuroradiologie. *J Radiol* 2005;86:868–73.

- 54–Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989;149:1076–80.
- 55–Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastases. *Oncology (Huntingt)* 1999;13:941–54.
- 56–Ruda` R, Borgognone M, Benech F, Vasario E, Soffietti R. Brain metastases from unknown primary tumour: a prospective study. *J Neurol* 2001;248:394–8.
- 57–Ebisu T, Tanaka C, Umeda M et al. Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Imaging* 1996;14:1113–6.
- 58–Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N E n g I J M e d* 1990 ; 322 : 494–500
- 59–Cairncross JG, Chernik NL, Kim JH, Posner JB. Sterilization of cerebral metastases by radiation therapy. *Neurology* 1979 ; 29 : 1195–1202
- 60– Hwang TL, Valdivieso JG, Yang CH, Wolin MJ. Calcified brain metastasis. *Neurosurgery* 1993 ; 32 : 451–454
- 61– Ara Callizio JR, Gimenez–Mas JA, Martin J, Lacasa J. Calcified brain metastases from acinar–cell carcinoma of pancreas. *Neuroradiology* 1989 ; 31 : 200
- 62–Gaze MN, Gregor A, Whittle IR, Sellar RJ. Calcified cerebral metastasis from cervical carcinoma. *Neuroradiology* 1989 ; 31 : 291
- 63–Takahashi M, Takekawa SD, Suzuki K et al. Calcified brain metastases from carcinoma of the gastrointestinal tract. Correlation between computed tomography and histology. *Nipp o n I g a k u H o s h a s e n G a k k a i Z a s s h i* 1984 ; 44 : 917–923
- 64–Weissman DE. Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review. *J Clin Oncol* 1988;6:543–51.

- 65–Weinstein JD, Toy FJ, Jaffe ME, Goldberg HI. The effect of dexamethasone on brain edema in patients with metastatic brain tumors. *Neurology* 1973;23:121–9.
- 66–Vecht CJ. Clinical management of brain metastasis. *J Neurol* 1998;245:127–31.
- 67–Hoang–Xuan K, Napolitano M, Cornu P, Delattre JY. Métastases cérébrales et leptoméningées des cancers solides. In: *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Neurologie* 1999 17–255–A–10, 22 p
- 68–Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1886–93.
- 69–Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 1996;46:985–91.
- 70–Dupont S. Epilepsie et tumeurs cérébrales. *Rev Neurol (Paris)* 2008, 164
- 71–Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:477–87.
- 72–Hoang–Xuan K, Delattre JY, Poisson M. Stevens–Johnson syndrome in a patient receiving cranial irradiation and carbamazepine. *Neurology* 1990;40:1144–5.
- 73–Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, Nishiyama H. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I. Clinical profile. *J Neurooncol* 1992;14:119–25
- 74–Schiff D, DeAngelis LM. Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer* 1994;73:493–8.
- 75–Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, Fine HA, Black PM, Wen PY. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology* 1993;43:1111–4.
- 76–Association Nationale des Neuro–Oncologues d’Expression Française(ANOCEF). METASTASES CEREBRALES DE L’ADULTE 2019.

- 77–Vecht CJ, Haaxma–Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583–90.
- 78–Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence–based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010; 96: 45–6.
- 79–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;78:1470–6.
- 80–Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro–Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017 Feb 1;19(2):162– 174.
- 81–Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, Braunstein S, Sneed P, Wattson DA, Shih HA, Bangdiwala A, Shanley R, Lockney NA, Beal K, Lou E, Amatruda T, Sperduto WA, Kirkpatrick JP, Yeh N, Gaspar LE, Molitoris JK, Masucci L, Roberge D, Yu J, Chiang V, Mehta M. Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma–molGPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Nov 15;99(4):812–816.
- 82–Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, Shanley R, Yeh N, Gaspar LE, Braunstein S, Sneed P, Boyle J, Kirkpatrick JP, Mak KS, Shih HA, Engelman A, Roberge D, Arvold ND, Alexander B, Awad MM, Contessa J, Chiang V, Hardie J, Ma D, Lou E, Sperduto W, Mehta MP. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung–molGPA). *JAMA Oncol*. 2017 Jun 1;3(6):827–831.

- 83–Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E et al. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain". *NeuroImage*. 2011 ; 56: 992–1000.
- 84–Sanmillan JL, Fernández-Coello A, Fernández-Conejero I, Plans G, Gabarrós A. Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region. *J Neurosurg*. 2017 Mar;126(3):698–707.
- 85– Patchell et al., Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*, 1998. 280 (17): p. 1485–9.
- 86– Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villa S 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.
- 87– Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S 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.
- 88– Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG 2nd, Deming R, Burri SH, Ménard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jul 26;316(4):401–409.
- 89– Roberge D, Parney I, Brown PD. Radiosurgery to the postoperative surgical cavity: who needs evidence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1;83(2):486–93

- 90– Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, Settle S, Prabhu SS, Lang FF, Levine N, McGovern S, Sulman E, McCutcheon IE, Azeem S, Cahill D, Tatsui C, Heimberger AB, Ferguson S, Ghia A, Demonte F, Raza S, Guha–Thakurta N, Yang J, Sawaya R, Hess KR, Rao G. Post–operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single–centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1040–1048.
- 91– Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, Greenspoon J, Parney IF, Laack NNI, Ashman JB, Bahary JP, Hadjipanayis CG, Urbanic JJ, Barker FG 2nd, Farace E, Khuntia D, Giannini C, Buckner JC, Galanis E, Roberge D. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC·3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1049–1060
- 92– Metellus P, Bialecki E, Le Rhun E, Dhermain F. Neurosurgical and radiosurgical decision making in brain metastasis patients in the area of targeted therapies? *Chin Clin Oncol.* 2015 Jun;4(2):19.
- 93– Ahn JH, Lee SH, Kim S, Joo J et al. Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection. *J Neurosurg.* 2012 ;116: 984– 993.
- 94– Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg.* 2010 ; 113: 181–189.
- 95– Coia LR. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:229–38.
- 96– Berk L. An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. *Oncology (Huntingt)* 1995;9:1205–12.

- 97- Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980 ; 7 :529–541.
- 98-Nieder C, Berberich W, Nestle U et al. Relation between local result and total dose of radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 33 : 349–355.
- 99- Hoskin PJ, Crow J, Ford HT. The influence of extent and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 19 : 111–115.
- 100-Harwood AR, Simson WJ. Radiation therapy of cerebral metastases: a randomized prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:1091–4.
- 101-Gelber RD, Larson M, Borgelt BB, Kramer S. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer* 1981;48:1749–53.
- 102-DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789–96
- 103-F.Dhermain,N.Reyns,P.colin,P.Metellus,F.Mornex,G.Noel.Stereotactic radiotherapy in brain metastases. *Cancer Radiother* 2014.
- 104-Flickinger JC, Lunsford LD, Somaza S, Kondziolka D. Radiosurgery: its role in brain metastasis management. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7:497–504.
- 105-Maor MH, Dubey P, Tucker SL, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: results and prognostic factors. *Int J Cancer* 2000;90:157–62.
- 106-Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:27–35.
- 107-Chen JC, Petrovich Z, O'Day S, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic disease to the brain. *Neurosurgery* 2000;47:268–79

- 108–Telera S, Fabi A, Pace A, Vidiri A, Anelli V, Carapella CM, Marucci L, Crispo F, Sperduti I, Pompili A: Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease. *Journal of neuro-oncology* 2013, 113(2):313–325.
- 109–Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, Romano A, Enrici RM: Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiation oncology* 2011, 6:48.
- 110–Stockham AL, Ahluwalia M, Reddy CA, Suh JH, Kumar A, Vogelbaum MA, Barnett GH, Murphy ES, Chao ST: Results of a questionnaire regarding practice patterns for the diagnosis and treatment of intracranial radiation necrosis after SRS. *Journal of neurooncology* 2013, 115(3):469–475.
- 111– Schliengera M, Natafb F, Hugueta F, Penea F, Foulquiera J– N, Orthuona A, et al. Place de l'irradiation stéréotaxique hypofractionnée dans le traitement des métastases cérébrales. *Cancer Radiot* 2010 ;14 : 119–127.
- 112– Gutin PH, Phillips TL, Wara WM et al. Brachytherapy of recurrent malignant brain tumors with removable high activity iodine–125 sources. *J N e u r o s u r g* 1984 ; 60 : 61–68
- 113–Mazeron JJ, Boisserie G. Radiothérapie des tumeurs cérébrales. *R e v P r a t* 1996 ; 46 : 443–449
- 114–Prados M, Leibel S, Barnett CM, Gutin P. Interstitial brachytherapy for metastatic brain tumors. *Cancer* 1989 ; 63 : 657–660.
- 115–Ostertag CB, Kreth FW. Interstitial iodine–125 radiosurgery for cerebral metastases. *B r J N e u r o s u r g* 1995 ; 9 :593–603
- 116–Gerl A, Clemm C, Kohl P, Schalhorn A. Central nervous system as a sanctuary site of relapse in patients treated with chemotherapy for metastatic testicular cancer. *C l i n E x p M e t a s t a s i s* 1994 ; 12 : 226–230

- 117- Ushio Y, Chernik NL, Shapiro WR, Posner JB. Metastatic tumor of the brain: development of an experimental model. *Ann Neurol* 1977 ; 2 :20-29
- 118- Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986 ; 58 : 832-839
- 119-Ushio Y, Arita N, Hayakawa T et al. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. *Neurosurgery* 1991 ; 28 : 201-205
- 120-Rodriguez GC, Soper JT, Berchuk A et al. Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1553-1560
- 121- Rustin GJ, Newlands ES, Begent RH et al. Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin / vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 900-903
- 122- Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1498-1502
- 123-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
- 124-Cocconi G, Lottici R, Bisagni G, Bacchi M, Tonato M, Passalacqua R et al. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. *Cancer Invest* 1990 ; 8 :327-334
- 125-Jacquillat C, Khayat D, Banzet P et al. Chemotherapy by fotemustine in cerebral metastases of disseminated malignant melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990 ; 25 : 263-266

- 126- Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, 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*. 1 mars 1997;37(4):745-51.
- 127- Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 1999;43(4):795-803.
- 128- Sperduto PW. What is your patient's GPA and why does it matter? Managing brain metastases and the cost of hope. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2010;77(3):643-4.
- 129- Raskin R, Weiss SR, Manning JJ et al. Survival after surgical excision of single metastatic brain tumors. *A m J R o e n t g e n o l R a d i u m T h e r N u c l M e d* 1971 ; 11 : 323-328
- 130- Haar F, Patterson RH. Surgery for metastatic intracranial neoplasm. *Cancer* 1972 ; 30 : 1241-1245
- 131- Ransohoff J. Surgical management of metastatic tumors. *S e m i n O n c o l* 1975 ; 2 :21-28
- 132- Winston KR, Walsh JW, Fischer EG. Results of operative treatment of intracranial metastatic tumors. *Cancer* 1980 ; 45 : 2639-2645
- 133- Galicich JH, Sundaresan N, Arbit E, Passe S. Surgical treatment of single brain metastasis: factors associated with survival. *Cancer* 1980 ; 45 : 381-386
- 134- White KT, Fleming TR, Laws ER. Single brain metastasis to the brain. Surgical treatment in 122 consecutive patients. *M a y o C l i n P r o c* 1981 ; 56 : 424-428
- 135- Smalley SR, Laws ER, O'Fallon JR, Shaw EG, Schray MF. Resection for solitary brain metastasis. Role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *J N e u r o s u r g* 1992 ; 77 : 531-540



المملكة المغربية Royaume du Maroc

كلية الطب والصيدلة
+0241101+ | +013113+ A +060X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 20/019

سنة 2020

الرعاية الطبية للمرضى المصابين بالنقائل الدماغية تجربة قسم الأورام الطبية بمستشفى موالى إسماعيل العسكري في مكناس (بصدد 40 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/01/09

من طرف

الآنسة زينب بو عناني

المزودة في 1994/09/21 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

النقائل الدماغية - العلاج الكيميائي - العلاج بالأشعة - البقاء على قيد الحياة

اللجنة

الرئيس السيد محمد الفتوحى

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

المشرف السيد عزيز بازين

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

الأعضاء { السيد عمر بولهرود

أستاذ مبرز في علم جراحة الأعصاب

..... السيد توفيق أفريشة

أستاذ مبرز في علم الأشعة

..... السيد محمد سيناء

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

أعضاء مشاركة { السيد أمين بازين

أستاذ مساعد في علم المعالجة بالأشعة

..... السيدة أيت بري مها

أستاذة مساعدة في علم الأمراض العصبية