

# Traitement des métastases cérébrales

## *Treatment of brain metastases*

**D. Devriendt**

Centre de Radiochirurgie par *Gamma Knife*, Hôpital Erasme et Service de Radiothérapie, Institut Jules Bordet

### RESUME

*Les métastases cérébrales (MC) sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes chez les patients cancéreux. En dehors des corticoïdes, la radiothérapie cérébrale in toto (RTC) reste le traitement de référence avec cependant des résultats décevants à long terme. Chez les patients ayant une métastase cérébrale unique, la survie et la qualité de vie peuvent être améliorées suite à une chirurgie associée à une radiothérapie cérébrale in toto. Malheureusement, si la chirurgie n'est pas envisageable (localisation risquée ou contre-indication chirurgicale), alors la radiosurgery (RC) est une alternative de qualité. La RC permet d'obtenir un excellent contrôle local et aussi de traiter plusieurs MC durant la même séance. Il n'y a pas de gain en termes de survie si on compare l'association RC + RTC vs chirurgie + RTC vs une RC seule. La RC peut dès lors être proposée en première intention surtout en présence de facteurs pronostiques favorables. Cette approche permet d'épargner au patient une RTC et sa toxicité potentielle, particulièrement chez les survivants à long terme.*

*Rev Med Brux 2012 ; 33 : 371-6*

### ABSTRACT

*Brain metastases (BC) are the cause of important mortality and morbidity in cancer patients. Corticoids and Whole Brain Radiotherapy (WBRT) remains the standard treatment but, at the long term, the results are disappointing.*

*In patients with a single metastase, the survival and the Quality of Life (QoL) can be improved by surgery combined with WBRT. Unfortunately, if surgery (S) is impossible because of the number and/or the site of the metastases or any contra-indication for surgery, radiosurgery (RS) remains a good alternative choice. RS allows an excellent local control of the lesions and can be applied to several lesions at the same time.*

*There is no advantage in in terms of survival between RS + WBRT and S + WBRT or RS alone. RS can therefore be recommended as a first treatment approach, namely when favourable prognostic factors are present. This approach allows to avoid WBRT and its potential toxicity, namely in long term survival.*

*Rev Med Brux 2012 ; 33 : 371-6*

*Key words : radiosurgery, Gamma Knife, brain metastases, treatment, whole brain radiotherapy, surgery*

### INTRODUCTION

Les métastases cérébrales (MC) représentent la plus haute fréquence des tumeurs intracérébrales chez l'adulte. La fréquence annuelle est estimée à environ 170.000 nouveaux cas aux Etats-Unis. Les MC touchent de 10 à 30 % des patients atteints d'un cancer<sup>1,2</sup>. Cette incidence est en augmentation. Cela s'explique par l'augmentation de la fréquence des cancers associés au vieillissement de la population, par l'efficacité croissante des traitements (loco-régionaux et/ou systémiques) qui améliorent la survie des patients, par les progrès de l'imagerie liés essentiellement aux performances de l'IRM et enfin par la programmation

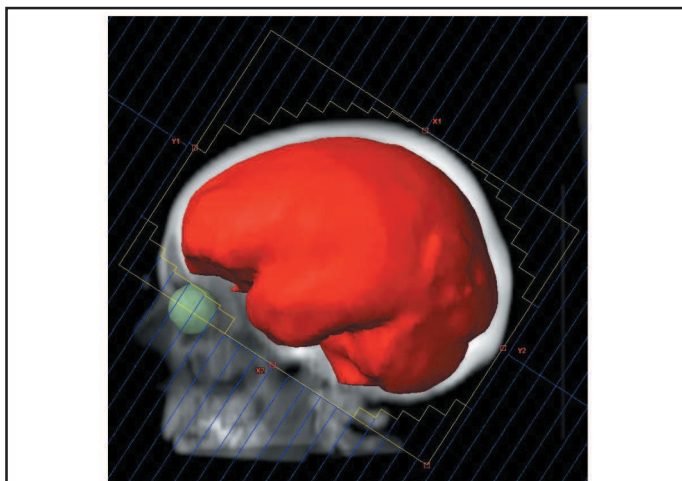
systématique d'un bilan qui permet de déceler une ou des MC de petites tailles le plus souvent asymptomatiques.

Les patients atteints de MC peuvent développer des signes neurologiques qui vont altérer leur autonomie fonctionnelle. La clinique associe le plus souvent des céphalées, des troubles cognitifs et du comportement, des crises d'épilepsie et divers déficits focaux en fonction de la localisation des MC. Environ 20 % sont asymptomatiques mais cette fréquence augmente par le dépistage radiologique systématique du cerveau.

Les cancers pulmonaires sont à l'origine de 40 voire 50 % des MC, suivis en fréquence par les cancers mammaires (~ 15 %) et des mélanomes (~ 10 %), en sachant que toutes les tumeurs primitives peuvent générer des MC. Dans 15 % des cas, la tumeur primitive n'est pas détectée au moment du diagnostic.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'IRM qui est l'examen de référence qui est nettement plus performant que le CT-scan. L'IRM doit comprendre idéalement les séquences Flair, 3D MTC avec injection d'une double voire triple dose de Gadolinium.

Le traitement des MC repose sur 4 piliers : la chirurgie, la radiothérapie cérébrale *in toto* (RTC) (figure 1), la radiochirurgie (RC) et la chimiothérapie (CT).



**Figure 1 : Exemple d'une radiothérapie cérébrale *in toto* (RTC). Le volume rouge correspond au cerveau du patient qui est traité. Le contour jaune en escalier correspond aux lames qui ont pour but de bloquer les rayons et de protéger des structures comme les yeux (volume vert).**

## LA PLACE DE LA RADIOTHERAPIE

En cas d'abstention thérapeutique, la survie médiane est de 1 mois ; cette survie double à 2 mois avec un traitement à base de corticoïdes<sup>3</sup>.

En 1954, Chao *et al.* ont publié une amélioration des résultats après une RT cérébrale avec une survie médiane de 3 à 6 mois<sup>4</sup>. Par la suite, de nombreux fractionnements de RTC ont été testés, mais aucun ne s'est révélé être supérieur : aujourd'hui encore, le fractionnement le plus utilisé est de 30 Gy répartis sur 10 séances et 2 semaines de traitement.

De ces études, plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés. Ainsi, sur une population de 1.200 patients répartis sur 3 études consécutives chez des patients atteints de métastase(s) cérébrale(s) et traités par RTC explorant plusieurs schémas de radiothérapie, une analyse statistique a relevé plusieurs facteurs pronostiques associés à une amélioration de la survie. Parmi ces facteurs, on retrouve : un âge < 65 ans, un index de Karnofsky > 70, une tumeur primitive contrôlée et une généralisation exclusivement cérébrale. De cette analyse statistique est né le

système de stratification appelé RPA (*Recursive Partitioning Analysis*) qui donne les résultats suivants : en présence des 4 facteurs pronostiques précités (RPA classe I), la survie médiane est de 7,1 mois ; si le patient a un index de Karnofsky < 70, alors sa survie médiane est de l'ordre de 2,3 mois (RPA classe III) ; les autres patients appartiennent au dernier groupe avec une survie médiane de 4,2 mois (RPA classe II)<sup>5</sup>.

La RTC exclusive s'adresse généralement aux patients avec des MC multiples surtout si la maladie extracérébrale est évolutive. Par contre, en présence d'une MC solitaire chez un patient en bon état général, un traitement local plus agressif doit être envisagé comme la chirurgie et/ou la RC.

## LA PLACE DE LA CHIRURGIE

La chirurgie est recommandée pour poser un diagnostic de certitude. En effet :

- en présence d'une masse cérébrale, une chirurgie (voire une biopsie) est indiquée si le patient n'a pas d'antécédent néoplasique connu ;
- si l'intervalle temps avec le diagnostic de la tumeur primitive est long (plusieurs années) surtout en l'absence d'une généralisation viscérale ou osseuse ;
- lorsque l'imagerie cérébrale n'est pas typique.

Certaines tumeurs ne sont que très rarement à l'origine de MC comme les tumeurs cutanées ou hématologiques.

La chirurgie est également recommandée pour le traitement des métastases uniques, surtout si elles sont de taille importante ou s'il n'y a pas d'amélioration clinique sous corticoïdes et que la vie du patient est menacée.

La chirurgie est habituellement associée à une RTC. En effet, 2 études randomisées ont démontré que la RT postopératoire chez des patients avec une métastase cérébrale unique avaient un meilleur contrôle local (80 % vs 50 %) et une meilleure survie médiane (9 à 10 mois vs 3 à 6 mois) par rapport à une RTC seule<sup>6,7</sup>. De plus, les patients opérés gardaient une indépendance fonctionnelle plus durable<sup>7</sup>.

En conclusion, pour les MC uniques, la chirurgie suivie d'une RTC peut être considérée comme le traitement de référence chez les patients avec un bon état général et une maladie extracérébrale contrôlée voire absente.

## CHIRURGIE SEULE OU CHIRURGIE ASSOCIEE A UNE RTC ?

Une étude randomisée s'adressant à des patients avec un bon état général et une MC unique, a comparé une chirurgie seule à une chirurgie suivie d'une RTC. Après chirurgie seule, le taux de récurrence cérébrale globale est de 70 % avec 46 % de récurrence locale et 37 % de récurrence ailleurs dans le cerveau (régionale) comparé à 18 % de récurrence cérébrale globale avec

10 % de récurrence locale et 14 % de récurrence régionale si la RTC suit la chirurgie. De plus, un décès d'origine neurologique est estimé à 44 % dans le bras chirurgie seule et de 14 % dans le bras combinant chirurgie et RTC. Il est à noter que 2/3 des patients traités par chirurgie seule ont dû avoir recours à une RTC de rattrapage au moment de la récurrence<sup>9</sup>. Cette étude plaide donc pour la programmation systématique d'une RTC adjuvante après une chirurgie. En effet, avec une chirurgie seule, le patient a un moins bon contrôle de la maladie cérébrale et un plus grand risque de décéder d'une cause neurologique.

Nous avons vu que la RTC améliore la survie (3 à 6 mois) par rapport aux traitements supportifs (1 à 2 mois). Les résultats sont meilleurs si une chirurgie peut être retenue (survie de 10 à 11 mois). Malheureusement, la localisation des MC dans des zones fonctionnelles limite souvent un geste chirurgical. La RC est alors une alternative de qualité.

## LA RADIOCHIRURGIE

La radiochirurgie (RC) est une technique de radiothérapie focalisée (concentrée) qui délivre en une séance unique, une dose de radiothérapie élevée, en condition stéréotaxique, sur une cible tumorale intracérébrale tout en protégeant au maximum le tissu de voisinage. La RC est une réelle alternative à un traitement chirurgical si ce dernier ne peut être réalisé techniquement soit pour des localisations risquées ou encore pour des raisons médicales ne permettant pas une anesthésie générale. Un des avantages majeurs de la RC est que plusieurs MC (figure 2) peuvent être traitées durant la même séance et qu'un retraitement peut être envisagé si des nouvelles métastases apparaissent.

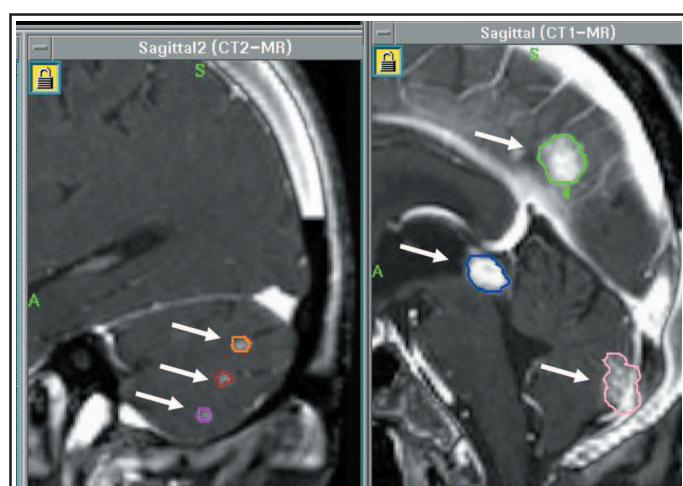


Figure 2 : Illustration d'un traitement par *Gamma Knife* de MC multiples (7 flèches blanches visibles en vue sagittale) durant la même séance de RC.

L'efficacité de la RC est d'autant plus grande que les MC à traiter sont de petite taille ce qui plaide pour la programmation régulière d'une IRM cérébrale. En effet, la dose administrable est liée au volume à traiter : les petites MC pourront recevoir la dose optimale avec un risque minimal ; à l'inverse, les MC

avec un volume important recevront une dose réduite, probablement moins efficace. Cela a été évalué dans une étude de toxicité qui a démontré que pour un taux de complication égal, il faut adapter la dose de RC selon le schéma suivant : 24 Gy pour les métastases inférieures à 2 cm, 18 Gy pour les métastases dont le plus grand axe est compris entre 2 et 3 cm, et enfin 15 Gy pour les métastases de plus de 3 cm, dont l'efficacité est probablement limitée<sup>9</sup>. Parmi les effets secondaires, dont l'œdème péri-lésionnel est le plus important en fréquence, la radionécrose (figure 3) est la complication la plus redoutée surtout si elle devient symptomatique : dans cette étude de toxicité, ce risque était de 5 % à 6 mois, 8 % à 12 mois, 9 % à 18 mois et enfin de 11 % à 24 mois. Il faut noter que ces patients avaient un antécédent de RT cérébrale partielle ou *in toto*<sup>9</sup>.

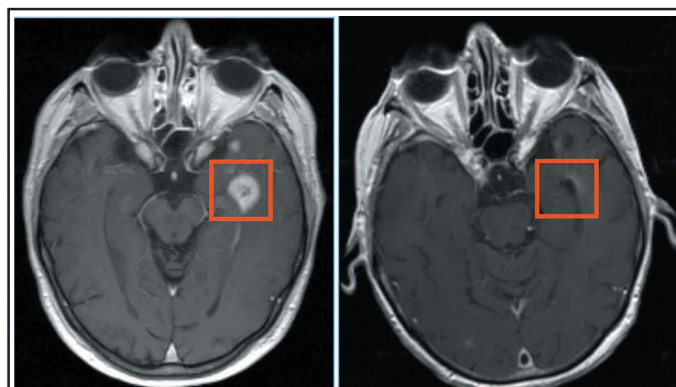


Figure 3 : Illustration d'une MC (encadré rouge) d'un cancer pulmonaire présentant une radionécrose asymptomatique à 6 mois du *Gamma Knife*, d'évolution spontanément favorable à 16 mois du traitement.

Ainsi, il est possible de proposer une RC à des patients préalablement irradiés. La RC peut être : 1) prescrite en rattrapage en cas d'une récurrence après une RTC, 2) associée d'emblée à la RT cérébrale (= *boost*), 3) programmée en première ligne, réservant la RTC pour les récurrences.

## LA RC ASSOCIEE OU NON A UNE RTC

### RTC seule comparée à une RTC + RC

Plusieurs études randomisées n'ont pas démontré de gain en survie si la RC est associée à une RT cérébrale. Parmi ces études, la plus importante a été conduite par le RTOG. Cette étude multicentrique comparait une RTC seule à une RTC combinée à une RC. Ces patients pouvaient avoir au maximum 4 MC. Il n'y avait pas d'amélioration significative de la survie entre les 2 groupes. Par contre, l'association RTC et RC améliorait la survie pour les sous-groupes suivants : les MC uniques, le RPA classe I et une histologie de type épidermoïde. Le taux de contrôle local était respectivement de 82 % vs 71 % à 1 an en faveur du traitement combiné. En outre, le traitement combiné permettait également d'améliorer la qualité de vie sur le plan neurologique et une moindre dépendance aux corticoïdes<sup>10</sup>.



## RC seule comparée à une RC associée à une RTC

Une autre étude randomisée multicentrique comparant RC seule à une RC combinée à une RT cérébrale a démontré qu'il n'y avait pas de gain en termes de survie entre les 2 groupes. Par contre, le taux d'échec local était moins bon avec la RC seule (89 % vs 72 % à 1 an) et comme attendu, le taux d'échec à distance (apparition de nouvelles MC dans le reste du cerveau) était également supérieur dans le bras RC seul. Cependant, après traitement de rattrapage sur les nouvelles MC par des RC successives, le taux de contrôle cérébral à 1 an devenait équivalent (72 % vs 70 %) <sup>11</sup>. Pour exemple, dans notre série, environ 1/4 des patients ont eu de 2 à 7 radiochirurgies (de rattrapage) par *Gamma Knife*.

## RC seule comparée à une chirurgie associée à une RTC

Une étude randomisée, pour les patients présentant une MC unique, a comparé une RC seule à une chirurgie associée à une RTC. Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie (respectivement de 10,3 vs 9,5 mois), de décès neurologique et de contrôle local (97 % vs 82 %). Par contre, comme attendu, il y avait plus de récurrence cérébrale (26 % vs 3 %) et comme pour l'étude précédente, cette différence disparaissait à 1 an grâce aux RC de rattrapage <sup>12</sup>.

En conclusion, les avantages de la RC consistent en une courte durée d'hospitalisation, la possibilité de

traiter plusieurs MC le même jour, un taux de complication très faible, une efficacité équivalente à une chirurgie suivie d'une RTC.

La RC seule peut être le traitement de référence pour autant qu'un bilan cérébral soit réalisé régulièrement afin de détecter précocement l'apparition de nouvelles MC et de les traiter par une voire des RC de rattrapage et ce avant l'apparition de symptômes. Cette approche permet d'éviter une RTC systématique et en parallèle sa toxicité potentielle pour les survivants à long terme. Le taux de contrôle local est d'environ 90 % à 1 an et persiste à 65 % au-delà de 5 ans (figure 4).

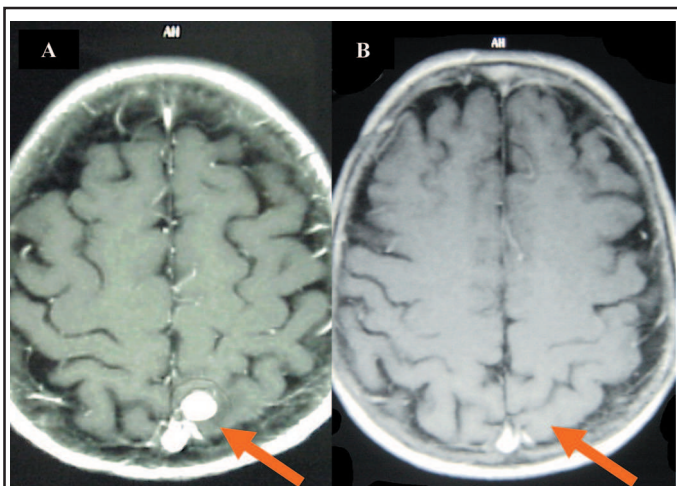
## LES FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES ET LEURS CLASSIFICATIONS

Dans la littérature, de nombreux facteurs pronostiques sont associés à une amélioration de la survie chez les patients atteints de métastases cérébrales (MC) et traités par radiochirurgie (RC).

Parmi ces facteurs pronostiques, les plus souvent cités sont le statut de la maladie extracérébrale, l'état général du patient exprimé par le score de Karnofsky (tableau 1), le statut de la maladie de départ, le nombre de métastases et leur volume, l'âge.

Il y a dans la littérature plusieurs systèmes de classification qui regroupent ces divers facteurs pronostiques. Parmi ceux-ci, il y a le RPA <sup>5</sup>, le SIR <sup>13</sup> et le BSBM <sup>14</sup>.

Index de Karnofsky		ECOG ou Zubrod (O.M.S.)		
Description des capacités	%	Critères	Echelle	Définition
Activité normale, sans prise en charge particulière	100	Etat général normal, sans plaintes ni signes de maladie	0	Asymptomatique
	90	Activité normale - Signes et symptômes mineurs de la maladie	1	Symptomatique mais ambulatoire
	80	Activité normale avec difficultés - Symptômes de la maladie		
Incapable de travailler - Séjour à la maison et soins personnels possibles	70	Capable de se prendre en charge - Incapable de travailler normalement	2	Symptomatique, alité < 50 % du temps
	60	Besoin d'assistance modérée avec soins médicaux fréquents		
	50	Besoin d'assistance permanente avec soins médicaux fréquents	3	Symptomatique, alité > 50 % du temps
Incapable de se prendre en charge avec soins institutionnels souhaitables	40	Invalide - Besoin de soins spécifiques et d'assistance		
	30	Invalide - Hospitalisé - Pas de risque de décès imminent	4	Grabataire
	20	Fort invalidé - Hospitalisé - Traitement intensif		
Etat terminal	10	Moribond		
	0	Décès	5	Décès



**Figure 4 :** Exemple d'une métastase cérébrale (flèche rouge) d'un mélanome traité par *Gamma Knife*. Par la suite, il y a une disparition de la prise de contraste qui persiste sur le dernier contrôle réalisé à 100 mois (> 9 ans) du traitement radiochirurgical illustrant un excellent contrôle local à très long terme.

**Tableau 2 :** Classification RPA qui rassemble 4 facteurs pronostiques favorables. La classification RPA classe I concerne les 4 facteurs pronostiques (meilleur sous-groupe). La classification RPA III concerne les patients avec un mauvais état général avec un KPS < 70 (plus mauvais sous-groupe). La classification RPA classe II concerne les patients avec un KPS ≥ 70 associé à maximum 2 autres facteurs pronostiques favorables (sous-groupe intermédiaire).

<b>Recursive Partitioning Analysis (RPA)</b>			
	Classe I	Classe II	Classe III
KPS	≥ 70 et	≥ 70 et	< 70
Age	≤ 65 ans et	> 65 ans ou	
Maladie primitive	contrôlée et	incontrôlée ou	
Maladie métastatique	cérébrale seule	cérébrale et autres sites	

**Tableau 3 :** La classification SIR associe 5 facteurs pronostiques, chacun gradé de 0 à 2 points. Le score varie de 0 à 10 points. Plus le score est élevé, meilleure est la survie.

<b>Score Index for Radiosurgery (SIR)</b>			
Variable/Score	0	1	2
Age (ans)	60	51-59	50
KPS	50	60-70	80-100
Maladie extracérébrale	Progressive	Stable ou en rémission partielle	Rémission complète ou pas d'évidence de maladie résiduelle
Nombre de métastases	3	2	1
Volume de la plus grande métastase (cc)	13	5-13	< 5
TOTAL	0		10

**Tableau 4 :** La classification BSBM associe 3 facteurs pronostiques, chacun gradé de 0 ou 1 point. Le score varie de 0 à 3 points. Plus le score est élevé, meilleure est la survie.

<b>Basic Score for Brain Metastases (BSBM)</b>		
Variable/Score	0	1
KPS	< 80	80-100
Maladie métastatique extracérébrale	oui	non
Tumeur primitive contrôlée	oui	non
Total	0	3

Ces classifications sont détaillées dans les tableaux 2, 3 et 4.

## CAS PARTICULIERS DU NOMBRE DE METASTASES CEREBRALES

Il semble logique de penser que survie puisse être péjorativement influencée par le nombre de métastases, une MC unique ayant une meilleure survie. Cependant, il n'y pas unanimité sur cette affirmation, même si la survie est probablement altérée si le nombre de MC excède 3 ou 4. Ce facteur apparaît essentiellement en analyse univariée<sup>10,11</sup>.

Les études randomisées, impliquant la RC, concernent les patients ayant 1 à 4 MC. Au-delà de 4 MC, il n'y a pas d'essais cliniques actuellement à notre disposition pour déterminer les patients qui pourraient bénéficier d'une RC. Seules des études rétrospectives sont disponibles. Ainsi, dans une étude américaine concernant le cancer du sein avec MC, les patients ayant plus de 4 MC n'avaient pas une moins bonne survie comparés aux patients ayant 1 à 4 MC<sup>15</sup>. Une autre étude japonaise fait état de résultats équivalents pour des patients traités pour plus de 10 MC<sup>16</sup>. Notre centre *Gamma Knife* confirme cette tendance (données non publiées).

## CONCLUSIONS

### Patients ayant une MC unique

Clairement, un traitement local agressif est nécessaire et peut être réalisé soit par chirurgie soit par RC avec des résultats similaires. Dans les 2 cas, les résultats sont optimaux si une RTC est associée. Cependant, l'étude japonaise suggère qu'une RC seule suivie de RC de rattrapage est aussi efficace en termes de survie qu'un traitement qui associe une RC à une RTC.

### Patients ayant 2 à 4 MC

Dans cette situation, la RC offre une possibilité d'un traitement local agressif. Son association à une RTC est suggérée par l'étude américaine. La question fondamentale est de savoir si la RTC peut être remplacée par une RC de rattrapage chez les patients avec un potentiel de survie à long terme.

## Patients ayant plus de 4 MC

Dans ce cas, la RTC reste le traitement standard. Cependant, la RC devrait être investiguée comme une alternative chez les patients avec un nombre limité de MC et ayant un réel potentiel de survie à long terme. L'association de la RC à la RTC peut, chez ces patients, améliorer le contrôle local.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta M : Whole-Brain Radiotherapy in the Management of Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1295-304
2. Kaal E, Niël C, Vecht C : Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol* 2005 ; 4 : 289-98
3. Posner JB : Management of central nervous system metastases. *Semin Oncol* 1997 ; 4 : 81-91
4. Chao J, Phillips R, Nickson J : Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer* 1954 ; 7 : 682-9
5. Gaspar L, Scott C, Murray K *et al.* : Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 1001-6
6. Patchell R, Tibbs P, Walsh J *et al.* : A randomized trial of surgery in the management of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 494-500
7. Vecht C, Haaxma-Reiche H, Noordijck E *et al.* : Treatment of single brain metastasis : radiotherapy alone or combined with neurosurgery ? *Ann Neurol* 1993 ; 33 : 583-90
8. Patchell R, Tibbs P, Regine W *et al.* : Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain : a randomized trial. *JAMA* 1998 ; 280 : 1485-9
9. Shaw E, Scott C, Souhami L *et al.* : Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases : final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 291-8
10. Andrews D, Scott C, Sperduto P *et al.* : Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases : phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 1665-72
11. Aoyama H, Shirato H, Nakagawa K *et al.* : Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases : a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 ; 295 : 2483-91
12. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn J, Steiger H, Kreth F : Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain : a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008 ; 87 : 299-307
13. Weltman E, Salvajoli J, Brandt R *et al.* : Radiosurgery for brain metastases : a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 46 : 1155-61
14. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N *et al.* : Radiosurgery for treatment of brain metastases : estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 60 : 218-224
15. Kased N, Binder K, McDermott M *et al.* : Gamma Knife radiosurgery for brain metastases from primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 60 : 218-24
16. Yamamoto M, Kawabe T, Barfod B. : How many metastases can be treated with radiosurgery. *Prog Neurol Surg.* Basel, Karger, 2012 ; 25 : 261-72

### Correspondance et tirés à part :

D. DEVRIENDT  
Hôpital Erasme  
Centre *Gamma Knife*  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles  
E-mail : daniel.devriendt@ulb.ac.be

Travail reçu le 4 juillet 2012 ; accepté dans sa version définitive le 5 juillet 2012.