



Facteurs pronostiques du contrôle local et facteurs prédictifs de radionécrose cérébrale après traitement par radiochirurgie des malformations artério-veineuses cérébrales: étude rétrospective des patients traités au CHRU de Nancy et au Centre Alexis Vautrin entre 1992 et 2004

Nicolas Blanchard

► **To cite this version:**

Nicolas Blanchard. Facteurs pronostiques du contrôle local et facteurs prédictifs de radionécrose cérébrale après traitement par radiochirurgie des malformations artério-veineuses cérébrales: étude rétrospective des patients traités au CHRU de Nancy et au Centre Alexis Vautrin entre 1992 et 2004. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. hal-01732369

HAL Id: hal-01732369

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732369>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Nicolas BLANCHARD

Le 02 février 2007

FACTEURS PRONOSTIQUES DU CONTROLE LOCAL ET FACTEURS PREDICTIFS DE RADIONECROSE CEREBRALE APRES TRAITEMENT PAR RADIOCHIRURGIE DES MALFORMATIONS ARTERIO-VEINEUSES CEREBRALES :

ETUDE RETROSPECTIVE DES PATIENTS TRAITES AU CHRU DE NANCY ET AU CENTRE ALEXIS
VAUTRIN ENTRE 1992 ET 2004.

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur	L.PICARD	Président
Monsieur le Professeur	D.PEIFFERT	Juge
Monsieur le Professeur	R.ANXIONNAT	Juge
Madame le Docteur	V.BERNIER	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –

Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET – Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIERE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT – Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET –
Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude PERRIN – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BÜNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur L.PICARD

Professeur de Radiologie

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites d'accepter la présidence de notre thèse.

Votre expérience du sujet vous confère une renommée internationale.

Nous apprécions l'étendue de votre savoir et de votre jugement critique.

Votre proximité du patient, appréhendée par une approche clinique mais également psychosociale, vous vaut notre très grand respect.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, la gentillesse de votre accueil dans votre service, et pour l'ensemble de vos conseils avisés au cours de ce travail.

Nous espérons que celui-ci sera à la hauteur de la reconnaissance et de l'admiration qu'il nous donne l'occasion de vous témoigner.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur D.PEIFFERT
Professeur de Cancérologie-Radiothérapie

Nous vous sommes reconnaissants d'accepter de juger ce travail.

Nous sommes très sensibles aux encouragements que vous nous avez apportés tout au long de ce travail ainsi que pour les discussions que nous avons eues et qui ont éclairé nos décisions.

Nous vous témoignons notre grande gratitude pour nous avoir accueilli au sein de votre service, et pour l'enseignement que vous nous avez donné durant ces cinq années d'internat. Votre expérience en curiethérapie vous vaut notre profond respect.

Nous vous prions de trouver dans ce travail, l'expression de notre considération sincère et de notre gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur R.ANXIONNAT

Professeur de Radiologie et Imagerie Médicale (type mixte : clinique)

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de juger cette thèse et sommes honorés par l'intérêt que vous y portez.

Nous avons eu la chance au cours de notre internat de bénéficier de votre enseignement.

Nous avons été très sensibles à votre disponibilité, votre accessibilité et à vos conseils.

Nous vous prions de trouver dans ce travail, l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Juge

Madame le docteur V.BERNIER

Oncologue-Radiothérapeute

Nous vous remercions de nous avoir encadrés dans la direction et la réalisation de ce travail.

Nous souhaitons exprimer notre reconnaissance pour votre disponibilité, la rapidité de vos réponses à nos interrogations, et votre soutien constant au cours de la progression de ce travail.

Notre terre d'origine commune et votre humour en toutes circonstances nous ont très vite rapprochés, et rendus complices.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de vos attentes, de notre considération et de notre gratitude.

Je dédie ce travail à

Alice pour ton amour, ton soutien inconditionnel et permanent. Tout ceci n'aurait aucune valeur si tu ne le partageais pas à mes côtés.

Axelle, et à tes nombreux futurs frères et sœurs, je l'espère. Tu nous donnes à ta maman et moi tous les jours, ce petit plus inexplicable qui donne tout son sens à la vie.

Mes parents, Katia et Jean pour tout l'environnement affectif et intellectuel que vous m'avez apporté. Pour les valeurs que vous avez sues me communiquer. Mention spéciale pour toi maman, qui m'a supporté quotidiennement pendant toutes mes études de médecine, ce qui relève de l'exploit.

Mon frère, Laurent, pour ta joie de vivre, et notre complicité fraternelle.

Karine, pour ton humour décalé, et ta simplicité naturelle.

Mes grands parents, ma marraine et mon grand oncle.

Mes beaux parents, Denise et Henri, mes belles sœurs (au sens propre comme au sens figuré) et à mes beaux frères présents. Tout particulièrement pour toi Philippe, qui m'a permis de connaître durant mon externat cette merveilleuse spécialité qu'est la radiothérapie. Pour Alexis et Henri, également, qui au sein de cet environnement médical familial, ont l'immense plaisir de partager nos innombrables conversations plus au moins professionnelles, et voient tous les jours bien malgré eux leurs connaissances médicales s'élargir.

Mes neveux et nièces, pour toutes leurs facéties.

Mes amis caprins du « ch'nord » (Rool, Rémi, Marcu, François, Saïmone, Guinôme, Gino, Nanfoine, Peter, Djalalalabad, Hugolin, Foob, Mike) et leur compagne, avec qui mes années de lycée sont passées si vite.

Mes partenaires de promotion (Ben, Steph, Gégé), mes compères de la faculté. A Vincent.

Clotilde et Jean Christophe pour leur accueil lors de notre arrivée à Nancy

Remerciements

Au Docteur BRUNAUD, pour la patience dont tu fais preuve au quotidien pour m'expliquer entre autre, la curiethérapie. Merci pour ta disponibilité, ton empathie et pour ta gentillesse.

Au Docteur HOFFSTETTER, pour sa rigueur au travail.

Au Docteur BECKENDORF, pour l'étendue de ses connaissances bibliographiques de la radiothérapie, et pour sa disponibilité.

Au Docteur GRAFF, pour ses bons conseils dans l'utilisation du logiciel de dosimétrie.

Au Docteur LAPEYRE, pour sa rigueur, et la qualité de ses enseignements.

Au Docteur MARCHAL, pour mon intégration dans l'équipe médicale et son humanité.

Aux Docteurs TOUSSAINT et ROUSSELOT, pour leur proximité, et leur dévouement pour les patients.

Aux Docteurs GEOFFROIS et KAMINSKY, pour leur goût du travail bien fait, et leur professionnalisme.

Au Docteur WEBER, pour sa proximité avec les étudiants, et pour ses conseils avisés concernant l'utilisation du logiciel « END NOTE® ».

Au Docteur RIOS, pour sa rigueur de travail.

Au Professeur CONROY, pour l'étendue de ses connaissances en cancérologie.

Aux Docteurs UWER et DIETMANN, dont les conseils au cours de mon stage en oncologie médicale m'ont été d'un très grand secours.

Au Docteur DESANDES, pour l'apport de son expertise statistique dans ce travail.

A mes collègues internes d'oncologie et de radiothérapie (Alice, Anne, Mathilde, Laetitia, Cedrik, Marie Virginie, Hélène, Céline, Guillaume, Mohamed, Guizlane, Nawal, Sophie, Laurent) qui me supportent ou m'ont supporté au quotidien. Merci en particulier à Guillaume.

A l'ensemble de l'équipe de physique, en particulier Isabelle et Christine pour leur soutien dans la réalisation de ce travail, leurs réflexions, et leurs corrections

A toutes les secrétaires, en particulier à Véronique, Sophie, et Céline. Merci pour vos innombrables services rendus.

A l'ensemble du personnel soignant du CAV pour leurs compétences, leur empathie, et leur professionnalisme. Spécialement pour les manipulatrices et les aides soignantes de radiothérapie, de curiethérapie, et pour les infirmières du 1^{er} étage (droit et gauche).

A Joëlle, pour la qualité des photos.

A tous les patients et à leur famille.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leurs intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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

LISTE DES ABREVIATIONS

- MAV : Malformation Artério-Veineuse.
- CAV : Centre Alexis Vautrin.
- CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire.
- Gy : Gray, unité internationale de dose absorbée. Equivalent à 1 Joule absorbé par Kilo de matière.
- V 12 Gy : Volume de parenchyme cérébral couvert par l'isodose 12 Gy.
- IRMn : Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire.
- LINAC : Accélérateur linéaire de particules.
- Dmax : Dose maximale délivrée au sein d'un volume de tissu traité.
- MV : Méga Volt.
- HDV : Histogramme Dose Volume.
- SF2 : Fraction cellulaire survivante après une irradiation de 2 Gy en dose unique.
- RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité.
- IGRT : « Imaged Guided Radiotherapy » (Radiothérapie guidée par l'imagerie).

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	21
2	PRINCIPES GENERAUX DE LA RADIOCHIRURGIE STEREOTAXIQUE.....	22
2.1	Introduction	22
2.2	Principes physiques	22
2.2.1	Type de rayonnement utilisé.....	22
2.2.1.1	Photons X à haute énergie.....	22
2.2.1.2	Rayons gamma.....	23
2.2.2	Optimisation balistique.....	24
2.2.2.1	Le repère géométrique invariable.....	24
2.2.2.2	Place de l'imagerie.....	24
2.2.2.3	Détermination de la balistique.....	24
2.3	Particularités radiobiologiques.....	25
2.3.1	Du fractionnement.....	25
2.3.2	De la dose.....	26
2.3.2.1	Expression.....	26
2.3.2.2	Prescription.....	26
2.3.3	Principes radiobiologiques de la radiochirurgie des MAV.....	26
2.4	Evolution des techniques.....	27
2.4.1	Du Gamma Knife.....	27
2.4.2	Des traitements avec accélérateurs linéaires.....	27
2.4.2.1	Arc-thérapie.....	27
2.4.2.2	Champs fixes.....	27
2.4.2.3	Cyber Knife.....	28
2.4.2.4	Commentaires issus de la littérature.....	28
2.5	Données dosimétriques.....	29
2.5.1	Spécification de la dose.....	29
2.5.2	Choix de l'isodose 70 %.....	30
2.5.3	Importance du gradient de dose (« falloff »).....	30
2.6	Procédure thérapeutique du centre hospitalier universitaire de Nancy.....	30
3	MALFORMATIONS ARTERIO-VEINEUSES.....	33
3.1	Définition.....	33
3.2	histologie.....	33
3.3	Pathogenèse.....	33
3.4	Epidémiologie.....	34
3.5	Diagnostic.....	34
3.6	Modalités thérapeutiques.....	35
3.6.1	Embolisation.....	35
3.6.2	Chirurgie.....	36
3.6.3	Radiochirurgie.....	36
3.6.4	Place de l'abstention thérapeutique.....	38

3.6.5	Choix de la stratégie thérapeutique.....	38
3.7	Pronostic.....	38
3.8	Complications.....	39
3.8.1	De la malformation.....	39
3.8.2	Du traitement.....	40
3.8.2.1	Par embolisation.....	40
3.8.2.2	Par chirurgie.....	41
3.8.2.3	Par radiochirurgie.....	42
3.9	Evolution.....	44
3.9.1	Naturelle.....	44
3.9.2	Après traitement.....	45
3.9.2.1	Par embolisation.....	45
3.9.2.2	Par chirurgie.....	46
3.9.2.3	Par radiochirurgie.....	46
4	ETUDE RETROSPECTIVE.....	48
4.1	Objectifs.....	48
4.2	Matériels et méthodes.....	48
4.2.1	Période de l'étude.....	48
4.2.2	Patients.....	48
4.2.2.1	Critères d'inclusion.....	48
4.2.2.2	Critères d'exclusion.....	48
4.2.3	Techniques de traitement.....	49
4.2.4	Recueil des données.....	50
4.2.5	Critères de jugement principaux.....	50
4.2.5.1	Le contrôle local.....	50
4.2.5.2	La radionécrose cérébrale.....	50
4.2.6	Analyse statistique.....	51
4.3	Résultats.....	51
4.3.1	Population de l'étude.....	51
4.3.1.1	Caractéristiques démographiques.....	51
4.3.1.2	Caractéristiques cliniques.....	51
4.3.1.3	Caractéristiques thérapeutiques.....	52
4.3.2	Contrôle local.....	53
4.3.2.1	Taux.....	53
4.3.2.2	Facteurs pronostiques.....	54
4.3.2.3	Probabilité de contrôle local par méthode de COX.....	58
4.3.3	Radionécrose.....	60
4.3.3.1	Taux.....	60
4.3.3.2	Facteurs prédictifs.....	60
4.3.3.3	Risque relatif de radionécrose cérébrale par méthode de COX.....	64
5	DISCUSSION	66
5.1	Commentaires de l'étude.....	66
5.1.1	Points forts.....	66
5.1.2	Points faibles.....	66
5.2	Comparaison des résultats avec les données issues de la littérature.....	66
5.2.1	Concernant le contrôle local.....	66

5.2.2	<i>Concernant les radionécroses cérébrales</i>	70
5.3	<i>Synthèse</i>	74
6	CONCLUSION	79
7	BIBLIOGRAPHIE	80
8	ANNEXES	87

1 Introduction

Les malformations artério-veineuses (MAV) cérébrales sont des entités pathologiques complexes, tant dans leur expression pathogénique, que dans leur présentation anatomo clinique.

Cette complexité est complétée par la difficulté du choix de l'option thérapeutique optimale à proposer au patient, qui réside dans le bénéfice lié à la réalisation du traitement et son risque, ainsi que le risque lié à l'évolution naturelle de la malformation.

Plusieurs types de traitement sont à la disposition des thérapeutes : exérèse radicale micro chirurgicale, embolisation hyperselective, et radiochirurgie stéréotaxique. Le choix pour la technique du traitement d'une malformation artério-veineuse tient compte de nombreux paramètres, en particulier de ses caractéristiques anatomiques et morphologiques intrinsèques, mais aussi de l'expérience clinique des thérapeutes impliqués dans la réalisation du traitement.

Les différentes techniques connaissent une évolution permanente et peuvent être administrées de façon alternée au patient au cours du temps.

La radiochirurgie délivrée en mode stéréotaxique, complétant ou non l'embolisation hyperselective des MAV est une modalité thérapeutique utilisée au centre hospitalo-universitaire de Nancy depuis septembre 1992. Deux cent trente patients ont été traités entre cette date et décembre 2004. Ce travail rapporte les principes généraux physiques, radiobiologiques et dosimétriques du traitement, les caractéristiques des malformations artério-veineuses, et les résultats de l'étude rétrospective menée durant cette période.

Il s'inscrit dans la continuité de la thèse du Docteur Bollet qui retrouvait comme seul facteur pronostique du contrôle local un volume des malformations inférieur à $7,4 \text{ cm}^3$. Il recommandait également d'augmenter la dose prescrite à la périphérie de la malformation à 18 Gy au moins, pour permettre d'optimiser le contrôle local.

Le but de l'étude est d'évaluer au cours du temps après radiochirurgie, l'évolution du contrôle local et des radionécroses cérébrales, ainsi que d'établir des facteurs pronostiques de guérison, et des facteurs prédictifs de la survenue d'une radionécrose.

2 Principes généraux de la radiochirurgie stéréotaxique

2.1 Introduction

La radiochirurgie utilisée pour la première fois par Lars Leksell (photo n°1, page 87) en 1949 (1), a pour but de focaliser sur une ou plusieurs cibles (de petite taille le plus souvent), de multiples faisceaux de rayonnement ionisants (fixes ou mobiles de type arcs). Ce traitement s'applique principalement à des pathologies intra crâniennes, mais aussi intra thoraciques. Le terme « chirurgie » fait appel à la précision balistique imposée par le gradient de dose délivré au sein du volume traité. Cette haute précision implique par conséquent la mise en place invasive d'un cadre stéréotaxique qui permet le maintien d'un repère géométrique invariable au décours des différentes phases du traitement, depuis sa préparation (angiographie, IRMn) jusqu'à son administration. Il convient d'utiliser le terme de radiochirurgie pour les traitements délivrés de façon monofractionnée, alors que le terme de radiothérapie stéréotaxique est adapté en cas de traitement multifractionné. Cette modalité thérapeutique implique une parfaite collaboration multidisciplinaire entre les équipes de neuroradiologie, neurochirurgie et radiothérapie.

2.2 Principes physiques

Le principe est de faire converger en un point avec une précision optimisée, au sein d'un repère géométrique invariable (le cadre de stéréotaxie), des faisceaux de radiations ionisantes (fixes ou mobiles), permettant l'obtention d'un gradient de dose dans le volume d'intérêt. Ce traitement utilise le plus souvent des photons X de haute énergie, ou des rayons gamma.

2.2.1 Type de rayonnement utilisé

2.2.1.1 Photons X à haute énergie

2.2.1.1.1 Production

Ces particules sans masse sont produites par l'accélération d'électrons qui percutent au sein de l'accélérateur une cible de Tungstène. La percussion électronique du métal conduit à la production de photons X, qui sont dans un second temps collimatés puis focalisés sur la cible.

2.2.1.1.2 Accélérateurs linéaires

En condition thérapeutique, ces photons sont délivrés par un accélérateur linéaire (LINAC), de façon statique (de type faisceaux fixes), ou dynamique (mobile autour de l'axe, de type arcs) (schémas n°1 page 88, et 2 page 89). Quelle que soit la technique utilisée, la délivrance du traitement s'effectue autour du point de convergence des différentes sources utilisées.

La première utilisation des LINAC pour la radiochirurgie des MAV a été entreprise en 1982 par Barcia-Salorio (2). Divers systèmes ont été décrits (3, 4), jusqu'à l'amélioration en 1988 par Winston(5) et Lutz (6) des éléments de repositionnement. Le premier traitement en France a été délivré en 1986 à l'hôpital Tenon de Paris.

La précision de ce type de traitement est inférieure au millimètre quand un programme d'assurance qualité rigoureux est suivi(7, 8).

2.2.1.2 Rayons gamma

2.2.1.2.1 Production

Ils sont obtenus en thérapeutique humaine, lors de la désintégration continue du Cobalt 60. Elle délivre les rayons gamma avec une activité décroissante dans le temps, régie par la période du radio élément (5,26 ans).

2.2.1.2.2 Le Gamma Knife (GK) ou Gamma-Unit (photo n°2 page 90, et schéma n°4 page 91)

Introduit par Lars Leksell en 1949(1), sa première utilisation en clinique humaine eut lieu à Linpöking, en Suède, en 1967. Cet appareil est composé d'un casque hémisphérique plombé (photo n°3, page 90) au sein duquel se trouvent de multiples sources de Cobalt ⁶⁰ (179 à 201 selon la génération de la machine) (schémas n°3 et 5, pages 91 et 92). Selon l'état de leur position,(ouvert ou fermé), chaque mini source délivre ou non le rayonnement gamma. L'orientation préétablie des sources permet la convergence des faisceaux, et l'obtention d'une dosimétrie initialement discoïde puis sphérique. Depuis 1999, c'est le modèle « C » qui délivre le traitement des MAV. Doté d'un système de positionnement automatique, il optimise la réalisation des traitements multicentriques, et correspond à un système dédié très précis. Les inconvénients sont le coût, l'entretien (renouvellement des sources tous les sept ans), et l'utilisation exclusive de l'appareil pour la radiochirurgie crânienne.

Le premier Gamma Knife a été installé en France en 1992 à Marseille, au CHRU de la Timone. Depuis Mai 2004, un second appareil a été installé au CHRU de Lille. Enfin, un troisième appareil a été installé au CHRU de la Timone le 15 septembre 2006.

2.2.2 Optimisation balistique

2.2.2.1 Le repère géométrique invariable

L'optimisation balistique impose la mise en place d'un cadre (ou anneau) de stéréotaxie, dit invasif, car fixé dans la table externe des os du crâne. Ce cadre définit le repère stéréotaxique, et permet grâce à la présence de localisateurs, la définition tri dimensionnelle de la cible biologique, en lui affectant des coordonnées spatiales précises et reproductibles dans ce repère. Ainsi pour les MAV, le volume est dessiné lors de l'artériographie de repérage, puis intégré au sein du cadre constituant un repère géométrique invariable durant l'administration du traitement.

2.2.2.2 Place de l'imagerie

Le traitement des MAV par radiochirurgie fait appel aux différentes techniques d'imagerie neuroradiologique. L'artériographie a une place indiscutable (9-12) en permettant le repérage et la détermination du volume cible. Le scanner sert à la planification de la dosimétrie. L'IRM offre une meilleure précision, et les nouvelles techniques de recalage-fusion (13, 14) avec le scanner ont permis d'optimiser la définition des volumes. Pour certains auteurs l'IRM constitue un précieux outil dans l'optimisation de la détermination de la cible biologique (15-21). D'autre, comme Kondziolka, ont montré une bonne concordance entre IRM et scanner dans la détermination des coordonnées de la cible (22). Enfin l'apport de l'angio IRM est désormais incontestable (19, 23-25).

2.2.2.3 Détermination de la balistique

2.2.2.3.1 Pour l'arc thérapie

Cette technique fait concourir plusieurs arcs non coplanaires avec un parcours moyen de traitement pour chacun d'entre eux supérieur à 90 degrés, répartis sur plusieurs positions de table, ce qui permet l'obtention d'une isodose sphérique. Le point de concours des arcs définit l'isocentre du traitement qui correspond le plus souvent au centre de la cible biologique. Cette technique est par conséquent adaptée pour le traitement des volumes sphériques, et fait appel à un accélérateur linéaire qui délivre des rayons X de 6 à 10 MV.

2.2.2.3.2 Pour les champs fixes

La réalisation du traitement par champs fixes est basée sur le même dispositif balistique, à savoir le maintien des mêmes positions de table et la délivrance du traitement par des faisceaux fixes non coplanaires. Pour substituer le parcours de l'arc, l'idée est de positionner deux champs fixes par position de table, espacés chacun d'une angulation supérieure ou égale à quarante-cinq degrés. Une optimisation manuelle des lames peut ensuite être réalisée au besoin par le physicien, afin de faire coïncider au mieux l'isodose de prescription avec les contours anatomiques du nidus, de forme quelconque. On s'éloigne donc de l'isodose sphérique « classique » obtenue par arc thérapie, mais l'isodose de périphérie a une conformation optimisée aux contours naturels de la cible. Selon la forme de la cible, le temps d'optimisation des lames est variable. Il est parfois nécessaire de modifier les positions de table et du bras de traitement pour que le faisceau aborde la cible par sa plus petite section, afin de diminuer le volume de tissus sains irradié.

2.3 Particularités radiobiologiques

2.3.1 Du fractionnement

La radiothérapie dite « classique », délivre la dose de façon fractionnée dans le temps. Ainsi de petites doses sont distribuées quotidiennement, de manière étalée, sur plusieurs semaines. Le principe de l'étalement de la dose réside dans la destruction de la cible biologique, tout en respectant les tissus sains de soutien: c'est le principe de l'effet différentiel. Il est fondé sur la moindre capacité de réparation des cellules tumorales en comparaison avec les cellules des tissus sains. En condition de fractionnement standard (dose par fraction comprise entre 1.8 et 2 Gy), la sommation temporelle des lésions occasionnées aux cellules néoplasiques conduit à leur mort, alors que les cellules saines, dotées de leurs pleines capacités de réparation entre deux fractions, survivent. Les tissus sains ont une extrême sensibilité au fractionnement, et plus la dose par fraction augmente (donc plus l'étalement du traitement diminue), plus les effets tardifs de fibrose sont marqués.

L'esprit thérapeutique de la radiochirurgie des MAV est tout autre. Elles ne comportent pas de cellule néoplasique, et la fibrose est la réaction tardive attendue correspondant à une endartérite oblitérant la fistule. Ceci explique le choix de l'administration mono fractionnée de la dose (traitement en dose unique). Ce choix est conforté par les résultats issus de la littérature (26). Enfin, l'effet anti tumoral sur les cellules à cinétique de division lente, est faible en condition mono fractionnée.

2.3.2 De la dose

2.3.2.1 Expression

En radiochirurgie, la prescription de la dose réside dans deux paramètres :

La dose maximale dite « Dmax » délivrée dans la cible biologique (isodose 100 %)

La dose périphérique qui couvre l'ensemble du volume cible, et qui le plus souvent correspond à l'isodose 70 %. Par habitude, c'est elle qui est la plus souvent retenue comme isodose pour spécifier la dose prescrite.

Il existe volontairement au sein de la cible, un gradient de dose très important, avec au pourtour du volume d'intérêt une décroissance de dose exponentielle. L'effet est bien sûr souhaité pour minimiser la dose aux tissus sains de contiguïté.

2.3.2.2 Prescription

La dose à délivrer à la périphérie de la cible résulte de la concertation multidisciplinaire entre neuroradiologues, physiciens et radiothérapeutes. Elle prend en compte un certain nombre de critères, dont le volume de la cible, sa localisation anatomique, le risque fonctionnel encouru, la proximité des organes de voisinage dit « à risque ».

2.3.3 Principes radiobiologiques de la radiochirurgie des MAV

L'administration d'une dose unique de radiation ionisante importante au sein du volume cible est à l'origine d'un processus inflammatoire local chronique conduisant à la fibrose tissulaire. Ce processus est en rapport avec une activité cellulaire fibroblastique et endothéliale majeure, radio induite, conduisant à la sclérose des différentes tuniques de l'endothélium vasculaire, dont le processus ultime est l'endartérite oblitérante. L'effet escompté sur la MAV est son exclusion du réseau vasculaire. Nous aborderons de façon beaucoup plus détaillée dans la seconde partie du travail, les caractéristiques histopathologiques des malformations artério-veineuses.

Cet effet « dose unique » n'est possible que sur les tissus à prolifération lente, comme le tissu conjonctivo-vasculaire. En revanche, il ne s'applique pas aux populations cellulaires à développement rapide, représentées par la plupart des tumeurs malignes. L'effet différentiel n'est pas recherché en radiochirurgie pour le traitement des MAV. L'écueil réside dans la toxicité imputée au parenchyme cérébral de voisinage, car le risque de radionécrose cérébrale, préoccupation constante en matière de radiochirurgie, pourrait lui aussi être lié à cet effet « dose unique ».

2.4 Evolution des techniques

2.4.1 Du Gamma Knife

Utilisé pour la première fois en 1967 en pathologie humaine pour un craniopharyngiome (27), la première génération de Gamma Knife comportait 179 sources de Cobalt 60. La seconde génération, a été développée en Suède en 1975, et comporte 201 mini sources du radioélément. Depuis, les principales améliorations techniques portent sur l'optimisation des systèmes dosimétriques et de repositionnement automatisé. Seuls deux centres en France ont choisi cette technique de traitement, dont le principal inconvénient reste l'exclusivité de l'indication.

2.4.2 Des traitements avec accélérateurs linéaires

2.4.2.1 Arc-thérapie

Le principe est de faire concourir un ensemble de faisceaux non coplanaires qui suivent au décours de l'administration du traitement un parcours circulaire dans un plan, définissant pour chacun d'eux un arc. Le point de concours des plans définit l'isocentre de la cible. L'utilisation de cette technique est rendue difficile lorsqu'une cible ne présente pas une forme sphérique parfaite. Cette technique impose en effet une collimation fixe du faisceau pour un même arc sur l'ensemble de son parcours, ne permettant pas la couverture complète et permanente du volume d'intérêt pendant la totalité du traitement. Lorsque le volume est de forme complexe, ou de grande taille, il faut recourir à une technique multi isocentrique, voire à une collimation dynamique (arc thérapie dynamique), réalisée par un accélérateur multilames où la position des lames varie dans le temps au cours du déplacement du bras de traitement.

2.4.2.2 Champs fixes

La délivrance des rayons X, s'effectue sous la forme de champs fixes dans l'espace, de type source ponctuelle. Ces faisceaux sont également collimatés grâce à l'utilisation d'un micro collimateur multi lames qui permet d'optimiser la conformation balistique à la forme de la cible traitée. Chaque « mini » lame se déplace grâce à un moteur et prend une position adaptée à la forme de la cible en regard. La position des lames au sein d'un même faisceau peut varier au cours du temps, permettant ainsi la modulation de l'intensité à l'intérieur du champ traité, et l'obtention d'isodoses concaves, afin d'épargner les organes à risque situés au voisinage immédiat du site d'intérêt.

2.4.2.3 Cyber Knife (photo n°4, page 93)

Il s'agit d'un robot possédant un bras avec six degrés de liberté (photo n°5, page 94) permettant de positionner un accélérateur linéaire de 6 MV sur la cible. Le système Cyber Knife est le seul système de radiochirurgie au monde qui utilise la robotique intelligente pour traiter des cibles dans l'ensemble de l'organisme (28). Dans le cadre des tumeurs malignes, le traitement des patients à l'aide du Cyber Knife peut se faire en une ou plusieurs fractions (en général 2, ou 5). Il s'agit d'une technique où de multiples faisceaux de rayonnement (100 à 300 faisceaux) convergent avec une grande précision sur la région d'intérêt tout en minimisant l'impact sur les tissus sains environnants (29). L'association des techniques de guidage par imagerie médicale et de la robotique assistée par ordinateur (30) permet de détecter, suivre et corriger les déplacements de la cible (31) et les mouvements du patient tout au long du traitement avec une précision millimétrique (32). Grâce à son extrême précision, aucun cadre de stéréotaxie, ni de contention invasive n'est nécessaire. Le Cyber Knife complète ainsi les options thérapeutiques traditionnelles de radiothérapie classique, assistée par l'imagerie (IGRT) ou avec modulation d'intensité (RCMI). A ce jour, le Cyber Knife a déjà permis de traiter plus de 18 000 patients dans le monde entier. Les MAV constituent une entité pathologique qui se prête particulièrement bien à cette innovation technologique, de par l'importance de la précision balistique requise(33). Actuellement l'utilisation du Cyber Knife pour les MAV de localisation spinale, n'a été réalisée que par une seule équipe dans le monde (34).

2.4.2.4 Commentaires issus de la littérature

La radiochirurgie est une thérapeutique en mutation. Les évolutions technologiques récentes représentent une amélioration considérable tant balistique que dosimétrique. La littérature ne permet pas de trancher entre une technique plutôt qu'une autre, mais oriente le choix des thérapeutes selon les caractéristiques de la cible à traiter, et les contraintes imposées par la performance individuelle du plateau technique. Ainsi, Laing (35) a montré que l'arc thérapie permet une optimisation des Histogrammes Dose Volume (HDV) des tissus sains, dès lors que la cible d'intérêt est de forme sphérique, tandis que le traitement avec champs fixes donne de meilleurs résultats sur les organes de voisinage quand il s'agit de cibles à forme complexe.

Concernant la modulation d'intensité, elle doit être utilisée, dans la mesure du possible, pour les cibles complexes, irrégulières, ou de grande taille (quatre centimètres ou plus). Cela permet selon Kramer (36) une optimisation de l'homogénéité de la dose, et une réduction de la dose aux organes à risque. La conformité de la dose tant sur la cible que sur le parenchyme cérébral restant, est également améliorée (37). La protection des tissus de voisinage et la couverture du volume cible, en comparaison avec l'arc thérapie, sont supérieures en technique de modulation d'intensité.

L'avènement du Cyber Knife en 1997 par Adler (38), constitue une véritable révolution de la radiochirurgie stéréotaxique aux Etats Unis. Les performances techniques de l'appareil permettent de traiter des volumes cibles immédiatement à proximité d'organes à risque avec un important gradient de dose, ce qui préserve les tissus sains tout en délivrant une dose curative à la cible. L'optimisation balistique est obtenue grâce à un calcul automatique et instantané de chaque position du patient, ce qui dispense de l'utilisation d'une contention rigide, type cadre de stéréotaxie.

2.5 Données dosimétriques

2.5.1 Spécification de la dose

La radiochirurgie stéréotaxique est utilisée dans le traitement de petites cibles, généralement inférieures à quatre centimètres de diamètre. Le principe est d'irradier le plus petit volume possible, afin de limiter au maximum l'irradiation des structures de voisinage.

La radiothérapie externe classique s'applique à des cibles beaucoup plus larges, le plus souvent de nature tumorale, où la définition des volumes inclut une marge tenant compte de l'extension microscopique de la tumeur. La problématique de la distribution de la dose est par conséquent complètement différente. L'administration du traitement se fait au sein de larges champs d'irradiation où règne une grande homogénéité de dose, permettant la prescription ponctiforme de la dose, le plus souvent au point de concours des faisceaux (isocentre). En bordure de champ, l'hétérogénéité de la dose est importante, définissant la pénombre. Cette zone doit donc être prise en compte lors de l'étape dosimétrique pour la mise en place des lames : c'est la marge physique.

Pour les traitements délivrés en mode stéréotaxique, il n'y a pas d'ajout de marge physique, les faisceaux micro collimatés sont de petite dimension, et les profils de doses sont pointus. Il existe donc au sein des faisceaux une très grande hétérogénéité de dose, rendant la prescription ponctiforme de la dose impossible : il faut donc choisir une surface de prescription, c'est-à-dire une isodose. L'idéal est que cette isodose dite de prescription couvre au mieux la surface de la cible.

2.5.2 Choix de l'isodose 70 %

Le choix de l'isodose 70 % comme isodose de référence est historique. Il résulte du fait qu'elle couvre la surface du collimateur par technique d'arc thérapie, lorsqu'une balistique de 6 à 7 arcs de 120 à 130 degrés de parcours moyen séparés de 45° est utilisée. L'utilisation des faisceaux fixes a modifié la distribution des isodoses, et par conséquent, le choix de l'isodose de prescription qui ne se porte donc pas toujours sur la 70 %. La prescription ne se fait cependant jamais sur une isodose inférieure. Afin d'assurer la couverture de la fistule par l'isodose de prescription, il est parfois nécessaire d'augmenter la taille des champs utilisés.

2.5.3 Importance du gradient de dose (« fall-off »)

Compte tenu de l'importante hétérogénéité dans la répartition des doses au sein d'un volume traité par radiochirurgie, et de la distribution « en pointe » du profil de dose dans le volume cible, il existe d'un point à l'autre un très important gradient de dose qui explique la proximité spatiale immédiate des différentes isodoses (schéma n°6, page 95). Cette distribution se voit également dans les traitements de curiethérapie qui utilise le système de Paris (39). L'avantage de ce mode de prescription est qu'un petit écart en distance par rapport à l'axe du faisceau, conduit à une très forte diminution de dose, permettant de réduire considérablement la dose délivrée aux organes de voisinage. Le danger, réciproquement, est que toute erreur de prescription sur l'isodose de référence conduit à une importante augmentation de la dose maximale.

2.6 Procédure thérapeutique du centre hospitalier universitaire de Nancy

La radiochirurgie implique une parfaite coordination entre les différents services hospitaliers impliqués dans le traitement : le service de neuroradiologie et le service de neurochirurgie situés au sein de l'hôpital neurologique, ainsi que le service de radiothérapie du centre Alexis Vautrin. Il s'effectue au décours d'une hospitalisation de quelques jours, débutant la veille du traitement, et durant lesquels le patient va suivre un parcours thérapeutique établi. Une collaboration multi disciplinaire est donc essentielle au bon déroulement des étapes successives.

La préparation commence la veille, date où le patient rencontre le radiothérapeute, le neuroradiologue, et le neurochirurgien, pour l'informer de la chronologie et des effets indésirables possibles de chacune des étapes du traitement. Une IRM est réalisée pour permettre dans certains cas, de corriger partiellement la cible déterminée sur l'angiographie. La contrainte principale dans la modalité d'administration actuelle du traitement au CHRU de Nancy correspond à la contention efficace du patient, et au maintien dans le temps de l'invariabilité du repère géométrique, assuré par le cadre de stéréotaxie, qui doit donc rester en place durant toute la procédure thérapeutique. Ceci impose que la procédure soit réalisée sur la même journée. Vécu comme une contrainte particulièrement pénible, le cadre assure néanmoins le repositionnement strict de la cible dans les trois plans de l'espace. Sa fixation dans la table externe des os du crâne par quatre pointes vissées sous anesthésie locale est effectuée par l'équipe de neurochirurgie le matin du traitement, au bloc opératoire. Dans un second temps, le patient bénéficie de l'artériographie de repérage sous anesthésie locale au sein du service de neuroradiologie. La voie d'abord est classique, par cathétérisme fémoral (technique de Seldinger), et permet la localisation et le repérage de la cible. Des clichés radiographiques orthogonaux numériques sont réalisés pour permettre le dessin de la cible dans le logiciel de contourage. Les repères des localisateurs fixés sur l'anneau de stéréotaxie sont déterminés et validés par le neuroradiologue. Un scanner cérébral est réalisé après l'angiographie, dans les conditions du traitement (même position, présence du cadre de stéréotaxie), pour assurer la réalisation de la dosimétrie personnalisée. Les données sont ensuite transmises par un réseau qui connecte le CHU de Nancy au Centre Alexis Vautrin. Cette étape se déroule sur l'ensemble de la matinée.

L'étape dosimétrique assurée par le physicien et le radiothérapeute, consiste en la détermination des coordonnées dans les trois plans de l'espace défini par le cadre, et dans l'optimisation de la balistique. Il s'agit au CAV, d'une balistique standardisée, composée de sept arcs non coplanaires de parcours moyen de traitement de 120 degrés, avec six positions de table, qui permet l'obtention d'une répartition sphérique des isodoses. Chaque balistique qui s'éloigne de ce protocole, est responsable d'une déformation des isodoses, d'abord des faibles valeurs puis des valeurs plus importantes d'isodoses. La technique par arc thérapie est adaptée pour le traitement des volumes sphériques. Au CAV, ce type de traitement était délivré par un accélérateur linéaire de type Saturne 43, avec des rayons X de 10 MV. La technique a été utilisée de septembre 1992 à 2004. Enfin la spécification et la prescription de la dose, ainsi que la vérification des histogrammes dose volume est effectuée avant que les données dosimétriques soient renvoyées aux neuroradiologues pour validation finale de la dose et de sa répartition.

Une procédure d'aide à la prescription a été établie en décembre 1995 au CAV, orientant les recommandations de prescription de la dose à la périphérie du volume cible, selon la taille et les contraintes imposées par les organes à risque de proximité (confère tableau I).

Tableau I : procédure au CAV d'aide à la prescription de la dose selon le diamètre de la MAV (Pr P.BEY, CAV)

Diamètre MAV (mm)	Dose périphérique (Gy)	Contrainte de dose
< 20	20	< 8 Gy sur les voies optiques
≥ 20	18	

Le traitement s'effectue sous surveillance médicalisée et en présence du physicien, après vérification, et ajustement si nécessaire, plan de table par plan de table de l'exactitude de l'isocentre, et de la projection des faisceaux fixes sur le patient. Une ampoule de 1 mg de RIVOTRIL® est prête à l'emploi en cas de survenue de crise convulsive. La durée du traitement est d'environ une heure. Puis le cadre de stéréotaxie est déposé dans le service de neurochirurgie. Une surveillance médicalisée de plusieurs heures (18 heures minimum) est ensuite effectuée afin de s'assurer de la bonne tolérance immédiate de l'irradiation. Toute complication fait l'objet d'une surveillance prolongée en milieu hospitalier, et le cas échéant de l'administration des traitements symptomatiques nécessaires. Un protocole de surveillance, établi par le service de neuroradiologie, prévoit de revoir cliniquement les patients à 6 et 18 mois où sont réalisées respectivement une IRM (pour ne pas méconnaître une réaction radio nécrotique précoce) puis une artériographie (pour s'assurer de l'évolution vers l'obtention du contrôle local).

3 Malformations artério-veineuses

3.1 Définition

Il s'agit d'une malformation vasculaire qui fait communiquer anormalement une ou plusieurs artères et des veines. La résultante constitue un réseau vasculaire qui forme une structure complexe dont le lit vasculaire est représenté par le nidus. Au sein de la malformation, et plus précisément au sein du nidus, le shunt artério-veineux peut être responsable d'une hyper pression endovasculaire qui, exercée sur les tuniques de la paroi veineuse, peut conduire à sa rupture, et aboutir à l'hémorragie.

3.2 Histologie

Il s'agit de l'absence ou du défaut de lit capillaire d'interposition, qui conduit à la mise en communication anormale du réseau artériel dans le réseau veineux. L'ensemble de ces communications artério-veineuses forme le nidus. L'hyper-débit endo-veineux est responsable d'une modification de la tunique vasculaire veineuse, avec fragilisation de la couche musculaire sous jacente. Les différentes variantes anatomopathologiques sont représentées en annexe (schémas n°7 à 12, pages 96 à 98) (40).

3.3 Pathogenèse

La physiopathologie est mal connue. Plusieurs auteurs ont proposé diverses modalités de pathogenèse. Certains évoquent un défaut d'interposition du lit capillaire, d'autres, l'existence d'un shunt qui court-circuite le capillaire (41). Elle répondrait à une anomalie congénitale de formation du lit capillaire, le plus souvent de constitution précoce (dans les premières semaines de la vie utérine) et semble être génétiquement programmée. Les MAV pourraient également se développer au stade fœtal, voire en période post natale. Plusieurs MAV intra crâniennes d'angio architecture différente sont parfois individualisables chez un même patient, rentrant dans le cadre d'une affection génétique autosomique dominante à pénétrance complète extrêmement rare (1/2500 à 1/10000): la maladie de Rendu Osler. Dans cette pathologie, un anévrysme intra crânien est souvent associé (dans 10 à 60 % des cas) (42).

Les différents types anatomo cliniques sont représentés en annexe (schémas n°13 à 18, page 99 à 101) (40).

Enfin les MAV peuvent s'inscrire dans le cadre du syndrome de Sturge Weber Krabbe, malformation vasculaire congénitale rarissime (1/50000) du lit capillaire facial, qui associe un angiome plan dans le territoire du V, une comitialité et une MAV lepto méningée.

3.4 Epidémiologie

Principalement de localisation supra tentorielle (dans 90 % des cas), certaines MAV sont situées au niveau de la fosse postérieure. L'artère cérébrale moyenne et l'une de ses branches de division sont le plus souvent nourricières du nidus. L'incidence est approximativement de 0,2 à 1,5 % de la population par an, et la prévalence de 5 à 7 pour 100000 habitants (43). Stapf a évalué l'incidence des MAV à plusieurs reprises : 1,21/100000 habitants en 2001 ([IC] 95%, 1,02-1,42) (44), et 1,34/100000 ([IC] 95%, 1,18-1,49) en 2003 (45), grâce à une étude prospective menée durant 2 ans, sur une population de plus de 21 millions de personnes. Elles sont dix fois moins fréquentes que les anévrysmes intra crâniens (43). L'incidence annuelle des hémorragies pour 100000 habitants, est comprise entre 0,42 et 0,55 ([IC] 95% = 0,32-0,55 et 0,11-1,61) (44), et la prévalence est de 0,68([IC] 95%, 0,57-0,79) (45). Pathologie d'origine congénitale, les MAV se révèlent cliniquement le plus souvent chez le sujet jeune, avant l'âge de 35 ans. Environ 70% des MAV sont découvertes entre l'âge de 15 ans et 50 ans.

3.5 Diagnostic

Les MAV ont une expression symptomatique dans près de 85 à 90 % des cas. Les trois principaux modes de découverte sont l'hémorragie intracrânienne (35 à 40 %), l'épilepsie partielle ou généralisée (35%), ou un déficit neurologique d'installation progressive (5 à 7 %) (46). Ces trois symptômes sont fréquemment associés à des céphalées. L'étiologie des céphalées ne peut pas toujours être clairement expliquée. Le diagnostic de certitude est posé par l'imagerie, (grâce au scanner et à l'IRMn), puis par la visualisation directe du nidus par technique artériographique. Lors de cet examen sont appréciés, la situation spatiale exacte de la MAV, son diamètre, l'importance du shunt en son sein, sa forme (simple ou complexe), son type (compact ou infiltrant), l'existence d'anévrysme de flux ou d'hyper débit, et d'anévrysme intra nidal, ainsi que l'ensemble des axes vasculaires pour ne pas méconnaître un anévrysme à distance. Le diagnostic topographique est établi de façon plus performante grâce aux données de l'IRMn, en particulier de l'angio IRM (20, 23, 24), qui permet d'établir de façon précise les rapports de la fistule avec le parenchyme cérébral de voisinage, et d'évaluer selon la localisation le risque de séquelles fonctionnelles encouru en cas d'hémorragie.

3.6 Modalités thérapeutiques

Trois modalités de traitement sont actuellement à la disposition des thérapeutes : l'embolisation par voie endovasculaire, la chirurgie et la radiochirurgie stéréotaxique. La décision ne peut être prise sans une concertation multidisciplinaire regroupant neurochirurgien, neuroradiologue et radiothérapeute. L'objectif reste l'éradication complète avec un risque lié au traitement qui doit, au total, être inférieur au risque naturel de l'affection, c'est-à-dire un risque de mortalité-morbidité qui ne doit pas dépasser 3%.

3.6.1 Embolisation

Ce traitement réalisé par voie endovasculaire consiste à positionner un cathéter pour réaliser une occlusion mécanique du nidus, en y injectant une colle biologique qui provoque une activation locale de la coagulation. Au sein de ce cathéter porteur, un micro cathéter est mis en place permettant de naviguer dans les vaisseaux cérébraux de manière à atteindre le cœur de la malformation artério-veineuse : le nidus.

La progression du micro cathéter est suivie sur des moniteurs vidéo transmettant l'image acquise par un système à rayons X (scopie). Lorsque la position de l'extrémité du micro cathéter est jugée satisfaisante au sein du nidus, l'embolisation est réalisée. Elle consiste en l'injection d'un matériel liquide qui se solidifie au contact du sang soit par polymérisation d'une colle de type cyanoacrylate, soit précipitation d'un matériau pâteux de type « Onyx® ». L'ensemble de la procédure est réalisé sous anti-coagulation par voie intraveineuse. La procédure délicate et la complexité du nidus rendent difficile l'obtention d'une occlusion complète et définitive de la MAV par une séance unique d'embolisation. Les séances d'embolisation peuvent être espacées selon les caractéristiques de la malformation de quelques semaines à plusieurs mois, durant lesquels le patient peut poursuivre ses activités habituelles. Le plus souvent, l'embolisation précède ou complète une autre technique de traitement (chirurgie ou radiochirurgie). Deux types de guérison sont à distinguer : la guérison anatomo radiologique qui correspond à l'exclusion de la MAV du système vasculaire objectivée par les investigations neuroradiologiques, et la guérison clinique qui associe la guérison anatomo radiologique et l'absence de toute symptomatologie clinique résiduelle (épilepsie incluse).

La mortalité post-embolisation est variable selon les séries de 1 à 4% et la morbidité de 5 à 15% (47-51).

3.6.2 Chirurgie

Le traitement microchirurgical a longtemps été le seul recours thérapeutique possible. Il vise à pratiquer l'exérèse de la MAV en assurant son hémostase. En cas d'hémorragie, l'évacuation de l'hématome permet de réaliser une décompression cérébrale. Plus la malformation est petite et superficielle, plus elle est accessible au traitement chirurgical. L'exérèse complète est obtenue dans 97% des cas, lorsque la MAV a moins de 3 à 4 centimètres de diamètre. La mortalité après chirurgie est actuellement de l'ordre de 2 à 3%, et la morbidité est proche de 8 à 10% ; un contrôle artériographique postopératoire est indispensable pour affirmer la disparition de la MAV : s'il persiste un fragment résiduel, une nouvelle intervention ou une radiochirurgie peuvent être proposées.

3.6.3 Radiochirurgie (cf chapitre 1)

Ce traitement a pour objectif d'obtenir la thrombose des vaisseaux anormaux en réponse à une réaction inflammatoire secondaire et définitive de leur paroi, aboutissant à une occlusion de la lumière vasculaire. Pour certains auteurs comme Sharp, cette endothélite serait liée à l'augmentation intra cellulaire de certaines molécules d'adhésion et des selectines E ainsi que des enzymes lactates déshydrogénases, au sein des cellules de l'endothélium vasculaire cérébral, responsable de l'acutisation locale de l'inflammation vasculaire (52). Major rapporte l'important effet pro apoptotique de la fraction unique de radiothérapie délivrée lors de la radiochirurgie. Cet effet apoptotique a été démontré par la documentation de l'augmentation du taux de TGF β dans les cellules endothéliales exposées à une irradiation monofractionnée avec une dose unique de 15 Gy (53). Il montre également le rôle de la transformation des fibroblastes péri endothéliaux en myofibroblastes visibles grâce à l'élévation intra cellulaire, de l'alpha SMA, protéine actinique du tissu musculaire lisse. Cette transformation participerait à l'oblitération de l'endothélium vasculaire.

Ce traitement propose une irradiation qui délivre une dose maximale de l'ordre de 20 à 25 grays, en une seule séance, par de multiples portes d'entrée. Ceci permet de délivrer une forte dose au centre de la cible tout en limitant la dose reçue par le parenchyme cérébral sain adjacent à la lésion, amenant ainsi un important gradient de dose. La radiothérapie conventionnelle fractionnée n'a aucun effet sur les MAV (tissu à cellularité peu ou pas sensible au fractionnement), d'où le choix de cette procédure particulière. La tête du patient est fixée dans un cadre de stéréotaxie qui permet de définir la cible stéréotaxique (repérage dans les trois dimensions de l'espace) et de centrer avec une précision de l'ordre du millimètre chaque faisceau. Le résultat de l'irradiation n'est pas immédiat car il n'est obtenu que lorsqu'une radiolésion vasculaire s'est constituée, c'est-à-dire environ 12 à 24 mois après l'irradiation. Le patient est averti de la persistance d'un risque hémorragique durant cette période, et de l'utilité de recourir régulièrement à une exploration neuroradiologique de contrôle. La cible biologique est contournée dans la très grande majorité des cas par le neuroradiologue interventionnel qui est le plus à même pour définir les contours exacts de la malformation. La démarcation est réalisée grâce à la superposition de l'angiographie 2D sur une angiographie 3D par optimisation informatique. Au CHU de Nancy, un protocole de surveillance et de suivi des patients a été établi par le service de neuroradiologie. Il prévoit de revoir les patients, en l'absence de tout événement intercurrent, à 6 mois avec réalisation d'une IRMn encéphalique, puis à 18 mois avec réalisation d'une artériographie cérébrale. L'IRMn est réalisée afin de ne pas méconnaître l'apparition d'une réaction radio nécrotique asymptomatique ; l'artériographie vise à s'assurer de la progression vers le contrôle local, c'est-à-dire vers la réduction du volume de la malformation. Au besoin, d'autres embolisations peuvent être réalisées successivement après la radiochirurgie, si l'irradiation n'a pas permis l'obtention du résultat escompté. Le contrôle angiographique a lieu par la suite périodiquement jusqu'à l'obtention d'une obstruction complète ou considérée comme suffisante, dès lors que le risque de complication hémorragique est faible. Toute modification de la symptomatologie clinique après la radiochirurgie fait l'objet d'une consultation et de la réalisation d'une IRMn cérébrale de contrôle.

3.6.4 Place de l'abstention thérapeutique

Elle se discute quand la MAV est de très petite taille, quand elle présente un risque hémorragique spontané mineur, qu'elle n'est pas symptomatique, qu'elle se situe dans une zone clinique peu éloquente ou à l'inverse hautement expressive, ou bien, dès lors que la poursuite du traitement, qu'il soit de nature chirurgicale ou endo vasculaire est rendu impossible en raison du risque encouru eu égard au bénéfice attendu. La décision thérapeutique est alors retenue de manière consensuelle en comité multi disciplinaire, et l'abstention est décidée avec le patient. Il reste sous surveillance rapprochée, car la disparition spontanée des fistules est une situation exceptionnelle (54-56), et répond à des critères angiographiques stricts (57). Les deux principaux facteurs prédictifs de disparition spontanée seraient le drainage veineux simple, et la survenue d'une hémorragie au sein du nidus qui provoquerait ainsi son oblitération (58).

3.6.5 Choix de la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique retenue dans le traitement des malformations artério-veineuses cérébrales résulte d'une discussion et d'une concertation pluridisciplinaires entre les différents thérapeutes. Elle répond à des contraintes topographiques, anatomiques, cliniques, au choix du patient après qu'il ait pris connaissance des risques et des bénéfices attendus vis à vis du traitement, à l'expérience des différents thérapeutes, et enfin à la qualité du plateau technique disponible. Ceci explique la très grande hétérogénéité de prise en charge des patients, et la grande variabilité des résultats selon les séries tant sur le contrôle local, que sur la morbidité et/ou la mortalité.

3.7 Pronostic

Le pronostic est lié comme dans toute affection à son risque naturel, ses complications, et les risques inhérents à son traitement. En artériographie, la classification proposée par Spetzler et Martin (59) est utilisée pour corréler le risque naturel évolutif avec le risque du traitement chirurgical en fonction de la taille de la lésion, de sa topographie, sa proximité avec une zone neurologique éloquente et du nombre de veines de drainage de la malformation (59, 60) (schéma n° 19, page 102). Ainsi les MAV de grade I sont de petite taille, superficielles, et situées à distance des aires neurologiques fonctionnelles, tandis que les grades V sont larges, profondes, localisées en regard des zones neurologiques d'intérêt. Les malformations de grade VI sont considérées comme inopérables. Cette classification complète celle établie par Luessenhop en 1977, pour les malformations supra tentorielles (61).

3.8 Complications

Elles sont, soit les conséquences de la malformation, soit de son traitement. Leur survenue représente le plus souvent le mode de révélation de la maladie.

3.8.1 De la malformation

La complication redoutée est l'hémorragie cérébrale intra parenchymateuse. Son incidence annuelle varie selon les données de la littérature de 1 à 4 % (62). Elle est fatale dans 10 à 20 % des cas, selon sa gravité, le délai de prise en charge et l'importance du plateau technique de réanimation neurochirurgicale mis à disposition. Parfois elle se complique malheureusement de séquelles neurologiques définitives.

Les autres complications ont longtemps été rapportées dans la littérature comme liées à l'hyper débit qui règne dans la malformation. Les auteurs lui ont attribué un phénomène de vol artériel (hémodétournement) provoquant une ischémie sous jacente, un défaut de vascularisation responsable, en l'absence de tout phénomène hémorragique, de la symptomatologie clinique : l'épilepsie, et les déficits neurologiques. Cette hypothèse est désormais quasiment abandonnée, et l'explication la plus probante concernant les manifestations cliniques céphalalgiques ou épileptiques semble en rapport avec l'hypertension intra veineuse qui règne au sein de la malformation.

3.8.2 Du traitement

3.8.2.1 Par embolisation

Importante modalité thérapeutique dans la prise en charge des MAV, ses risques sont rapportés de façon très variable dans la littérature selon les séries. La mortalité post embolique varie selon les équipes. La série de Ledzema, avec 295 patients embolisés, rapporte un taux de complication clinique de 6,5 %, et une mortalité de 1,2 % (50). Une autre série, exploitée par Hartmann, concernant 233 patients, retrouve 14 % de risque de déficit neurologique après traitement endovasculaire (47). Une première série rapportée par Picard (51) objective pour les 492 patients traités un taux d'hémorragie spontanée de 3 % avec une mortalité de 0,04 %. Soixante treize pourcent des patients, victimes d'une hémorragie en période de post embolisation, ont présenté un déficit neurologique immédiat, et 30 % une séquelle neurologique définitive. Dans sa seconde série, publiée après avec un recul de 20 ans, il retrouve une mortalité en rapport avec un phénomène hémorragique de 2,74 %, dont moins de 1 % correspond à une hémorragie de survenue immédiate après l'embolisation (46). Les facteurs de risque hémorragique individualisés sont l'existence d'un important phénomène de vol au sein de la fistule avec stagnation veineuse prolongée, l'importance des afférences artérielles, l'aspect compact du nidus, et la topographie lobaire du nidus. Lors d'une séance, une embolisation trop importante constitue également un risque hémorragique supplémentaire (46). On retiendra donc, que pour la grande majorité des auteurs, la mortalité post embolisation varie entre 1 et 4 %, et la morbidité permanente entre 5 et 15 % selon les séries (48, 49, 51).

3.8.2.2 Par chirurgie

La survenue des complications post opératoires est étroitement liée à la localisation topographique de la malformation, à son grade de Spetzler-Martin (59), sa taille, au sexe féminin (plus grand nombre de déficits neurologiques après chirurgie chez la femme) (63), et à l'expérience de l'équipe neurochirurgicale. L'avènement de la microchirurgie a modifié les complications post opératoires en particulier hémorragiques (64), et par conséquent, place le traitement micro chirurgical au même rang que les autres thérapeutiques dans certaines situations. Le traitement radical semble avoir sa place dans les bas grades (I et II) pour lesquels, Morgan retrouve un taux de morbidité de 0,9 %, et une mortalité de 0,5 %. Ce taux varie selon les séries, et peut atteindre 3 à 4 % (65) Le taux des effets secondaires post opératoires est de 0,6 % pour les malformations situées à distance du cortex, et de 5 % pour les MAV immédiatement en regard du cortex (66). Les données de la littérature concernant les complications post opératoires des malformations de haut grade sont pauvres, puisque la chirurgie ne constitue pas le traitement de référence de ce type de malformation. Lawton proposait, dans sa série, une subdivision des grades III en deux sous types : les grades III, de petite taille, pour lesquels le risque microchirurgical est identique à celui des MAV de bas grade et peut donc être retenu, tandis que les grades III de moyenne ou de grande taille doivent bénéficier d'un traitement conservateur (67). Dans son étude rétrospective, Hamilton (60), confirme que le grade est corrélé à la survenue des complications post opératoires ; ainsi, les grades I à III, traités par microchirurgie n'ont présenté aucune complication, alors que 22 % des grades IV et 17 % des grades V ont présenté des déficits neurologiques après la chirurgie. Castel dans sa revue de la littérature, rapporte une mortalité post opératoire de 3,3 %, et une morbidité de 8,6 % pour un taux de guérison de 97 % en période post opératoire (68). Il retrouve également une corrélation entre le grade de Spetzler-Martin et la survenue des complications postopératoires. Pour Nozaki, la chirurgie reste une thérapeutique intéressante pour certaines MAV localisées au niveau du tronc cérébral (69). Enfin, le traitement chirurgical est mieux supporté par les enfants et les adolescents que pour les patients d'âge mûr (70).

La micro chirurgie représente donc un traitement de choix pour les malformations artério veineuses de bas grade (65), mais doit être pratiquée par des équipes entraînées, dans des indications sélectionnées (71).

3.8.2.3 Par radiochirurgie

3.8.2.3.1 Le risque hémorragique

Il persiste durant les deux premières années après la radiochirurgie. Son taux varie, selon les auteurs (72, 73), de 1,8 à 4,8 % par an durant les deux premières années après la radiochirurgie. Le taux global d'hémorragie après stéréotaxie cérébrale à 2 ans varie de 3,4 (74), à 7 % (75). Il est pour Friedman (76) de 6 %, et pour Nataf (77) de 6,5 %. Il existe une grande disparité dans les résultats concernant les facteurs qui conditionnent la survenue de l'événement hémorragique. Certains auteurs affirment que le risque est quasiment nul, dès lors que l'oblitération de la malformation est obtenue (73, 74). Le risque hémorragique n'est pas modifié par le volume initial de la malformation (78), alors que la persistance après radiochirurgie d'un ou plusieurs anévrysmes l'augmente de façon significative (73). L'âge du patient au moment du traitement n'influence pas non plus le risque hémorragique (79).

3.8.2.3.2 Le risque radio nécrotique

Ce risque préoccupe particulièrement les cliniciens, tout comme le risque hémorragique, car sa survenue implique le plus souvent la résurgence ou l'apparition d'un déficit neurologique, constituant ainsi une importante cause de morbidité. Le diagnostic est porté sur un faisceau d'arguments clinico-radiologiques, et la symptomatologie se manifeste le plus souvent par des céphalées rebelles au traitement antalgique classique, associées ou non à une aggravation d'un déficit neurologique ou d'une épilepsie, voire à leur apparition. Le délai par rapport à la radiochirurgie est en général de 12 à 24 mois, et la confirmation du diagnostic est donnée par l'imagerie neuroradiologique, le plus souvent par l'IRM, qui objective un œdème sous la forme d'un hyper signal en pondération T2 ou FLAIR, associée à une prise de contraste annulaire péri œdémateuse après rehaussement par le Gadolinium. Le diagnostic histologique n'est pratiquement jamais possible, en raison du risque neurologique inhérent à la technique biopsique. Le traitement de choix réside dans l'administration d'importantes doses de corticoïdes, si possible par voie intraveineuse, avec dose de charge, et dans la prise en charge symptomatique. La littérature rapporte un taux de radionécrose symptomatique qui varie selon les séries entre 3 et 10 % (80-82). Dans ces séries, il est souvent délicat de séparer les radionécroses radiologiques, des radionécroses à expression clinique, responsables d'une détérioration de la qualité de vie du patient. De plus, la réversibilité des symptômes n'est pas toujours documentée. Ainsi, Flickinger, dans sa série de 337 patients traités par radiochirurgie entre 1987 et 1994, retrouvait un risque de 30 % de radionécrose radiologique, 9 % de radionécrose symptomatique, et 3,8 % de radionécrose séquellaire (82). Ces

données ont motivé la recherche de facteurs prédictifs de radionécrose. Des modèles de prédictions ont donc été réalisés, analysés, puis proposés afin d'optimiser les données balistiques, dosimétriques, et de classer les patients en groupes à risque variable en fonction des caractéristiques de leurs malformations. Karlsson (83), avec sa série de 1128 patients, montre que le risque radio nécrotique est en rapport avec la topographie (superficielle ou profonde) de la MAV, et avec les antécédents hémorragiques du patient. Il objective que les patients ayant présenté une hémorragie avant la radiochirurgie semblent protégés d'une réaction radio nécrotique. La topographie superficielle semble également protectrice. Flickinger (81, 82) s'est également intéressé à l'identification de facteurs prédictifs, et retrouve le risque topographique. Il propose le développement du score « PIE » pour « Postradiosurgery Injury Expression », qui classe le risque de radionécrose selon la localisation anatomique de la malformation en lui attribuant un risque relatif de radionécrose compris entre 1 et 4. Ses études dosimétriques, montrent le rôle prépondérant du « V12 Gy », qui correspond au volume couvert par l'isodose 12 Gy, avec une incidence croissante des réactions radio nécrotiques, corrélée à l'augmentation de ce volume en centimètres cube.

3.8.2.3.3 Le risque tumoral

Les tumeurs radio induites après irradiation stéréotaxique cérébrale ont longtemps été suspectées, et récemment étudiées. Il s'agit d'une complication tardive de la radiothérapie, liée au potentiel carcinogène des radiations ionisantes. Leur survenue est d'autant plus importante à reconnaître, que nombre de radiochirurgies sont réalisées dans un but curatif où l'espérance de vie de la population traitée est considérablement différente de celle des patients traités par radiothérapie classique pour une tumeur cérébrale primitive. Plusieurs équipes ont travaillé sur ce sujet. Le diagnostic de tumeur radio induite repose sur le strict respect des critères définis par Cahan : survenue de la tumeur en territoire irradié, notion d'intervalle libre suffisant, anatomopathologie différente de la lésion initiale. Le risque exact de survenue d'une tumeur secondaire après radiochirurgie est inconnu, même s'il paraît être très nettement inférieur à celui des traitements radio thérapeutiques « classiques » (84). Dix cas de tumeurs radio induites après radiochirurgie cérébrale ont été rapportés dans la littérature. Ce sont majoritairement des neurinomes malins de l'acoustique, et des gliomes de haut grade (Grades III et IV de la classification anatomo neuroradiologique de Daumas Duport) (85-88). Le type de lésion initialement traitée (schwannome, MAV), ne semble pas influencer la survenue d'une tumeur secondaire. Aucun seuil de dose n'est actuellement retenu, même si les tumeurs radio induites surviennent volontiers dans

les territoires où les isodoses sont les plus faibles (89). Le risque relatif est cependant rapporté comme inférieur à 1 (85), et doit être contrebalancé avec le risque hémorragique « naturel » de chaque malformation (environ 1 % de mortalité annuelle).

3.8.2.3.4 Le risque endocrinien

Aucune complication endocrinienne n'a été rapportée dans la littérature après radiochirurgie. De nombreuses équipes utilisent ce traitement pour stériliser certains adénomes hypophysaires sécrétant réfractaires au traitement médical ou chirurgical (90, 91).

3.9 Evolution

3.9.1 Naturelle

La connaissance de l'évolution naturelle d'une malformation selon ses propres caractéristiques (anatomique, topographique, associée ou non à un anévrisme, grade de Spetzler-Martin) est fondamentale dans la décision du choix de la stratégie thérapeutique optimale à proposer au patient. L'évolution naturelle peut, en effet se faire vers l'hémorragie, la survenue d'un déficit neurologique, l'épilepsie, le décès du patient, ou à l'extrême la stabilité (patient asymptomatique).

Le retentissement psychologique après l'annonce du diagnostic représente une difficulté supplémentaire dans la prise en charge de la maladie. Il est parfois difficile de rassurer le patient, et de lui expliquer qu'il n'y a pas d'urgence à mettre en route une procédure thérapeutique spécifique.

Le rapport bénéfice-risque d'une intervention thérapeutique chez les patients pour lesquels le diagnostic est porté avant la survenue d'une hémorragie n'a pas été bien étudié. Un essai randomisé (ARUBA) est actuellement en cours pour répondre à cette question (92). L'idée de créer des sous groupes de patients présentant un risque hémorragique identique est depuis longtemps une préoccupation des différents thérapeutes. Ainsi, en 1986, Spetzler et Martin ont créé une classification pronostique des malformations qui sert de référence (59). Il existe cependant, une grande hétérogénéité dans l'attribution de tel ou tel grade pour une même MAV par les différents cliniciens. Du (93) a montré que les thérapeutes classaient une même MAV avec un grade différent dans 27 % des cas. Pollock a également proposé la création de sous groupes de populations à risque hémorragique identique en fonction des données angiographiques de la malformation (94). Le risque hémorragique annuel d'une malformation tout grade confondu est compris entre 2 et 4 % (94). La plus importante série de patients atteints de malformations, et ayant bénéficié d'une surveillance exclusive est rapportée par Stapf. Six cent vingt deux patients ont bénéficié d'une

simple surveillance (aucune induction thérapeutique n'a été entreprise), afin d'apprécier l'évolution naturelle des malformations, leur taux d'hémorragies spontanées (95). Le suivi médian a été de 2 ans et 4 mois, avec un taux global d'hémorragie de 6 %. Quatre facteurs prédictifs d'hémorragie spontanée ont pu être individualisés : l'âge avancé, l'existence d'une ou plusieurs hémorragies antérieures, la topographie profonde de la malformation, et le drainage veineux profond exclusif. Dans la sous population qui ne présente aucun des quatre facteurs de risque, le taux annuel d'hémorragie est de 0,9 % versus 34,4 % dans la population qui présente l'ensemble des facteurs de risque. Halim confirme ces données, et montre que le facteur de risque principal est représenté par un antécédent hémorragique (96). Concernant l'évolution du diamètre de la malformation, il se modifie peu, avec tendance au maintien d'une dimension stable au cours du temps. La disparition spontanée reste une situation très rare, inférieure à 10 %.

3.9.2 Après traitement

3.9.2.1 Par embolisation

La série de Ledezma (50), rapporte un taux de contrôle de 90.5 % dix ans après embolisation versus 96.8 % dix ans après technique neurochirurgicale (au prix d'une transfusion pour 31 % des patients opérés). Les facteurs prédictifs péjoratifs du contrôle par embolisation mis en évidence en analyse univariée de manière statistiquement significative ($p < 0,05$) sont le drainage veineux profond de la fistule, un grade de Spetzler-Martin compris entre III et V et une hémorragie cérébrale au décours du geste d'embolisation (les deux derniers facteurs ressortent également en analyse multivariée). Pour Angulo-Hervias, le taux de guérison après embolisation exclusive est de 75 % versus 40 % dans la série de Valavanis, de 70 % en combinaison avec le traitement chirurgical et de 78 % en combinaison avec le traitement radio chirurgical (40, 97). Picard rapporte pour les malformations artério-veineuses de localisation corticale, un taux de guérison radio anatomique de 65 %, alors que le taux de guérison clinique est de 43 % (46). Le traitement endovasculaire permet en plus du contrôle de la malformation, le traitement des anévrysmes intracrâniens associés. L'utilisation des glues acryliques offre une stabilité de l'oblitération vasculaire (98). Il y a donc une très grande disparité dans les résultats des oblitérations complètes après embolisation exclusive, selon les séries. Les données de la littérature sur les résultats du traitement endovasculaire sont limitées par le fait qu'il est le plus souvent complété par la chirurgie ou par la radiochirurgie. Enfin l'hétérogénéité des résultats s'explique également par l'importante disparité clinique des patients des différentes séries rapportées.

3.9.2.2 Par chirurgie

Le taux résiduel de malformations artério veineuses après chirurgie, est relativement mal documenté dans la littérature. Un traitement partiel ne permet pas d'écarter de façon définitive la malformation de la circulation générale, et donc de diminuer le risque de complication hémorragique. Le taux de contrôle après chirurgie est le plus souvent supérieur à 90%, et peut tendre vers 98 % (65, 70, 99, 100). L'importance de ce taux est corrélée au biais de sélection des patients traités par chirurgie : ce traitement s'applique en effet en première intention à des MAV de bas grade de Spetzler-Martin, alors que les MAV de haut grade bénéficient en général, en première intention d'un traitement endo vasculaire.

3.9.2.3 Par radiochirurgie

Différents taux d'oblitération sont rapportés par la littérature. Dans la plupart des séries, ils varient entre 60 et 90 % (20, 101-106). La grande hétérogénéité de ces résultats s'explique en partie par le fait que certains auteurs ne différencient pas en sous groupe les patients qui présentent une réduction du volume de la malformation supérieure ou égale à 95 %, des patients en réponse complète. D'autre part, les taux ne sont que rarement analysés dans les sous groupes de patients (par exemple en tenant compte de leur grade de Spetzler-Martin). De plus, dans les différentes séries, les patients ne bénéficient pas forcément du même traitement pré radiochirurgical, ni de la même qualité de traitement avant la stéréotaxie. Enfin, l'analyse de l'oblitération vasculaire des malformations artério veineuses impose un suivi moyen des patients supérieur ou égal à 5 ans puisque la guérison est en relation avec l'effet tardif du traitement et survient généralement 2 ans après la radiochirurgie.

Dans sa série de 169 patients, dont 36 % avaient préalablement été traités par embolisation, Schlienger individualise un taux d'oblitération complète de 64 % (suivi médian de 5 ans). Plusieurs facteurs, comme le petit volume du nidus ($< 4,2 \text{ cm}^3$), sa petite taille ($< 25 \text{ mm}$), ou encore une dose d'enveloppe élevée ($> 15 \text{ Gy}$), sont individualisés comme étant des facteurs pronostiques du contrôle local (104), permettant de l'augmenter significativement. De la même façon, la dose délivrée en périphérie constitue un facteur prédictif de l'oblitération pour Flickinger dès lors qu'elle est supérieure à 20 Gy (106). Les facteurs vasculaires classiques tels que l'hypertension artérielle, le tabac ou les dyslipidémies n'ont jamais été individualisés dans la littérature comme facteurs pronostiques (107).

Enfin, Bollet dans sa série de 118 patients retrouve à 5 ans, un taux d'oblitération complète de 77 %, et un taux de complication (hémorragie ou autre) de 3,9 % (108). Ce taux de complication n'est pas supérieur à celui de l'évolution naturelle d'une malformation artério-veineuse.

Le fractionnement du traitement (réalisation du traitement au cours de plusieurs séances) diminue le contrôle local (26). Peu de séries ont étudié l'impact de la ré irradiation, et les données de la littérature rapportent des résultats discordants. Celle de Pollock, n'objective une oblitération complète que pour 27 % des patients ré irradiés (109). Cependant, 82 % des patients avaient une fistule de grade de Spetzler-Martin supérieur ou égal à III. Maesawa retrouve une oblitération après seconde radiochirurgie de 71 %, avec cependant, un taux d'effets tardifs neurologiques plus élevé (81).

Devant l'importance de la variabilité des résultats, Karlsson a proposé en 1999, d'établir des modèles prédictifs du contrôle local (78). Un seul modèle prédictif a pu être établi selon la dose d'enveloppe (dose de périphérie) délivrée à la malformation.

4 Etude rétrospective

4.1 Objectifs

Le but principal de l'étude est double :

- évaluer les facteurs pronostiques du contrôle local, et en déterminer le taux.
- évaluer les facteurs prédictifs de radionécrose cérébrale après radiochirurgie, et en déterminer le taux.

4.2 Matériels et méthodes

4.2.1 Période de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant les 230 patients traités par radiochirurgie stéréotaxique au CHRU de Nancy et au Centre Alexis Vautrin entre le 06/12/1992 et le 23/12/2004.

A cette date, 49 patients sont perdus de vue, et 2 patients n'ont pas encore été évalués. L'étude porte donc sur 179 patients.

4.2.2 Patients

4.2.2.1 Critères d'inclusion

Tous les patients traités par radiochirurgie stéréotaxique au CHRU de Nancy entre le 06/12/1992 et le 23/12/2004, pour une malformation artério veineuse (effectif de 230 patients).

4.2.2.2 Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude la totalité des patients qui ont échappé au protocole de surveillance établi par le service de neuroradiologie diagnostique et thérapeutique du CHRU de Nancy, durant la période d'étude. Ce protocole prévoit de suivre les patients sur le plan angiographique tous les 2 ans, pour évaluer l'évolution de la taille de la malformation, jusqu'à obtention du contrôle, ainsi que la réalisation d'une IRM, 6 mois après la radiochirurgie, pour ne pas méconnaître la survenue d'une réaction radio nécrotique. Chaque examen est combiné à une consultation avec un examen clinique. La survenue d'une aggravation de la symptomatologie clinique motive la réalisation d'une IRMn. Cinquante et un patients ont ainsi été exclus de l'étude (49 car perdus de vue, et 2, non évalués sur le plan angiographique à la date de point). Le nombre des patients perdus de vue s'explique en partie par un recrutement d'ordre international.

4.2.3 Techniques de traitement

Depuis le début de la radiochirurgie au CAV de Nancy, 2 techniques et 3 logiciels de radiothérapie stéréotaxique ont été utilisés : technique par arc thérapie (1 logiciel de dosimétrie), et technique avec champs fixes utilisant 2 logiciels (MLC 3DLine, et BRAINSCAN®, commercialisés par la société BRAINLAB®). L'arc thérapie a été utilisée du 06/12/1992 jusqu'au 23/01/2004. La technique utilisant des champs fixes a débuté le 08/12/2000, grâce à la mise en œuvre du logiciel MLC 3Dline, et fut utilisée jusqu'au 05/03/2004. Depuis cette date, seul le logiciel BRAINSCAN® a été utilisé.

Le traitement par arc thérapie comportait le plus souvent une balistique de 5 à 7 arcs, avec un parcours de 120 à 130 °, séparés de 45°, avec 4 à 6 positions de table, et délivrait des rayons X de 10 MV. Cette balistique optimisait la conformation de l'isodose 70 % à une cible de forme sphérique.

Le traitement par champs fixes utilisant le logiciel MLC 3Dline, était composé de 9 faisceaux, avec 4 positions de table, et le logiciel optimisait la conformation des faisceaux à la forme de la cible grâce au positionnement des multi lames. L'énergie délivrée était de 10 MV.

Enfin le traitement par champs fixes utilisant le logiciel BRAINSCAN®, faisait appel à une balistique de 10 à 15 faisceaux, 4 à 5 orientations de table, micro collimation des lames et délivrait des rayons X de 6 MV.

Les traitements réalisés en champs fixes ont permis, grâce à la possibilité de conformer les lames par micro collimation, de traiter des cibles beaucoup plus complexes que lors des traitements par arc thérapie.

4.2.4 Recueil des données

Il s'est fait sur l'ensemble des dossiers médicaux des patients du service de neuroradiologie, et d'anesthésie du CHRU de Nancy, ainsi que sur les dossiers médicaux et techniques du service de radiothérapie du CAV. Le recueil a été établi de façon individuelle, en suivant une feuille de collecte des variables préalablement retenues comme analysables.

Ces variables sont : le logiciel utilisé pour la radiochirurgie, le sexe, l'existence d'une hypertension artérielle ou d'une hypercholestérolémie, d'un diabète, la consommation de tabac, une vascularite, l'existence d'une épilepsie, la localisation anatomique du nidus, le score PIE (110), la forme (simple-complexe), le type du nidus (compact-infiltrant), l'embolisation préalable du nidus avant radiochirurgie, la profondeur de la MAV par rapport à la table osseuse externe (cm), la tolérance immédiate après radiochirurgie, l'âge lors de la séance, le « V 12 Gy » (110), le nombre de positions de table, le cas échéant le nombre d'embolisations avant la radiochirurgie, la taille des champs (cm²), les doses (en Gy) à l'isocentre, maximale et en périphérie du nidus, le volume couvert par l'isodose de périphérie, le nombre d'arcs ou de faisceaux utilisés, et le volume du nidus (cm³).

4.2.5 Critères de jugement principaux

4.2.5.1 le contrôle local

Son taux a été analysé dans la population étudiée, ainsi que sa projection au cours du temps par méthode de Kaplan Meier. Les patients étaient considérés contrôlés lorsque lors de la surveillance angiographique, le taux d'oblitération de la malformation était supérieur ou égal à 95 %.

4.2.5.2 la radionécrose cérébrale

De la même façon, son taux a été analysé dans la population étudiée, ainsi que sa projection au cours du temps par méthode de Kaplan Meier. Les patients pour lesquels le diagnostic de radionécrose cérébrale a été retenu, ont bénéficié d'une confirmation par imagerie neuroradiologique grâce à l'IRMn

4.2.6 Analyse statistique

Elle a été effectuée en mode multi varié grâce au logiciel SPSS version 9,0. La date de point est le 15/09/2006. Les données recueillies ont fait l'objet d'une répartition statistique suivant d'une part, la survenue ou non au cours du temps du contrôle local de la malformation, et d'autre part suivant la survenue ou non au cours du temps d'une radionécrose cérébrale.

L'analyse des variables qualitatives, afin de déterminer leur significativité a utilisé le test du Khi deux ; le test exact de Fisher a été utilisé lorsque l'effectif d'un sous groupe était inférieur à 5.

De même, l'analyse des variables quantitatives a utilisé le test ANOVA, afin de juger de leur significativité.

Les événements « contrôle local » et « radionécrose cérébrale » ont été évalués au cours du temps par méthode de Kaplan Meier, ainsi que leur risque relatif respectif d'apparition au cours du temps à l'aide d'un modèle de régression de COX.

4.3 Résultats

4.3.1 Population de l'étude

4.3.1.1 caractéristiques démographiques

L'étude a donc porté sur une population de 179 patients avec un sex-ratio de 0,8 (80 hommes et 99 femmes). Le suivi moyen est de 42 mois (6-131), avec une médiane de 29 mois. L'âge moyen de la population lors de la radiochirurgie est de 35,5 ans (11-69). L'âge médian est de 35 ans.

4.3.1.2 caractéristiques cliniques

La population comporte 11 patients hypertendus (6,1 %), 5 patients avec une hypercholestérolémie (2,8 %), un patient diabétique, 43 patients tabagiques (24 %), 2 patients atteints de vascularite (1,1 %), 103 patients épileptiques (57,5 %). Trente cinq patients (soit 19,6 %) présentent des nidus de forme complexe, de haut grade dans la classification de Spetzler-Martin (59). Six patients présentent un nidus compact (3,4 %). Les mensurations des MAV (plus grands diamètre et volume) avant toute thérapeutique (embolisation, radiochirurgie ou résection microchirurgicale) ont été relevées par un neuroradiologue du service pour 88 des 179 patients. Leur volume avant traitement était inférieur à 4 cm³ pour 32 % des patients (28/88), compris entre 4 et 10 cm³ pour 44 % des patients (39/88), et supérieur à 10 cm³ pour 24 % des patients (21/88).

Le plus grand diamètre avant embolisation était inférieur à 30 mm dans 43 % des cas (38/88), compris entre 30 et 59 mm dans 48 % des cas (42/88), et supérieur ou égal à 60 mm dans 9 % des cas (5/88). Le grade de Spetzler-Martin était, avant traitement de I pour 10 % des patients (9/88), de II pour 23 % des patients (20/88), de III pour 36 % des patients (32/88), de IV pour 25 % (22/88), et de V pour 6 % des patients (5/88). Aucun patient ne présentait une MAV de grade VI. Il s'agit donc d'une population de patients présentant dans la majorité des cas, des malformations de mauvais pronostic.

Lors de la radiochirurgie, le volume moyen du nidus était de $8,8 \text{ cm}^3 \pm 7,4$ (0,3-68,2), avec un volume médian de $7,6 \text{ cm}^3$, et la profondeur moyenne des malformations est de $5,8 \pm 1,8 \text{ cm}$ (2,6-10,3).

4.3.1.3 caractéristiques thérapeutiques

Le recrutement de la population étudiée provient de manière quasi exclusive de l'activité interventionnelle endo vasculaire du service de neuroradiologie du CHRU de Nancy. Les patients avaient préalablement été traités dans 91 % des cas (163/179), dont 90 %, par embolisation (161/179). Quatre pourcent des patients (7/179) ont bénéficié, avant la radiochirurgie, d'une chirurgie d'exérèse partielle, dont 2,8 % (5/179) d'un traitement combiné avec l'embolisation endovasculaire. Seuls 1,2 % des patients (2/179), ont été traités par chirurgie partielle exclusive avant le traitement radiothérapeutique. Le nombre moyen d'embolisations avant traitement était de $4 \pm 2,6$ (0-13).

Durant la période de l'étude, 84,4 % (151/179) des patients ont bénéficié de l'arc thérapie, 12,8 % (23/179) des patients ont été traités par champs fixes via le logiciel MLC 3Dline, et 2,8 % (5/179) ont été traités par champs fixes grâce au logiciel BRAINSCAN®. La dose moyenne maximale était de 24,2 Gy (17,1-36,7), et la dose moyenne de périphérie (d'enveloppe) de 17,7 Gy (12-25), le nombre moyen d'orientations de table avant traitement de $5,3 \pm 1,3$ (4-10), la taille moyenne des champs de $5,8 \pm 3,6 \text{ cm}^2$ (0,8-20), le nombre moyen d'arcs par traitement en arc thérapie de $6,6 \pm 1,7$ (4-16), et le nombre moyen de faisceaux avant traitement par champs fixes de $9 \pm 0,2$ (9-10).

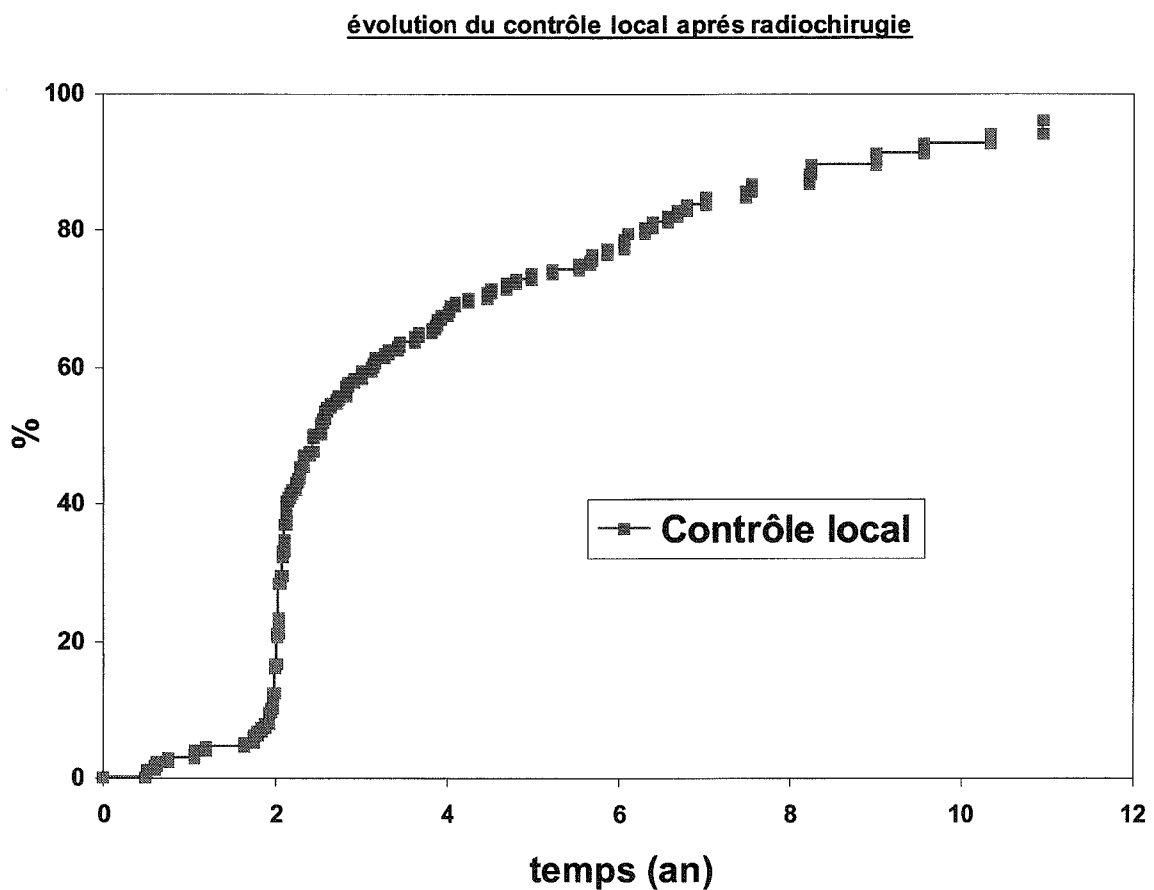
4.3.2 Contrôle local

4.3.2.1 Taux

Le taux du contrôle local au sein de la population d'étude, est à la date de point (15/09/2006), depuis le début des traitements par radiochirurgie (06/12/1992) de 82,7 % (148/179). Le délai moyen pour obtenir le contrôle est de 3,1 ans +/- 2 ans (6 mois-12 ans), avec une médiane de 2,2 ans. Le suivi moyen des patients non contrôlés est de 5 ans et 4 mois +/- 3 ans (7 mois-12 ans).

Une projection du contrôle local au cours du temps a été réalisée par méthode de Kaplan Meier, et est présentée dans le graphique I.

Graphique I : évolution du contrôle local après radiochirurgie des MAV au cours du temps par projection de Kaplan-Meier



4.3.2.2 Facteurs pronostiques

La répartition des critères démographiques, cliniques, et thérapeutiques selon le statut du contrôle local est représentée dans le tableau II.

Tableau II : épidémiologie descriptive des variables analysées pour le contrôle local

<u>Variables qualitatives</u>	Patients non contrôlés (n=31)	Patients contrôlés (n=148)	Significativité (p)
<u>LOGICIEL</u> Arc thérapie MLC 3 Dline BRAINSCAN®	30 (19,9%) 0 1 (20%)	121 (80,1%) 23 (100%) 4 (80%)	0,06
<u>SEXE</u> Homme Femme	15 (18,8%) 16 (16,2%)	65 (81,3%) 83 (83,6%)	0,65
<u>HTA</u> oui non	1 (9,1%) 30 (17,9%)	10 (90,9%) 138 (82,1%)	0,69
<u>HYPERCHOLESTEROLEMIE</u> oui non	1 (20%) 30 (17,2%)	4 (80%) 144 (82,8%)	1,00
<u>DIABETE</u> Oui non	0 31 (17,5%)	1 (100%) 146 (82,5%)	1,00
<u>TABAC</u> Oui non	5 (11,6%) 26 (19,1%)	38 (88,4%) 110 (80,9%)	0,26
<u>VASCULARITE</u> Oui non	0 31 (17,5%)	2 (100%) 146 (82,5%)	1,00
<u>EPILEPSIE</u> Oui Non	19 (18,4%) 12 (15,8%)	84 (81,6%) 64 (84,2%)	0,64
Avant traitement Au diagnostic Après traitement	1 (11,1%) 11 (14,5%) 7 (38,9%)	8 (88,9%) 65 (85,5%) 11 (61,1%)	0,08
<u>LOCALISATION ANATOMIQUE</u> Frontale Pariétale Temporale Occipitale Cérébelleuse Tronc cérébral Corps calleux profonde	3 (10%) 7 (18,9%) 7 (17,9%) 3 (13,6%) 2 (28,6%) 0 4 (23,5%) 5 (20%)	27 (90%) 30 (81,1%) 32 (82,1%) 19 (86,4%) 5 (71,4%) 2 (100%) 13 (76,5%) 20 (80%)	0,88

<u>Variables qualitatives</u>	Patients non contrôlés (n=31)	Patients contrôlés (n=148)	Significativité (p)
<u>PIE SCORE</u>			0,56
1	3 (9,7%)	28 (90,3%)	
2	16 (19,3%)	67 (80,7%)	
3	3 (13,6%)	19 (86,4%)	
4	9 (20,9%)	34 (79,1%)	
<u>EMBOISATION IMMEDIATEMENT AVANT STEREOTAXIE</u>			0,21
Oui	2 (40%)	3 (60%)	
non	29 (16,7%)	145 (83,3%)	
<u>TYPE DE NIDUS</u>			0,07
Compact	28 (16,2%)	145 (83,8%)	
infiltrant	3 (50%)	3(50%)	
<u>TOLERANCE IMMEDIATE APRES RADIOCHIRURGIE</u>			0,1
Asymptomatique	28 (16,8%)	139 (83,2%)	
Céphalées	0	1 (100%)	
Crise convulsive	0	5 (100%)	
Déficit neurologique	0	1 (100%)	
Alopécie transitoire	2 (50%)	2 (50%)	
Convulsions et alopécie	1 (100%)	0	
<u>FORME DU NIDUS</u>			<0,001
Simple	17 (11,8%)	127 (88,2%)	
complexe	14 (40%)	21 (60%)	
<u>Variables quantitatives</u>	Patients non contrôlés (n=31)	Patients contrôlés (n=148)	Significativité (p)
<u>ÂGE</u>	35,2 +/- 10,8	35,6 +/- 12,9	0,85
<u>PROFONDEUR DE LA MAV (cm)</u>	6,1 +/- 1,7	5,7 +/- 1,8	0,36
<u>V 12 Gy (cm³)</u>	22,1 +/- 11,1	15,9 +/- 15,4	0,35
<u>NOMBRE D'ORIENTATIONS DE TABLE</u>	6,4 +/- 1,7	5,1 +/- 1	<0,001
<u>TAILLE DES CHAMPS (cm²)</u>	6,4 +/- 2,2	5,7 +/- 3,8	0,32
<u>NOMBRE D'EMBOISATIONS AVANT STEREOTAXIE</u>	5,7 +/- 2,9	3,5 +/- 2,4	<0,001
<u>DOSE A L'ISOCENTRE (Gy)</u>	22,3 +/- 3,2	24,3 +/- 3,6	0,07
<u>DOSE MAXIMALE (Gy)</u>	22,9 +/- 3,3	24,5 +/- 3,7	0,03
<u>DOSE DE PERIPHERIE (Gy)</u>	16,2 +/- 2,1	18 +/- 2,5	<0,001
<u>VOLUME COUVRANT L'ISODOSE DE PERIPHERIE (cm³)</u>	11,7 +/- 6,6	8 +/- 5,3	0,005
<u>NOMBRE D'ARCS</u>	7,5 +/- 2,1	6,4 +/- 1,5	0,002
<u>NOMBRE DE FAISCEAUX</u>	9 +/- 0	9 +/- 0,2	0,85
<u>TAILLE DU NIDUS (cm³)</u>	12,4 +/- 6,5	8,1 +/- 7,4	0,003

Il ressort que les variables qui influencent de façon statistiquement significative l'obtention du contrôle local sont rapportées dans le tableau III. Il s'agit de la forme simple du nidus ($p < 0,001$), du type compact du nidus ($p = 0,03$), de la moindre profondeur de la MAV ($p = 0,002$), d'un nombre d'orientations de table inférieur à 6 ($p = 0,002$), d'un nombre d'embolisations avant la stéréotaxie inférieur à 4 ($p < 0,001$), d'une dose de prescription (dose de périphérie) supérieure ou égale à 18 Gy, d'un nombre d'arcs inférieur à 6 ($p = 0,003$), et d'une taille du nidus (cm^3) inférieure à 8 ($p = 0,003$).

Tableau III : épidémiologie analytique du contrôle local pour les variables quantitatives significatives du tableau II transformées en variables semi quantitatives en 2 ou 3 classes

<u>Analyse en sous groupe des variables présentant une significativité</u>	Patients non contrôlés (n=31)	Patients contrôlés (n=148)	Significativité (p)
<u>PROFONDEUR DE LA MAV(cm)</u> <5 comprise entre 5 et 7 ≥7	7 (13,7%) 13 (17,8%) 11 (23,9%)	44 (86,3%) 60 (82,2%) 35 (76,1%)	0,43
<u>NOMBRE D'ORIENTATIONS DE TABLE</u> <6 ≥6	13 (11%) 18 (29,5%)	105 (89%) 43 (70,5%)	0,002
<u>NOMBRE D'EMBOISATIONS AVANT STEREOTAXIE</u> <4 ≥4	8 (7,8%) 23 (30,3%)	95 (92,2%) 53 (69,7%)	<0,001
<u>DOSE MAXIMALE (Gy)</u> <22 ≥22	13 (20,6%) 18 (15,5%)	50 (79,4%) 98 (84,5%)	0,39
<u>DOSE DE PERIPHERIE (Gy)</u> <18 ≥18	21 (32,8%) 10 (8,7%)	43 (67,2%) 105 (91,3%)	<0,001
<u>VOLUME COUVERT PAR L'ISODOSE DE PERIPHERIE (cm³)</u> <8 ≥8	16 (13,8%) 15 (23,8%)	100 (86,8%) 48 (76,2%)	0,09
<u>NOMBRE D'ARCS</u> <6 ≥6	2 (4%) 29 (22,5%)	48 (96%) 100 (77,5%)	0,003
<u>TAILLE DU NIDUS (cm³)</u> <8 ≥8	9 (9,5%) 22 (26,2%)	86 (90,5%) 62 (73,8%)	0,003

4.3.2.3 Probabilité de contrôle local par méthode de régression de COX

Après régression de COX, les variables présentant une probabilité de contrôle local significativement supérieure sont représentées dans le tableau IV (page 60).

Il s'agit :

de la **forme simple du nidus** : **RR=2,8** [1,7 ; 4,5] $p<0,0001$

du **nombre d'orientations de table** inférieur à 6 : **RR=1,4** [1 ; 2] $p=0,05$

du **nombre d'embolisations avant la stéréotaxie** inférieur à 4 : **RR=2,9** [2 ; 4,1]
 $p<0,0001$

de la **dose de périphérie** supérieure ou égale à 18 Gy : **RR=2** [1,4 ; 2,9] $p=0,0002$

du **volume du nidus** inférieur à 8 cm³ : **RR=1,9** [1,4 ; 2,6] $p=0,0002$.

Tableau IV : facteurs prédictifs du contrôle local : régression de COX

<u>Variables</u>	Risque Relatif (RR)	Ic 95% RR (intervalle de confiance à 95% du RR)	Significativité (p)
<u>FORME DU NIDUS</u> complexe Simple	1 2,8	[1,7 ; 4,5]	<0,0001
<u>NOMBRE D'ORIENTATIONS DE TABLE</u> ≥6 <6	1 1,4	[1 ; 2]	0,05
<u>NOMBRE D'EMBOLISATIONS AVANT STEREOTAXIE</u> ≥4 <4	1 2,9	[2 ; 4,1]	<0,0001
<u>DOSE DE PERIPHERIE (Gy)</u> <18 ≥18	1 2	[1,4 ; 2,9]	0,0002
<u>VOLUME COUVERT PAR L'ISODOSE DE PERIPHERIE (cm³)</u> <8 ≥8	1 0,83	[0,6 ; 1,2]	0,3
<u>NOMBRE D'ARCS</u> ≥6 <6	1 1,4	[0,97 ; 1,94]	0,07
<u>TAILLE DU NIDUS (cm³)</u> ≥8 <8	1 1,9	[1,4 ; 2,6]	0,0002

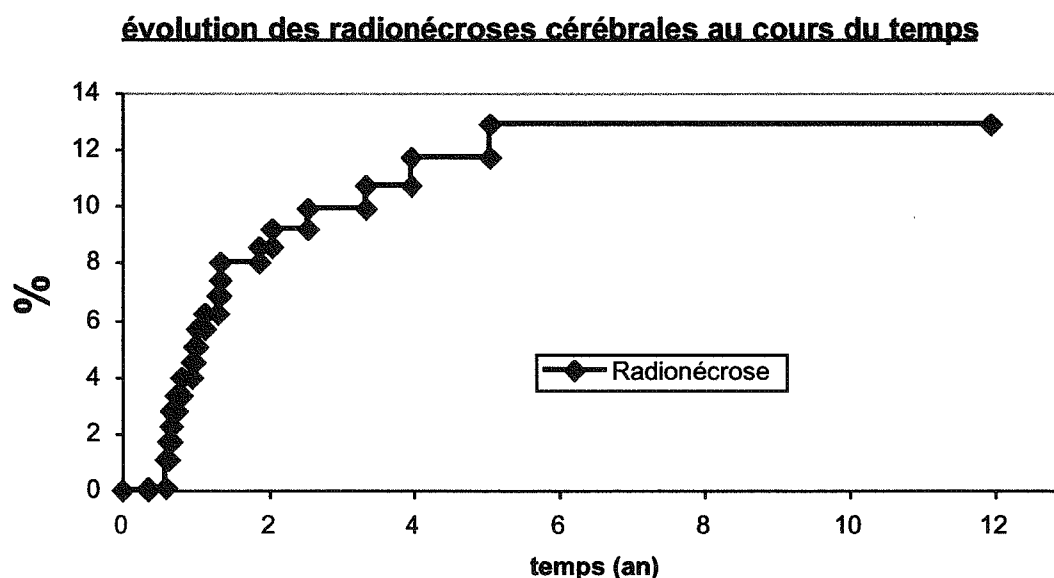
4.3.3 Radionécrose

4.3.3.1 Taux

Le taux de radionécrose cérébrale au sein de la population d'étude, est à la date de point (15/09/2006), depuis le début des traitements par radiochirurgie (06/12/1992) de 11,2 % (20/179). Le délai moyen de survenue de la radionécrose est de 18 mois +/- 15 mois (4 mois-5 ans), avec une médiane de 1 an. Le suivi moyen des patients indemnes de radionécrose est de 5 ans +/- 2 ans et 10 mois (5 mois-12 ans).

Une projection de la survenue des radionécroses cérébrales au cours du temps a été réalisée par méthode de Kaplan Meier, et est présentée dans le graphique II.

Graphique II : évolution des radionécroses après radiochirurgie des MAV au cours du temps par technique de Kaplan-Meier



4.3.3.2 Facteurs prédictifs

La répartition des critères démographiques, cliniques, et thérapeutiques chez les patients atteints de radionécrose, et chez les patients indemnes de radionécrose est représentée dans le tableau V.

Tableau V : épidémiologie descriptive des variables analysées pour la radionécrose

<u>Variables qualitatives</u>	Radionécrose (n=20)	Sans radionécrose (n=159)	Significativité (p)
<u>LOGICIEL</u> Arc thérapie MLC 3 Dline BRAINSKAN®	10 (6,6%) 9 (39,1%) 1 (20%)	141 (93,4%) 14 (60,6%) 4 (80%)	<0,001
<u>SEXE</u> Homme Femme	11 (13,8%) 9 (9,1%)	69 (86,3%) 90 (90,9%)	0,33
<u>HTA</u> oui non	1 (9,1%) 19 (11,3%)	10 (90,9%) 149 (88,7%)	0,82
<u>HYPERCHOLESTEROLEMIE</u> oui non	1 (20%) 19 (10,9%)	4 (80%) 155 (89,1%)	0,52
<u>DIABETE</u> Oui non	0 20 (11,3%)	1 (100%) 157 (88,7%)	0,72
<u>TABAC</u> Oui non	57(16,3%) 13 (9,6%)	36 (83,7%) 123 (90,4%)	0,22
<u>VASCULARITE</u> Oui non	1 (50 %) 19 (10,7%)	1 (50%) 158 (89,3%)	0,08
<u>EPILEPSIE</u> Oui Non	13 (12,6%) 7 (9,2%)	90 (87,4%) 69 (90,8%)	0,47
Avant traitement Au diagnostic Après traitement	1 (11,1%) 8 (10,5%) 4 (22,2%)	8 (88,9%) 68 (89,5%) 14 (77,8%)	0,47
<u>LOCALISATION ANATOMIQUE</u> Frontale Pariétale Temporale Occipitale Cérébelleuse Tronc cérébral Corps calleux profonde	3 (10%) 6 (16,2%) 3 (7,7%) 1 (4,5%) 1 (14,3%) 0 0 6 (24%)	27 (90%) 31 (83,8%) 36 (92,3%) 21 (95,5%) 6 (85,7%) 2 (100%) 17 (100%) 19 (76%)	0,25
<u>PIE SCORE</u> 1 2 3 4	3 (9,7%) 11 (13,3%) 1 (4,5%) 5(11,8%)	28 (90,3%) 72 (86,7%) 21 (95,5%) 38 (88,4%)	0,7

<u>Variables qualitatives</u>	<u>Radionécrose (n=20)</u>	<u>Sans radionécrose (n=159)</u>	<u>Significativité (p)</u>
<u>FORME DU NIDUS</u> Simple complexe	15 (10,4%) 5 (14,3%)	129 (89,6%) 30 (85,7%)	0,51
<u>EMBOISATION IMMEDIATEMENT AVANT STEREOTAXIE</u> Oui non	0 20 (11,5%)	5(100%) 154 (88,5%)	0,42
<u>TYPE DE NIDUS</u> Compact infiltrant	18 (10,4%) 2 (33,3%)	155 (89,4%) 4(66,7%)	0,08
<u>TOLERANCE IMMEDIATE APRES RADIOCHIRURGIE</u> Asymptomatique Céphalées Crise convulsive Déficit neurologique Alopécie transitoire Convulsions et alopécie	17 (10,2%) 0 2 (40%) 0 1 (25%) 0	139 (89,8%) 1 (100%) 3 (60%) 1 (100%) 3 (75%) 1 (100%)	0,35
<u>Variables quantitatives</u>	<u>Radionécrose (n=20)</u>	<u>Sans radionécrose (n=159)</u>	<u>Significativité (p)</u>
<u>ÂGE</u>	30 +/- 10,1	36,2 +/- 12,6	0,03
<u>PROFONDEUR DE LA MAV (cm)</u>	6,9 +/- 1,6	5,6 +/- 1,8	0,03
<u>V 12 Gy (cm³)</u>	30 +/- 20,8	13,8 +/- 12	0,002
<u>NOMBRE D'ORIENTATIONS DE TABLE</u>	4,5 +/- 0,8	5,4 +/- 1,3	0,002
<u>TAILLE DES CHAMPS (cm²)</u>	9,1 +/- 5,3	5,4 +/- 3,1	<0,0001
<u>NOMBRE D'EMBOISATIONS AVANT STEREOTAXIE</u>	3,1 +/- 1,7	4 +/- 2,7	0,16
<u>DOSE A L'ISOCENTRE (Gy)</u>	23,8 +/- 3,6	24 +/- 3,6	0,85
<u>DOSE MAXIMALE (Gy)</u>	24,1 +/- 3,7	24,2 +/- 3,7	0,89
<u>DOSE DE PERIPHERIE (Gy)</u>	18 +/- 2,7	17,6 +/- 2,5	0,52
<u>VOLUME COUVRANT L'ISODOSE DE PERIPHERIE (cm³)</u>	10,2 +/- 4,5	8,4 +/- 5,9	0,26
<u>NOMBRE D'ARCS</u>	6 +/- 0,8	6,7 +/- 1,8	0,22
<u>NOMBRE DE FAISCEAUX</u>	9 +/- 0	9 +/- 0,3	0,45
<u>TAILLE DU NIDUS (cm³)</u>	9,7 +/- 5,2	8,7 +/- 7,7	0,59

Il ressort que les variables qui influencent de façon statistiquement significative la survenue d'une radionécrose cérébrale sont représentées dans le tableau VI.

Il s'agit de la différence de technique de traitement (via les logiciels MLC 3Dline et BRAINSCAN®) ($p < 0,001$), de l'âge lors de la radiochirurgie inférieur à 30 ans ($p = 0,04$), du nombre d'orientations de table de traitement inférieur à 6 ($p = 0,056$), et du volume de parenchyme cérébral couvert par l'isodose 12 Gy supérieur ou égal à 11 cm³ ($p = 0,03$).

Tableau VI : épidémiologie analytique des radionécroses cérébrales pour les variables quantitatives significatives du tableau IV transformées en variables semi quantitatives en 2 ou 3 classes

Analyse en sous groupe des variables présentant une significativité	Radionécrose (n=20)	Sans radionécrose (n=159)	Significativité (p)
<u>LOGICIEL</u> Arc thérapie MLC 3 Dline BRAINSCAN®	10 (6,6%) 9 (39,1%) 1 (20%)	141 (93,4%) 14 (60,6%) 4 (80%)	<0,001
<u>ÂGE</u> <30 ans ≥30 ans	11 (17,7%) 9 (7,7%)	51 (82,3%) 108 (92,3%)	0,04
<u>PROFONDEUR DE LA MAV(cm)</u> <5 compris entre 5 et 7 ≥7	2 (3,9%) 7 (9,6%) 11 (23,9%)	49 (96,1%) 66 (90,4%) 35 (76,1%)	0,07
<u>NOMBRE D'ORIENTATIONS DE TABLE</u> <6 ≥6	17 (14,4%) 3 (4,9%)	101 (85,6%) 58 (95,1%)	0,056
<u>VOLUME COUVERT PAR L'ISODOSE 12 Gy (V 12 Gy)</u> <11 cm ³ ≥11 cm ³	1 (4.2%) 8 (28.6%)	23 (95,8%) 20 (71,4%)	0,05

4.3.3.3 Risque relatif de radionécrose cérébrale par méthode de COX

Après régression de COX, les variables présentant un risque relatif significativement supérieur de radionécrose cérébrale sont présentées dans le tableau VII (page 65).

Il s'agit :

de la technique de traitement par champs fixes, en comparaison avec l'arc thérapie dont le RR est de 1 :

MLC 3Dline : RR=9,1 [3,5 ; 23,4] $p < 0,0001$

BRAINSCAN® : RR=15,1 [1,7 ; 129,6] $p = 0,01$

de l'âge inférieur à 30 ans : **RR=2,5 [1 ; 6] $p = 0,04$**

de la **profondeur de la malformation** supérieure ou égale à 7 cm : **RR=7,6 [1,7 ; 34,5] $p = 0,008$**

du **volume couvert par l'isodose 12 Gy** supérieur ou égal à 11 cm³ : **RR=3,1 [1,0 ; 62,7] $p = 0,05$** .

Tableau VII : facteurs prédictifs de radionécrose : régression de COX

<u>Variables</u>	Risque Relatif (RR)	Ic 95% RR (intervalle de confiance à 95% du RR)	Significativité (p)
<u>LOGICIEL</u> Arc thérapie MLC 3 Dline BRAINSKAN®	1 9,1 15,1	 [3,5 ; 23,4] [1,7 ; 129,6]	 <0,0001 0,01
<u>ÂGE</u> ≥30 ans <30 ans	1 2,5	 [1 ; 6]	 0,04
<u>PROFONDEUR DE LA MAV(cm)</u> <5 compris entre 5 et 7 ≥7	1 2,4 7,6	 [0,5 ; 11,7] [1,7 ; 34,5]	 0,26 0,008
<u>VOLUME COUVERT PAR L'ISODOSE 12 Gy (V 12 Gy)</u> <11 cm ³ ≥11 cm ³	1 7,8	 [1,0 ; 62,7]	 0,05
<u>NOMBRE D'ORIENTATIONS DE TABLE</u> ≥6 <6	1 3,1	 [0,9 ; 10,5]	 0,07

5 Discussion

Le but de cette étude rétrospective menée sur 230 patients traités au CHRU de Nancy et au Centre Alexis Vautrin pour une malformation artério veineuse par radiochirurgie stéréotaxique entre le 06/12/1992 et le 23/12/2004 était d'établir des facteurs pronostiques du contrôle local, ainsi que d'identifier des facteurs prédictifs de la survenue d'une radionécrose cérébrale.

5.1 Commentaires de l'étude

5.1.1 Points forts

Il s'agit d'une étude monocentrique, où les traitements ont été réalisés par les mêmes équipes de neuroradiologues, radiothérapeutes et radio physiciens, avec des patients issus d'un même recrutement (service de neuroradiologie diagnostique et thérapeutique du CHRU de Nancy), et une population homogène de patients. Tous les dossiers ont été revus, peu de données sont manquantes, et le suivi médian est long. L'ensemble des patients inclus dans l'étude a fait l'objet d'un même protocole de surveillance.

5.1.2 Points faibles

Certains sous groupes de population présentent un effectif faible (nombre de patients traités avec le logiciel BRAINSCAN®), limitant la réalisation de l'analyse multi variée et son interprétation pour certaines variables. Il s'agit d'une étude rétrospective. Le nombre d'événement « radionécrose » est petit.

5.2 Comparaison des résultats avec les données issues de la littérature

5.2.1 Concernant le contrôle local

Les résultats de notre étude concernant le contrôle local sont supérieurs à ceux rapportés par la littérature, notamment par Coffey (101), Flickinger (103, 106), Schlienger (104), Pollock (105), et Zabel-du Bois (111), avec des taux d'oblitération après radiochirurgie respectivement de 72, 73, 64, 70, et 65 %.

La disparité des résultats réside d'une part dans la grande diversité de prise en charge des patients d'une équipe à l'autre et d'autre part dans la grande variété de réalisation des séquences thérapeutiques dans les différentes séries.

Notre étude montre que le contrôle local est obtenu avec un délai moyen de 3 ans, et que 50 % des patients sont contrôlés à 2 ans et 4 mois. L'ascension exponentielle de la pente de la courbe du contrôle local à cette période est liée au fait que le premier contrôle angiographique après radiochirurgie est effectué à 18 mois. Les données obtenues avant cette date correspondent aux quelques patients pour lesquels un événement intercurrent a précipité la réalisation du contrôle angiographique (apparition intercurrente d'un symptôme neurologique). A 4 ans, le taux de contrôle local est de 67,5 % et à 5 ans, de 73 %, donc proche de ceux rapportés dans la littérature. L'important délai moyen de suivi des patients de notre série contribue à expliquer l'excellent taux de contrôle local, supérieur à 80% à 10 ans.

L'étude permet d'objectiver des facteurs pronostiques du contrôle local.

Ainsi, la forme simple (par opposition à une forme complexe) du nidus multiplie de façon significative par 2,8, les chances de contrôle. A l'évidence un nidus de forme sphérique, avec une structure compacte, représente une cible plus facile à couvrir de façon homogène par l'isodose de prescription.

De cette constatation, nous ne sommes pas surpris par le fait qu'à l'identique, un petit nombre d'embolisations (< 4) précédant la réalisation de la radiochirurgie représente un facteur de bon pronostic du contrôle local. En effet, les malformations artério-veineuses d'angio-architecture simple sont plus facilement accessibles à l'embolisation, avec comme conséquence la nécessité d'un moindre nombre d'embolisations pré radiochirurgie pour réduire le volume de la MAV. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature (104).

Cette étude a repris et complète l'étude menée par le Docteur Bollet (108). Elle conforte ses résultats en confirmant que les 2 facteurs pronostiques majeurs du contrôle local sont la petite taille du nidus (faible volume) et la prescription d'une dose suffisante en périphérie de la malformation (sur l'isodose 70 %).

Bollet retrouve un taux d'oblitération de 67 % pour les MAV de moins de 7 cm³, versus 35 % pour les MAV dont le volume est supérieur ou égal à 7 cm³. Pour Schlienger (104), le volume limite est plus faible encore, et il rapporte un taux de contrôle de 70 % pour les nidus de moins de 4,2 cm³, versus 51 % au-delà.

De la même façon, nos résultats confirment la nécessité de délivrer une dose en périphérie de la malformation d'au moins 18 Gy pour optimiser la guérison. L'administration d'une telle dose multiplie par un facteur 2 le taux de contrôle local. L'évolution du taux de contrôle local au sein de la population de notre étude, en fonction de la dose prescrite sur l'isodose de périphérie est représentée dans graphique III.

Graphique III: évolution du taux de contrôle local en fonction de la dose prescrite en périphérie.

(L'effectif par niveau de dose est présenté dans le tableau VIII, ci dessous).

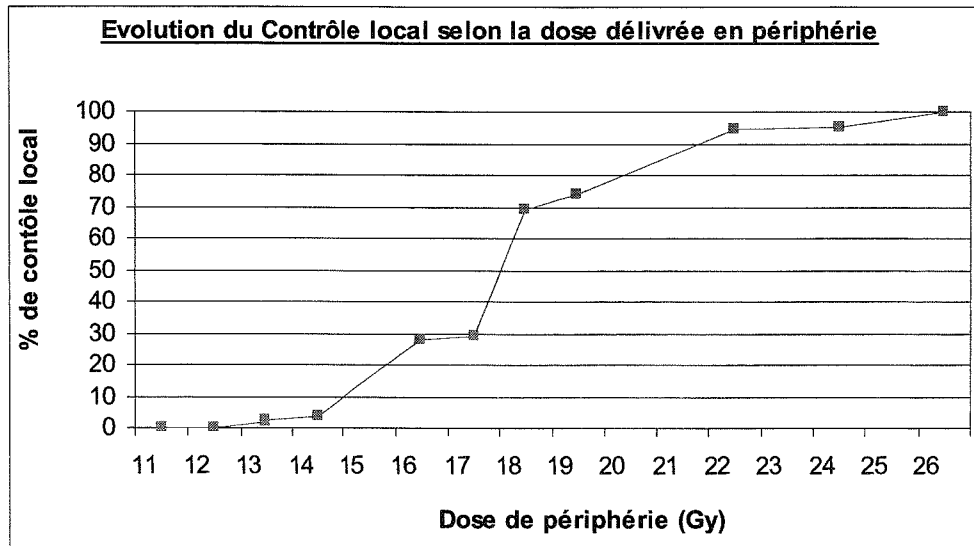


Tableau VIII : effectif de patient par niveau de dose prescrite en périphérie.

Dose prescrite en périphérie (Gy)	11	12	13	14	15	16	17	18
Nombre de patients par niveau de dose de périphérie	1	2	4	3	34	12	6	69

Dose prescrite en périphérie (Gy)	19	20	21	22	23	24	25	26
Nombre de patients par niveau de dose de périphérie	7	31	0	1	0	1	7	1

On observe une très nette ascension de la pente de la courbe du contrôle local au delà d'une dose de prescription supérieure à 18 Gy.

D'autres facteurs pronostiques individualisés par Schlienger ou Flickinger (103, 104) comme influençant de manière statistiquement significative le contrôle local, tels que le diamètre de la malformation inférieur à 25 mm, l'irradiation par technique mono isocentrique, une dose moyenne délivrée au nidus supérieure ou égale à 28 Gy, une dose minimale délivrée supérieure à 17 Gy, ne sont pas retrouvés dans notre étude.

5.2.2 Concernant les radionécroses cérébrales

Comme nous l'avons vu précédemment, le taux de radionécrose symptomatique rapporté par la littérature varie de 3 à 10 % (80-82, 110). La grande disparité des résultats s'explique en partie par la diversité de comptabilisation du taux selon les séries. Certaines équipes ne rapportent en effet que les radionécroses d'expression symptomatique.

La radionécrose cérébrale est la complication la plus redoutée après traitement par radiochirurgie. Plusieurs auteurs ont ainsi proposé des modèles de prédiction de radionécrose. Malone (80) discutait l'étude *in vitro* avant traitement, de la « SF2 », qui correspond à la fraction survivante des fibroblastes du patient, prélevés puis mis en culture, après une irradiation de 2 Gy. Une fraction survivante basse comprise entre 0.17 et 0.23 constituerait un facteur de risque de radiosensibilité intrinsèque et par conséquent de radionécrose. Ce modèle n'a jamais été corrélé à une étude *in vivo*, mais reste une approche intéressante bien que difficile à mettre en œuvre.

Notre étude confirme que la très grande majorité des radionécroses survient durant les 2 premières années après la radiochirurgie, avec une médiane de survenue de 1 an, et un délai moyen de survenue de 18 mois. Ces résultats confortent le protocole de surveillance établi, qui prévoit la réalisation d'une IRMn d'évaluation à 6 mois, afin de ne pas méconnaître l'apparition d'une radionécrose même en l'absence de symptômes. De plus, aucune radionécrose n'est survenue après 5 ans dans notre série (durée moyenne de surveillance des patients indemnes de radionécrose supérieure à 5 ans). Toute malformation contrôlée sur le plan angiographique, ne mérite donc probablement pas d'être suivie au-delà de 5 ans, puisque qu'aucune complication radionécrotique ne survient après cette date.

Tous les patients qui ont présenté une radionécrose sont contrôlés.

L'étude permet également d'individualiser plusieurs facteurs qui semblent être prédictifs dans la survenue des radionécroses cérébrales.

Aucune série n'a rapporté la comparaison des taux de radionécrose par 2 types de techniques différentes, en particulier un traitement par champs fixes et un traitement par arc thérapie. Ce travail amorce cette comparaison, qui doit cependant rester très prudente dans son interprétation en raison du faible effectif des patients traités par champs fixes, en particulier dans le sous groupe de patient traités avec le logiciel BRAINSCAN® (uniquement 5 patients à la date de point). Ce faible effectif ne permet pas d'apporter une conclusion fiable et définitive au profit de tel ou tel type de technique thérapeutique et les résultats méritent d'être confirmés par la poursuite du relevé des radionécroses à venir parmi les patients traités par champs fixes. De plus la patiente victime d'une

radionécrose après traitement par champs fixes utilisant le logiciel BRAINSCAN®, présente l'ensemble des autres facteurs qui semblent prédictifs de la survenue d'une radionécrose cérébrale dans notre étude rétrospective.

Ainsi, son âge est inférieur à 30 ans, le nombre d'orientation de table utilisé lors du traitement est de 4 (< 6), sa malformation est de localisation profonde (>7 cm), et le volume de parenchyme cérébrale sain couvert par l'isodose 12 Gy est de 44 cm^3 .

Les MAV situées à une distance supérieure ou égale à 7 cm de la table externe de l'os, semblent présenter un sur risque relatif de radionécrose 7,6 fois supérieur aux malformations de localisation superficielle situées à moins de 5 cm de l'os. Ceci s'explique en partie par le fait que pour optimiser la couverture de la malformation par l'isodose de prescription, une part plus importante du parenchyme cérébral est irradiée par des faibles doses. Le drainage vasculaire profond prend plus difficilement le relais qu'en superficie.

Le jeune âge des patients lors de la réalisation du traitement constitue de manière significative un facteur de risque de radionécrose. Une des hypothèses réside dans le fait que les patients jeunes présentent des malformations artério-veineuses de survenue précoce qui ont le plus souvent une angio architecture complexe, ce qui impose d'élargir le diamètre des faisceaux de traitement lors de la réalisation de la radiochirurgie. Ceci contribue de la même façon à augmenter le volume de tissus sains couverts par les faibles doses, notamment par l'isodose 12 Gy.

Enfin le faible nombre d'orientations de table (< 6) ne constitue pas un facteur de risque défavorable statistiquement significatif dans la survenue des radionécroses après radiochirurgie ($p=0.07$). Sa proximité de la significativité est liée au fait que les techniques de traitement par champs fixes, font appel à un moindre nombre de plan de table de traitement.

Ces différents facteurs n'ont jamais été rapportés préalablement dans la littérature, et seuls 2 facteurs de risque ont été décrit, comme étant prédictifs dans la survenue de radionécrose cérébrale après radiochirurgie.

Le premier, le score « PIE », qui correspond à la construction d'un modèle de prédiction de radionécrose symptomatique déficitaire définitive selon la localisation de la malformation au sein du parenchyme cérébral établi par Flickinger (82, 110).

Plus le score augmente, plus le taux prévisible de radionécrose croît. Cette relation n'est pas confortée par notre étude. Ce résultat est surprenant car la relation apparaît naturellement logique. En effet, le score PIE augmente en regard des localisations neurologiques à fortes expressions cliniques. Une radionécrose au niveau thalamique a beaucoup plus de risque de présenter une

expression symptomatique qu'au niveau frontal ou cérébelleux. Ainsi, cette notion devrait être retenue lors de la prescription de la dose surtout lorsque les autres facteurs de risque radionécrotique sont présents. Ce modèle permet en théorie, une estimation du risque de radionécrose, mais pas une prédiction individuelle du risque.

Tableau IX : scores PIE selon la localisation anatomique des malformations (82)

Localisation de la MAV	PIE score
Lobe Frontal	1
Cervelet	2
Lobe temporal	2
Lobe pariétal	2
Lobe occipital	3
Ganglions de la base	3
Moelle	4
Thalamus	4
Intra ventriculaire	4
Pont / Tronc cérébral	4
Corps calleux	4

Le second, est le « V 12 Gy », qui correspond au volume de parenchyme cérébral sain couvert par l'isodose 12 Gy, après traitement monofractionné par radiochirurgie (82, 110).

Flickinger montre que l'augmentation du volume de parenchyme cérébral sain couvert par l'isodose 12 Gy augmente significativement le taux de radionécrose symptomatique. Notre série confirme ces travaux, et ceux de Korytko (112), qui retrouve le rôle majeur de ce volume dans l'apparition des radionécroses après radiochirurgie des lésions intra crâniennes. Notre étude montre qu'un volume couvert par l'isodose 12 Gy supérieur à 11 cm³ représente un risque relatif de radionécrose 7,8 fois plus élevé que lorsqu'il est inférieur à 11 cm³. Il semble que ce paramètre soit un facteur déterminant à prendre en compte lors de la prescription de la dose, et qu'il constitue une contrainte de dose majeure lors de la validation de la dosimétrie du traitement. L'évolution du taux des radionécroses cérébrales au sein de la population de notre étude, en fonction du « V 12 Gy » est représentée dans le graphique IV.

Graphique IV: Evolution du taux des radionécroses cérébrales en fonction du volume de parenchyme cérébral couvert par l'isodose 12 Gy. (L'effectif est présenté dans le tableaux X, ci dessous).

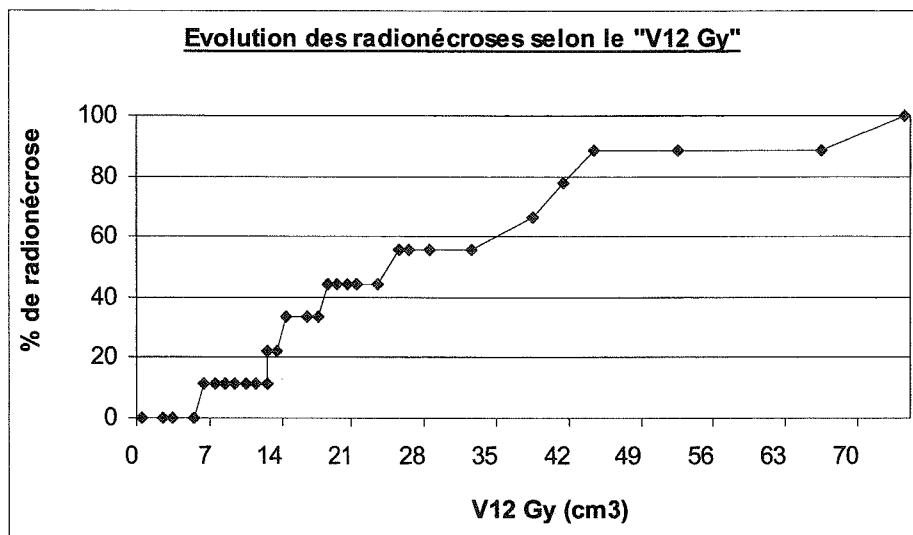


Tableau X : effectif de patient par niveau de « V 12 Gy ».

Volume 12 Gy « V 12 Gy » (cm³)	< 7	Compris entre 7 & <14	Compris entre 14 & <21	Compris entre 21 & <28	Compris entre 28 & <35	Compris entre 35 & <42
Nombre de patients par niveau de « V 12 Gy »	16	10	11	7	2	1

Volume 12 Gy « V 12 Gy » (cm³)	Compris entre 42 & <49	Compris entre 49 & <56	Compris entre 56 & <63	Compris entre 63 & <70	≥ 70
Nombre de patients par niveau de « V 12 Gy »	2	1	0	1	1

On observe que le taux de radionécrose cérébrale augmente nettement dès lors que le volume de parenchyme cérébral sain couvert par l'isodose 12 Gy est supérieur à 11 cm³. En effet au-delà de ce seuil, il dépasse les 10 %, taux habituel des radionécroses rapporté par la littérature.

5.3 Synthèse

Après les résultats issus de la série du Docteur Bollet (108), nous avons modifié au CHRU de Nancy et au CAV, nos pratiques de prescription, en augmentant la dose prescrite à 18 Gy sur l'isodose de prescription, l'isodose 70 %. Cette augmentation dans la prescription de la dose s'est faite de façon concomitante avec la modification d'utilisation de la technique de traitement et du logiciel de prescription. La technique par arc thérapie a laissé place à une technique par champs fixes. Cette modification de technique a permis de traiter des cibles plus complexes car le logiciel utilisé (MLC 3 D line) permettait de conformer avec une grande précision les lames à la malformation, alors que la technique utilisant les arcs ne pouvait entourer que des cibles de forme sphérique. Ainsi, certains patients suivis depuis longtemps pour une MAV complexe n'ont été traités par radiochirurgie que lorsque la technique en champs fixes a été débutée. Le traitement de ces malformations complexes grâce à l'optimisation de la délimitation de la cible par la micro collimation multi lames a conduit à l'augmentation du volume couvert par l'isodose de périphérie, soit l'isodose 18 Gy.

Deux conséquences résultent de ces modifications :

- l'augmentation de la dose à 18 Gy sur l'isodose de prescription a permis une très nette augmentation du contrôle local, et l'ensemble des patients traités avec le logiciel MLC 3 D line sont guéris.

- l'optimisation de couverture de la cible a majoré le volume couvert par l'isodose 70 %, et par conséquent le V 12 Gy, ce qui explique l'augmentation du taux des radionécroses dans le sous groupe traité par MLC 3 D Line.

Dans le cadre de l'utilisation du logiciel MLC 3 D Line, c'est donc la combinaison du changement de technique de traitement par arc thérapie vers la technique par champs fixes permettant une meilleure couverture de la cible, et l'augmentation de la dose prescrite en périphérie, qui ont permis de passer d'un taux de contrôle local de 80,1 % à un taux de 100 %. Le corollaire est que l'augmentation du volume de parenchyme cérébral sain couvert par l'isodose 12 Gy (« V 12 Gy ») a conduit à augmenter le taux de radionécrose de 6,6 à 39,1 %.

L'effectif du sous groupe de patients traités grâce au logiciel BRAINSCAN® est trop faible pour pouvoir tirer des conclusions qui soient statistiquement significatives et interprétables. Il semble indispensable de compléter l'analyse du sous groupe de patients traités avec ce logiciel après 2004, afin que l'effectif soit suffisant pour donner une puissance d'interprétation convenable. Cette étude confirme l'importance du « V 12 Gy », qui doit devenir une contrainte de dose majeure à respecter dans la prescription de la dose lors de la radiochirurgie, afin de minimiser le risque de survenue d'une radionécrose. Il est établi dans la littérature que ce volume paraît être le seul facteur prédictif de radionécrose confirmé par notre étude.

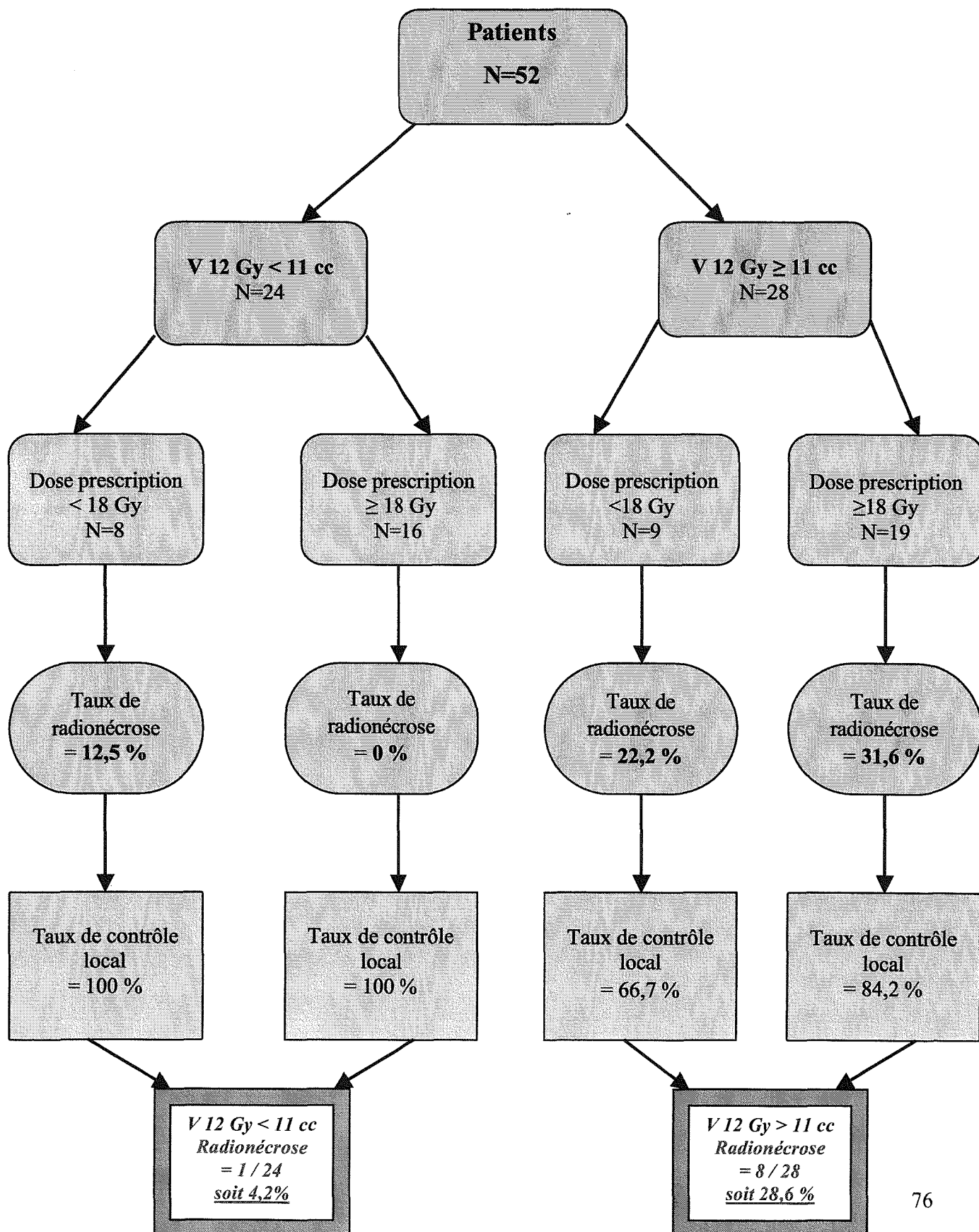
Il apparaît dès lors fondamental de tenir compte de ces 2 éléments dans la prescription de la dose, pour que d'une part la dose prescrite sur l'isodose 70 % soit optimale pour assurer le contrôle local, et que d'autre part, le volume 12 Gy résultant de cette prescription n'excède pas 11 cm³, pour ne pas majorer le risque de survenue de radionécrose.

Suite à ces résultats, nous avons complété nos travaux en réalisant un tableau (tableau XI,) à partir des 52 patients pour lesquels le V 12 Gy est disponible, afin de voir les taux de radionécroses et de contrôle local par sous groupe selon que le volume couvert par l'isodose 12 Gy est supérieur ou inférieur à 11 cm³ et que la dose prescrite à la périphérie de la malformation est supérieure ou inférieure à 18 Gy. Le tableau présente une puissance statistique faible en raison du faible effectif de patients pour lequel la donnée « V 12 Gy » est disponible dans l'étude, néanmoins, il apparaît représentatif des résultats obtenus grâce à l'étude :

-seuls 4,2 % des patients traités par radiochirurgie pour lesquels le « V 12 Gy » est inférieur à 11 cm³, ont présenté une radionécrose, versus 28,6 % des patients pour lesquels le « V 12 Gy » est supérieur à 11 cm³.

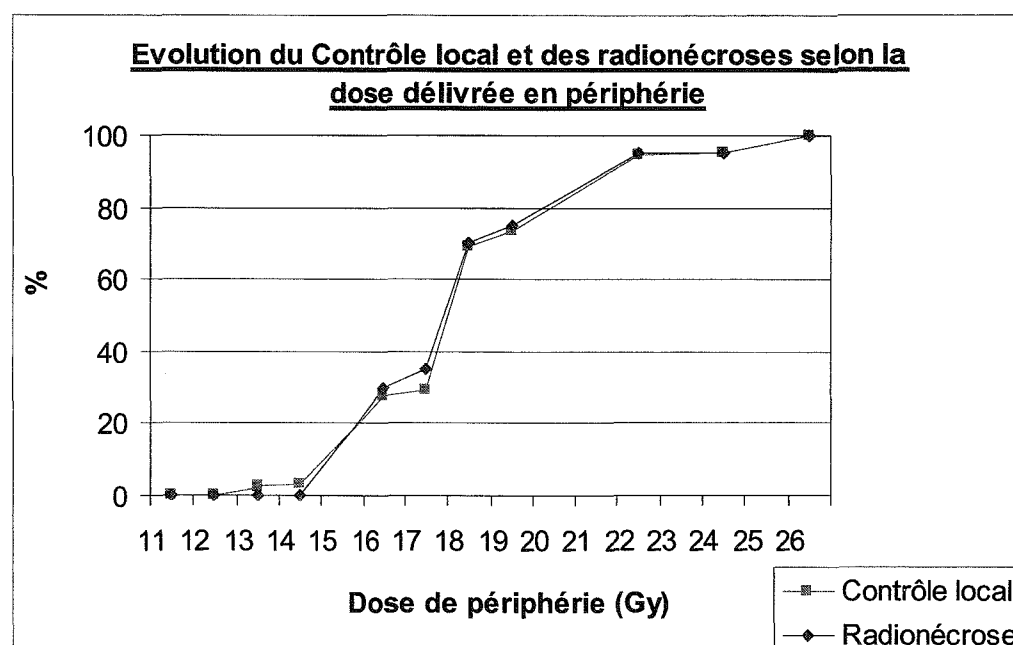
-l'optimisation du contrôle local est également supérieur pour les patients qui ont reçu une dose de prescription supérieure ou égale à 18 Gy. L'importance du taux de contrôle local dans le sous groupe de population « V 12 Gy » inférieur à 11 cm³, s'explique par le fait que les cibles dans ce sous groupe sont de petits volumes (le plus souvent inférieures à 8 cm³), le faible volume contribuant également de façon statistiquement significative au contrôle des malformations.

Tableau XI : individualisation des taux de radionécrose en sous groupe selon que le volume couvert par l'isodose 12 Gy soit $<$ ou $\geq$ à 11 cm^3 , et du taux de contrôle local selon que la dose prescrite en périphérie soit $<$ ou $\geq$ à 18 Gy.



Il nous a paru intéressant de projeter la répartition de la fréquence des radionécroses sur la courbe d'évolution du contrôle local en fonction de la dose délivrée en périphérie de la malformation (graphique V), même si elle ne constitue pas un facteur pronostique de radionécrose. Cette projection montre en effet que le taux de radionécrose suit le taux de contrôle local à mesure que la dose prescrite en périphérie de la MAV croît. Ces résultats sont issus de notre étude où à l'époque nous ne tenions pas compte du volume de parenchyme cérébral couvert par l'isodose 12 Gy « V 12 Gy ».

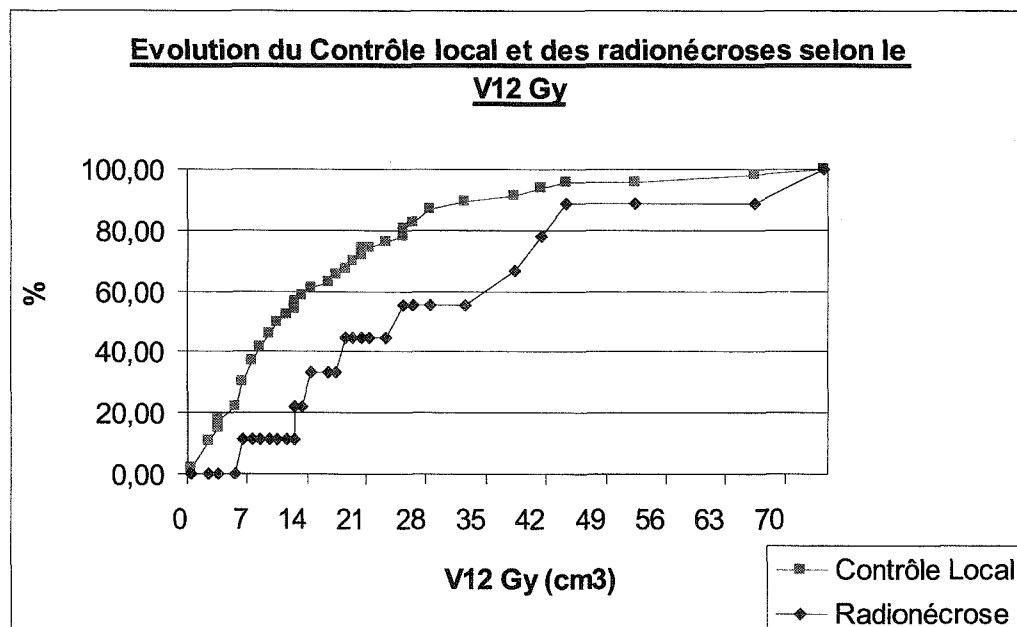
Graphique V: projection du taux des radionécroses cérébrales sur la courbe d'évolution du taux de contrôle local en fonction de la dose prescrite à la périphérie de la MAV



Elle confirme que l'escalade de dose sans contrainte de prescription favorise la survenue des réactions radio nécrotiques, et ce, de façon linéaire avec le contrôle local.

De la même façon une projection rétrospective du taux de contrôle local a été effectuée sur la courbe d'évolution des radionécroses en fonction du « V 12 Gy » (graphique VI), même s'il ne constitue pas un facteur prédictif du contrôle local. Cette projection met en évidence que pour certains patients (les patients présentant les MAV les plus complexes), le contrôle local a été obtenu au prix d'une importante augmentation du volume de parenchyme cérébral sain couvert par l'isodose 12 Gy. Cette augmentation est en rapport avec l'élargissement de l'isodose de prescription pour les malformations dont la forme complexe imposait d'augmenter la taille des champs de traitement.

Graphique VI: projection du taux de contrôle local sur la courbe d'évolution du taux des radionécroses cérébrales en fonction du volume de parenchyme cérébral sain couvert par l'isodose 12 Gy (« V 12 Gy »)



A visée didactique, nous avons pris en photos plusieurs seringues contenant un volume de 11 cm³, pour illustrer le faible volume que cela représente (photos 6-7, page 103).

6 Conclusion

Notre étude a permis de confirmer l'augmentation du taux de radionécroses cérébrales après radiochirurgie des MAV au CAV et au CHRU de Nancy. Cette augmentation est survenue après les recommandations du Docteur Bollet concernant la nécessité d'augmenter la dose de l'isodose de prescription à 18 Gy afin d'optimiser le taux de contrôle local. Cette mesure a été entreprise, simultanément à une modification de la technique de traitement permettant alors de traiter des formes plus complexes et plus volumineuses. Elle a permis une nette réduction des échecs mais a probablement sous estimé son effet délétère sur le parenchyme cérébral sain.

Au terme de l'étude, nous avons identifié des données objectives permettant de fixer des contraintes de prescription qui doivent être respectées pour définir le meilleur objectif thérapeutique souhaité : optimiser le contrôle local en minimisant le taux de radionécrose.

Il s'agit d'optimiser la prescription pour que la dose de prescription soit supérieure ou égale à 18 Gy, tant que le volume de parenchyme cérébral couvert par l'isodose 12 Gy reste inférieur à 11 cm³. En cas d'impossibilité du respect de ces contraintes avec la balistique actuellement utilisée, il faudra la modifier pour optimiser la dosimétrie. Si finalement il n'y a pas de solution dosimétrique malgré l'optimisation balistique, le choix devra se porter vers le contrôle local ou vers la minimisation du risque de radionécrose. Il semble que ce choix doit être dans ces conditions guidé par le patient de par la connaissance d'une part du risque individuel inhérent au non contrôle de sa malformation, et d'autre part en cas de volonté d'optimiser le contrôle local, que cette optimisation se fasse au prix d'une majoration du « V 12 Gy » et par conséquent du risque radio nécrotique.

Après un tel choix, il semblerait licite de lui proposer une surveillance clinico radiologique rapprochée.

7 Bibliographie

1. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951 Dec 13;102(4):316-9.
2. Barcia-Salorio JL, Hernandez G, Broseta J, Gonzalez-Darder J, Ciudad J. Radiosurgical treatment of carotid-cavernous fistula. *Appl Neurophysiol*. 1982;45(4-5):520-2.
3. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Avanzo RC, Marchetti C, Chierago G, et al. External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery*. 1985 Feb;16(2):154-60.
4. Betti OO. Treatment of arteriovenous malformations with the linear accelerator. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):262.
5. Winston KR, Lutz W. Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 1988 Mar;22(3):454-64.
6. Lutz W, Winston KR, Maleki N. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Feb;14(2):373-81.
7. Hartmann GH, Bauer-Kirpes B, Serago CF, Lorenz WJ. Precision and accuracy of stereotactic convergent beam irradiations from a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jan 15;28(2):481-92.
8. Luxton G, Petrovich Z, Jozsef G, Nedzi LA, Apuzzo ML. Stereotactic radiosurgery: principles and comparison of treatment methods. *Neurosurgery*. 1993 Feb;32(2):241-59; discussion 59.
9. Thomson ES, Clegg P. Cranial stereotactic multiple arc radiotherapy; treatment planning using angiographic images. *Br J Radiol*. 1992 Apr;65(772):317-20.
10. Yu C, Petrovich Z, Apuzzo ML, Zelman V, Giannotta SL. Study of magnetic resonance imaging-based arteriovenous malformation delineation without conventional angiography. *Neurosurgery*. 2004 May;54(5):1104-; discussion 8-10.
11. Fernandez-Melo R, Lopez-Flores G, Cruz-Garcia O, Jordan-Gonzalez J, Felipe-Moran A, Benavides-Barbosa J, et al. [The diagnosis of arteriovenous malformations of the brain]. *Rev Neurol*. 2003 Nov 1-15;37(9):870-8.
12. Colombo F, Cavedon C, Francescon P, Casentini L, Fornezza U, Castellan L, et al. Three-dimensional angiography for radiosurgical treatment planning for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2003 Mar;98(3):536-43.
13. Alexander E, 3rd, Kooy HM, van Herk M, Schwartz M, Barnes PD, Tarbell N, et al. Magnetic resonance image-directed stereotactic neurosurgery: use of image fusion with computerized tomography to enhance spatial accuracy. *J Neurosurg*. 1995 Aug;83(2):271-6.
14. McGee KP, Ivanovic V, Felmlee JP, Meyer FB, Pollock BE, Huston J, 3rd. MR angiography fusion technique for treatment planning of intracranial arteriovenous malformations. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Mar;23(3):361-9.
15. Gerdes JS, Hitchon PW, Neerangun W, Torner JC. Computed tomography versus magnetic resonance imaging in stereotactic localization. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;63(1-4):124-9.
16. Schad LR, Bock M, Baudendistel K, Essig M, Debus J, Knopp MV, et al. Improved target volume definition in radiosurgery of arteriovenous malformations by stereotactic correlation of MRA, MRI, blood bolus tagging, and functional MRI. *Eur Radiol*. 1996;6(1):38-45.
17. Schad LR, Bluml S, Debus J, Scharf J, Lorenz WJ. Improved target volume definition for precision radiotherapy planning of meningiomas by correlation of CT and dynamic, Gd-DTPA-enhanced FLASH MR imaging. *Radiother Oncol*. 1994 Oct;33(1):73-9.

18. Levrier O, Mánera L, Regis J, Farnarier P, Ruefenacht D, Raybaut C. [Advances in the contributions of imaging to stereotaxic localization of cerebral arteriovenous malformations for radiosurgery]. *Neurochirurgie*. 2001 May;47(2-3 Pt 2):201-11.
19. Zhang XQ, Shirato H, Aoyama H, Ushikoshi S, Nishioka T, Zhang DZ, et al. Clinical significance of 3D reconstruction of arteriovenous malformation using digital subtraction angiography and its modification with CT information in stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Dec 1;57(5):1392-9.
20. Kondziolka D, Lunsford LD, Kanal E, Talagala L. Stereotactic magnetic resonance angiography for targeting in arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery*. 1994 Oct;35(4):585-90; discussion 90-1.
21. Phillips MH, Kessler M, Chuang FY, Frankel KA, Lyman JT, Fabrikant JI, et al. Image correlation of MRI and CT in treatment planning for radiosurgery of intracranial vascular malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Apr;20(4):881-9.
22. Kondziolka D, Dempsey PK, Lunsford LD, Kestle JR, Dolan EJ, Kanal E, et al. A comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography for stereotactic coordinate determination. *Neurosurgery*. 1992 Mar;30(3):402-6; discussion 6-7.
23. Bednarz G, Downes B, Werner-Wasik M, Rosenwasser RH. Combining stereotactic angiography and 3D time-of-flight magnetic resonance angiography in treatment planning for arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 15;46(5):1149-54.
24. Unlu E, Temizoz O, Albayram S, Gencellac H, Hamamcioglu MK, Kurt I, et al. Contrast-enhanced MR 3D angiography in the assessment of brain AVMs. *Eur J Radiol*. 2006 Sep 9.
25. Nagaraja S, Capener D, Coley SC, Lee KJ, Wilkinson ID, Kemeny AA, et al. Brain arteriovenous malformations: measurement of nidus volume using a combination of static and dynamic magnetic resonance angiography techniques. *Neuroradiology*. 2005 May;47(5):387-92.
26. Karlsson B, Lindqvist M, Blomgren H, Wan-Yeo G, Soderman M, Lax I, et al. Long-term results after fractionated radiation therapy for large brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2005 Jul;57(1):42-9; discussion -9.
27. Leksell L, Backlund EO, Johansson L. Treatment of craniopharyngiomas. *Acta Chir Scand*. 1967;133(5):345-50.
28. Kuo JS, Yu C, Petrovich Z, Apuzzo ML. The CyberKnife stereotactic radiosurgery system: description, installation, and an initial evaluation of use and functionality. *Neurosurgery*. 2003 Nov;53(5):1235-9; discussion 9.
29. Quinn AM. CyberKnife: a robotic radiosurgery system. *Clin J Oncol Nurs*. 2002 May-Jun;6(3):149, 56.
30. Chang SD, Adler JR. Robotics and radiosurgery--the cyberknife. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001;76(3-4):204-8.
31. Murphy MJ. Tracking moving organs in real time. *Semin Radiat Oncol*. 2004 Jan;14(1):91-100.
32. Chang SD, Main W, Martin DP, Gibbs IC, Heilbrun MP. An analysis of the accuracy of the CyberKnife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system. *Neurosurgery*. 2003 Jan;52(1):140-6; discussion 6-7.
33. Stancanello J, Cavedon C, Francescon P, Cerveri P, Ferrigno G, Colombo F, et al. Development and validation of a CT-3D rotational angiography registration method for AVM radiosurgery. *Med Phys*. 2004 Jun;31(6):1363-71.
34. Sinclair J, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Jr. Multisession CyberKnife radiosurgery for intramedullary spinal cord arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2006 Jun;58(6):1081-9; discussion -9.

35. Laing RW, Bentley RE, Nahum AE, Warrington AP, Brada M. Stereotactic radiotherapy of irregular targets: a comparison between static conformal beams and non-coplanar arcs. *Radiother Oncol*. 1993 Sep;28(3):241-6.
36. Kramer BA, Wazer DE, Engler MJ, Tsai JS, Ling MN. Dosimetric comparison of stereotactic radiosurgery to intensity modulated radiotherapy. *Radiat Oncol Investig*. 1998;6(1):18-25.
37. Cardinale RM, Benedict SH, Wu Q, Zwicker RD, Gaballa HE, Mohan R. A comparison of three stereotactic radiotherapy techniques; ARCS vs. noncoplanar fixed fields vs. intensity modulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Sep 1;42(2):431-6.
38. Adler JR, Jr., Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1997;69(1-4 Pt 2):124-8.
39. Loasses A. The basic criteria of the Paris system. *Rays*. 1990 Oct-Dec;15(4):489-99.
40. Valavanis A, Yasargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 1998;24:131-214.
41. Parkinson D, Bachers G. Arteriovenous malformations. Summary of 100 consecutive supratentorial cases. *J Neurosurg*. 1980 Sep;53(3):285-99.
42. Redekop G, TerBrugge K, Montanera W, Willinsky R. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurg*. 1998 Oct;89(4):539-46.
43. Lasjaunias P. Spinal cord vascular lesions. *J Neurosurg*. 2003 Jan;98(1 Suppl):117-9; author reply 9-20.
44. Stapf C, Mohr JP, Pile-Spellman J, Solomon RA, Sacco RL, Connolly ES, Jr. Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus*. 2001;11(5):e1.
45. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Berenstein A, Nelson PK, Gobin YP, et al. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. *Stroke*. 2003 May;34(5):e29-33.
46. Picard L, Bracard S, Anxionnat R, Lebedinsky A, Finitsis S. Brain AVM embolization. Retrospective study concerning 728 patients followed between 1984 and 2004. *Interventional Neuroradiology*. 2005;11(SUPPL. 1):45-50.
47. Hartmann A, Pile-Spellman J, Stapf C, Sciacca RR, Faulstich A, Mohr JP, et al. Risk of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1816-20.
48. Kim LJ, Albuquerque FC, Spetzler RF, McDougall CG. Postembolization neurological deficits in cerebral arteriovenous malformations: stratification by arteriovenous malformation grade. *Neurosurgery*. 2006 Jul;59(1):53-9; discussion -9.
49. Cronqvist M, Wirestam R, Ramgren B, Brandt L, Romner B, Nilsson O, et al. Endovascular treatment of intracerebral arteriovenous malformations: procedural safety, complications, and results evaluated by MR imaging, including diffusion and perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Jan;27(1):162-76.
50. Ledezma CJ, Hoh BL, Carter BS, Pryor JC, Putman CM, Ogilvy CS. Complications of cerebral arteriovenous malformation embolization: multivariate analysis of predictive factors. *Neurosurgery*. 2006 Apr;58(4):602-11; discussion -11.
51. Picard L, Da Costa E, Anxionnat R, Macho J, Bracard S, Per A, et al. Acute spontaneous hemorrhage after embolization of brain arteriovenous malformation with N-butyl cyanoacrylate. *J Neuroradiol*. 2001 Sep;28(3):147-65.
52. Sharp CD, Jawahar A, Warren AC, Elrod JW, Nanda A, Alexander JS. Gamma knife irradiation increases cerebral endothelial expression of intercellular adhesion molecule 1 and E-selectin. *Neurosurgery*. 2003 Jul;53(1):154-60; discussion 60-1.

53. Major O, Szeifert GT, Fazekas I, Vitanovics D, Csonka E, Kocsis B, et al. Effect of a single high-dose gamma irradiation on cultured cells in human cerebral arteriovenous malformation. *J Neurosurg.* 2002 Dec;97(5 Suppl):459-63.
54. Lee SK, Vilela P, Willinsky R, TerBrugge KG. Spontaneous regression of cerebral arteriovenous malformations: clinical and angiographic analysis with review of the literature. *Neuroradiology.* 2002 Jan;44(1):11-6.
55. Patel MC, Hodgson TJ, Kemeny AA, Forster DM. Spontaneous obliteration of pial arteriovenous malformations: a review of 27 cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Mar;22(3):531-6.
56. Schwartz ED, Hurst RW, Sinson G, Bagley LJ. Complete regression of intracranial arteriovenous malformations. *Surg Neurol.* 2002 Aug;58(2):139-47; discussion 47.
57. Abdulrauf SI, Malik GM, Awad IA. Spontaneous angiographic obliteration of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1999 Feb;44(2):280-7; discussion 7-8.
58. Buis DR, van den Berg R, Lycklama G, van der Worp HB, Dirven CM, Vandertop WP. Spontaneous regression of brain arteriovenous malformations—a clinical study and a systematic review of the literature. *J Neurol.* 2004 Nov;251(11):1375-82.
59. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986 Oct;65(4):476-83.
60. Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1994 Jan;34(1):2-6; discussion -7.
61. Luessenhop AJ, Rosa L. Cerebral arteriovenous malformations. Indications for and results of surgery, and the role of intravascular techniques. *J Neurosurg.* 1984 Jan;60(1):14-22.
62. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg.* 1990 Sep;73(3):387-91.
63. Hartmann A, Stapf C, Hofmeister C, Mohr JP, Sciacca RR, Stein BM, et al. Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *Stroke.* 2000 Oct;31(10):2361-4.
64. Zhao J, Wang S, Li J, Qi W, Sui D, Zhao Y. Clinical characteristics and surgical results of patients with cerebral arteriovenous malformations. *Surg Neurol.* 2005 Feb;63(2):156-61; discussion 61.
65. Kunert P, Marchel A. [The microsurgical treatment of the supratentorial arteriovenous malformations. Part II—complications]. *Neurol Neurochir Pol.* 2006 Mar-Apr;40(2):98-105.
66. Morgan MK, Rochford AM, Tsachtsarlis A, Little N, Faulder KC. Surgical risks associated with the management of Grade I and II brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2004 Apr;54(4):832-7; discussion 7-9.
67. Lawton MT. Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery.* 2003 Apr;52(4):740-8; discussion 8-9.
68. Castel JP, Kantor G. [Postoperative morbidity and mortality after microsurgical exclusion of cerebral arteriovenous malformations. Current data and analysis of recent literature]. *Neurochirurgie.* 2001 May;47(2-3 Pt 2):369-83.
69. Nozaki K, Hashimoto N, Kikuta K, Takagi Y, Kikuchi H. Surgical applications to arteriovenous malformations involving the brainstem. *Neurosurgery.* 2006 Apr;58(4 Suppl 2):ONS-270-8; discussion ONS-8-9.
70. Sanchez-Mejia RO, Chennupati SK, Gupta N, Fullerton H, Young WL, Lawton MT. Superior outcomes in children compared with adults after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2006 Aug;105(2):82-7.

71. Carlsson CA, Grevsten S, Pellettieri L. Surgical decision analysis. Methodological aspects of statistical evaluations in therapeutic trials. *Acta Chir Scand*. 1980;146(7):449-57.
72. Karlsson B, Lax I, Soderman M. Risk for hemorrhage during the 2-year latency period following gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 15;49(4):1045-51.
73. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1996 Apr;38(4):652-9; discussion 9-61.
74. Izawa M, Hayashi M, Chernov M, Nakaya K, Ochiai T, Murata N, et al. Long-term complications after gamma knife surgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2005 Jan;102 Suppl:34-7.
75. Inoue HK, Ohye C. Hemorrhage risks and obliteration rates of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg*. 2002 Dec;97(5 Suppl):474-6.
76. Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, Buatti JM, Mendenhall WM, Kubilis PS. The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1996 Jun;84(6):912-9.
77. Nataf F, Ghossoub M, Schlienger M, Moussa R, Meder JF, Roux FX. Bleeding after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2004 Aug;55(2):298-305; discussion -6.
78. Karlsson B, Lax I, Soderman M. Can the probability for obliteration after radiosurgery for arteriovenous malformations be accurately predicted? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jan 15;43(2):313-9.
79. Nicolato A, Lupidi F, Sandri MF, Foroni R, Zampieri P, Mazza C, et al. Gamma knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in children/adolescents and adults. Part I: Differences in epidemiologic, morphologic, and clinical characteristics, permanent complications, and bleeding in the latency period. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 1;64(3):904-13.
80. Malone S, Szanto J, Alsbeith G, Szumacher E, Souhami L, Gray R, et al. [Radiation sensitivity testing and late neurological complications following radiosurgery for AVM: the use of SF2 from fibroblasts as a predictive factor]. *Cancer Radiother*. 2003 Aug;7(4):225-30.
81. Maesawa S, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Repeated radiosurgery for incompletely obliterated arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2000 Jun;92(6):961-70.
82. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jan 15;40(2):273-8.
83. Karlsson B, Lax I, Soderman M. Factors influencing the risk for complications following Gamma Knife radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Radiother Oncol*. 1997 Jun;43(3):275-80.
84. Rowe J. Late neoplastic complications after radiation treatments for benign intracranial tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2006 Apr;17(2):181-5, vii.
85. Muracciole X, Cowen D, Regis J. [Radiosurgery and brain radio-induced carcinogenesis: update]. *Neurochirurgie*. 2004 Jun;50(2-3 Pt 2):414-20.
86. Shamisa A, Bance M, Nag S, Tator C, Wong S, Noren G, et al. Glioblastoma multiforme occurring in a patient treated with gamma knife surgery. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 2001 May;94(5):816-21.
87. Kaido T, Hoshida T, Uranishi R, Akita N, Kotani A, Nishi N, et al. Radiosurgery-induced brain tumor. Case report. *J Neurosurg*. 2001 Oct;95(4):710-3.
88. Daumas-Duport C, Beuvon F, Varlet P, Fallet-Bianco C. [Gliomas: WHO and Sainte-Anne Hospital classifications]. *Ann Pathol*. 2000 Oct;20(5):413-28.

89. McIver JI, Pollock BE. Radiation-induced tumor after stereotactic radiosurgery and whole brain radiotherapy: case report and literature review. *J Neurooncol.* 2004 Feb;66(3):301-5.
90. Jane JA, Jr., Vance ML, Woodburn CJ, Laws ER, Jr. Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. *Neurosurg Focus.* 2003 May 15;14(5):e12.
91. Milker-Zabel S, Zabel A, Huber P, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J. Stereotactic conformal radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jul 15;59(4):1088-96.
92. Stapf C, Mohr JP, Choi JH, Hartmann A, Mast H. Invasive treatment of unruptured brain arteriovenous malformations is experimental therapy. *Curr Opin Neurol.* 2006 Feb;19(1):63-8.
93. Du R, Dowd CF, Johnston SC, Young WL, Lawton MT. Interobserver variability in grading of brain arteriovenous malformations using the Spetzler-Martin system. *Neurosurgery.* 2005 Oct;57(4):668-75; discussion -75.
94. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke.* 1996 Jan;27(1):1-6.
95. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology.* 2006 May 9;66(9):1350-5.
96. Halim AX, Johnston SC, Singh V, McCulloch CE, Bennett JP, Achrol AS, et al. Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. *Stroke.* 2004 Jul;35(7):1697-702.
97. Angulo-Hervias E, Crespo-Rodriguez AM, Guillen-Subiran ME, Izquierdo-Hernandez B, Barrena MR, Guelbenzu S. [Progression following the embolisation of 100 intracranial arteriovenous malformations]. *Rev Neurol.* 2006 Jan 1-15;42(1):8-16.
98. Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. The Goteborg cohort of embolized cerebral arteriovenous malformations: a 6-year follow-up. *Neurosurgery.* 2001 Oct;49(4):799-805; discussion -6.
99. Hoh BL, Carter BS, Ogilvy CS. Incidence of residual intracranial AVMs after surgical resection and efficacy of immediate surgical re-exploration. *Acta Neurochir (Wien).* 2004 Jan;146(1):1-7; discussion
100. Lawton MT, Du R, Tran MN, Achrol AS, McCulloch CE, Johnston SC, et al. Effect of presenting hemorrhage on outcome after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2005 Mar;56(3):485-93; discussion -93.
101. Coffey RJ, Nichols DA, Shaw EG. Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Gamma Unit Radiosurgery Study Group. Mayo Clin Proc.* 1995 Mar;70(3):214-22.
102. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz AH, Epstein AH, Simons SR, et al. Radiosurgery and brain tolerance: an analysis of neurodiagnostic imaging changes after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(1):19-26.
103. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Nov 1;36(4):873-9.
104. Schlienger M, Atlan D, Lefkopoulos D, Merienne L, Touboul E, Missir O, et al. Linac radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: results in 169 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Mar 15;46(5):1135-42.

105. Pollock BE, Gorman DA, Coffey RJ. Patient outcomes after arteriovenous malformation radiosurgical management: results based on a 5- to 14-year follow-up study. *Neurosurgery*. 2003 Jun;52(6):1291-6; discussion 6-7.
106. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiother Oncol*. 2002 Jun;63(3):347-54.
107. Bhatnagar A, Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD. An analysis of the effects of smoking and other cardiovascular risk factors on obliteration rates after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 15;51(4):969-73.
108. Bollet MA, Anxionnat R, Buchheit I, Bey P, Cordebar A, Jay N, et al. Efficacy and morbidity of arc-therapy radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: a comparison with the natural history. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Apr 1;58(5):1353-63.
109. Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Bissonette D, Flickinger JC. Repeat stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: factors associated with incomplete obliteration. *Neurosurgery*. 1996 Feb;38(2):318-24.
110. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Kassam A, Phuong LK, Liscak R, et al. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Arteriovenous Malformation Radiosurgery Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 15;46(5):1143-8.
111. Zabel-du Bois A, Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, Debus J. Stereotactic linac-based radiosurgery in the treatment of cerebral arteriovenous malformations located deep, involving corpus callosum, motor cortex, or brainstem. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15;64(4):1044-8.
112. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, Wessels BW, Pillai K, Maciunas RJ, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Feb 1;64(2):419-24.

8 Annexes

Photo n°1: Docteur Lars Leksell



Schéma n°1:
patient en position de traitement, avec cadre de stéréotaxie en place sous un accélérateur
linéaire

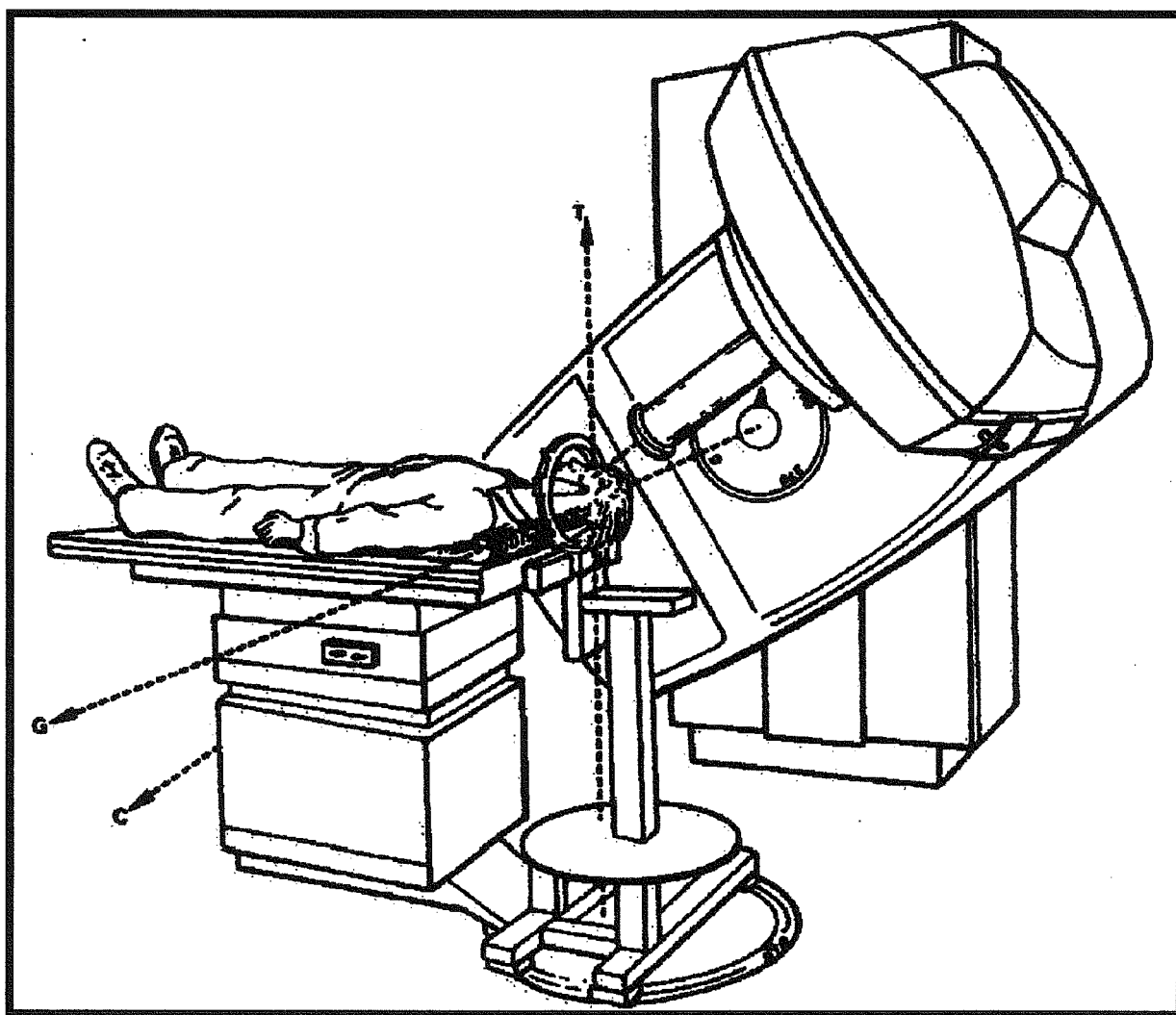
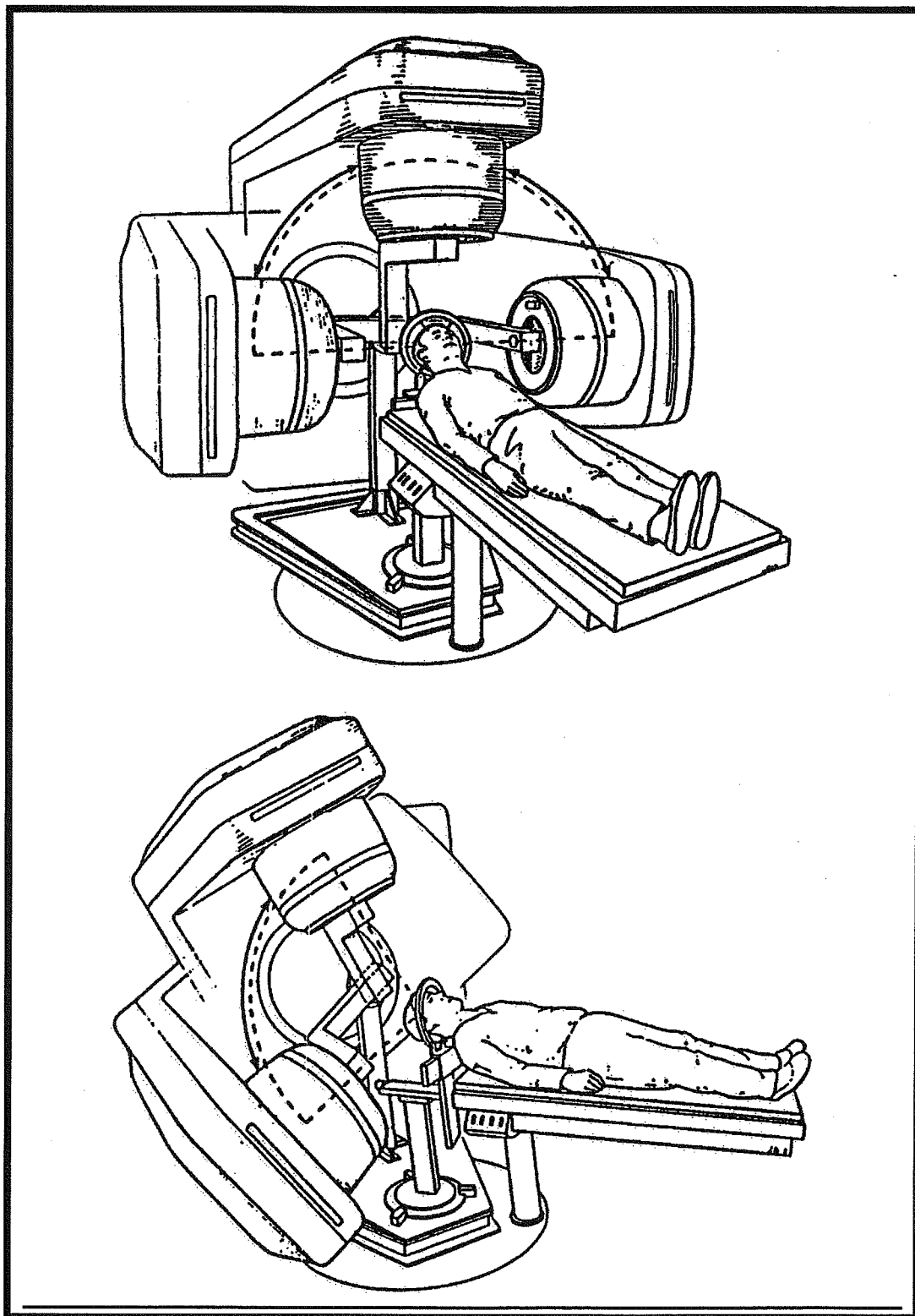


Schéma n°2:
différentes positions de la table et du bras de l'accélérateur au cours du traitement
définissant le parcours d'un arc



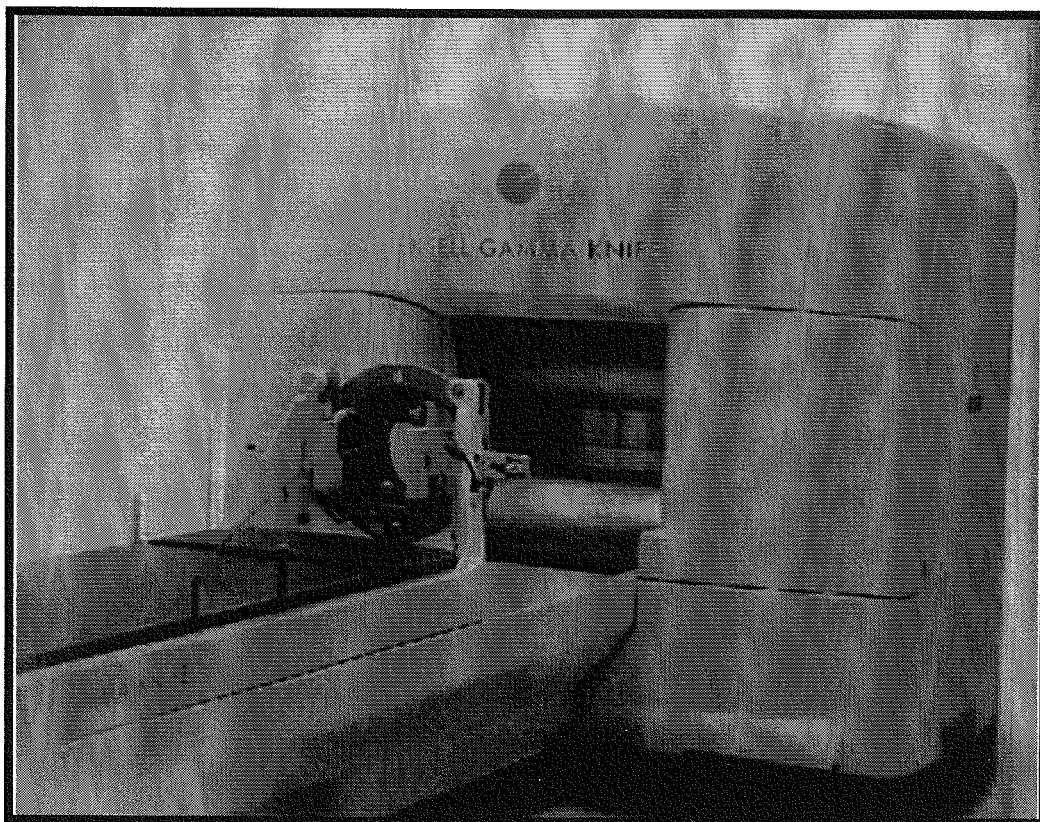


Photo n°2: appareil Gamma Knife

Photo n°3: coque plombée et ses mini sources

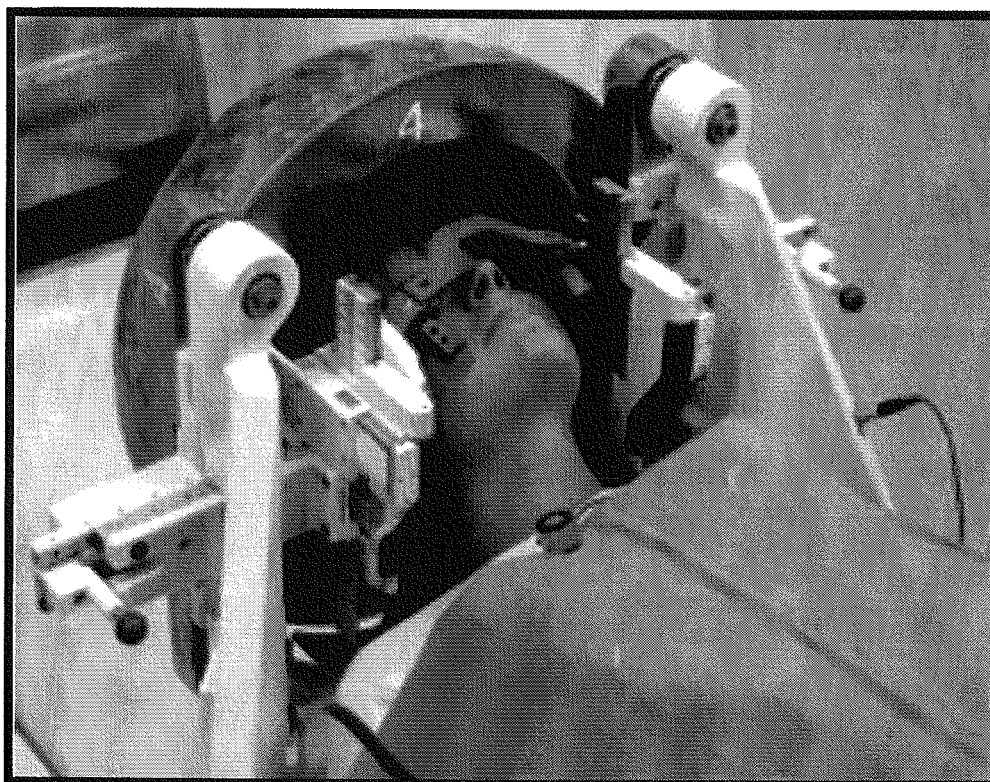


Schéma n°3: distribution de la dose au travers des mini sources de ^{60}Co (1)

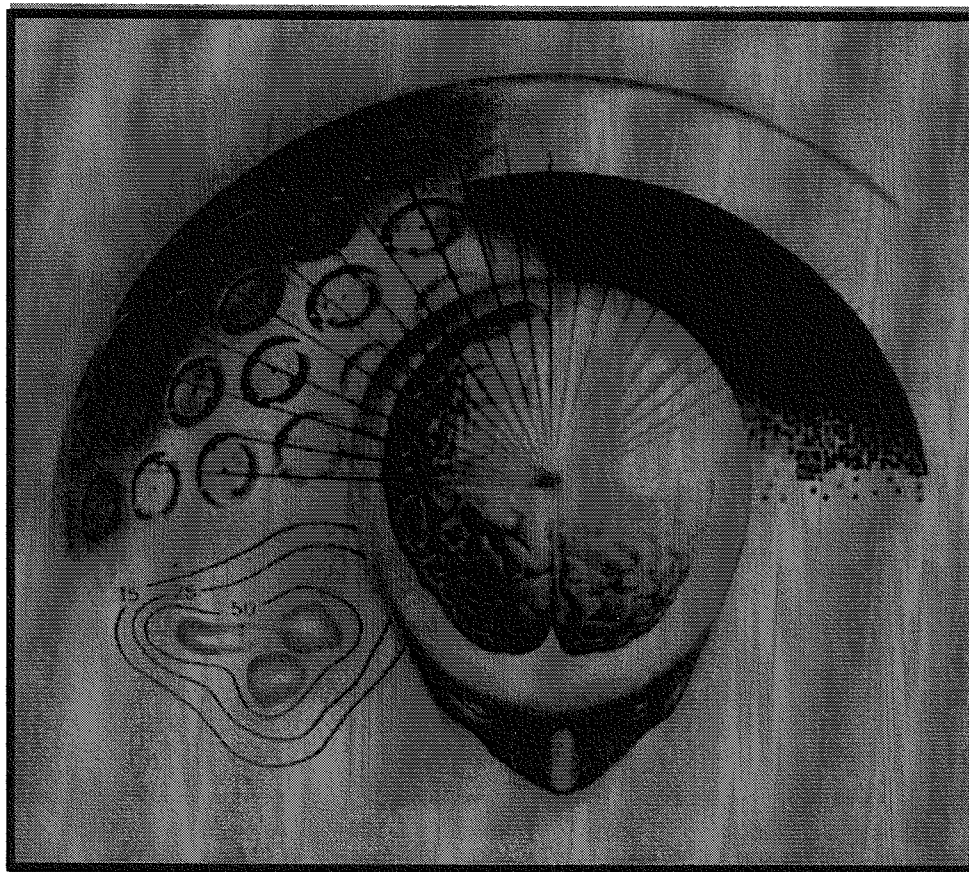


Schéma n°4: le Gamma Knife en coupe longitudinale

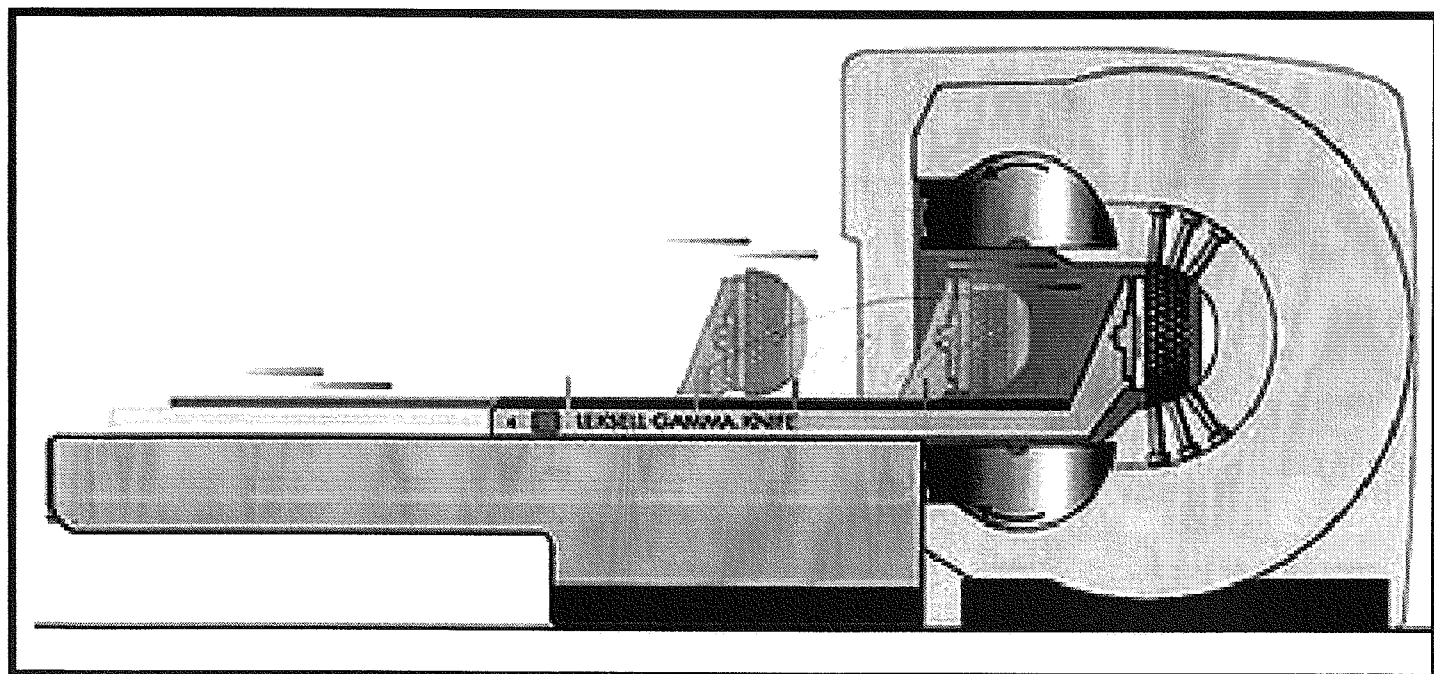


Schéma n°5: distribution de la dose au travers des mini sources de CO^{60} (2)

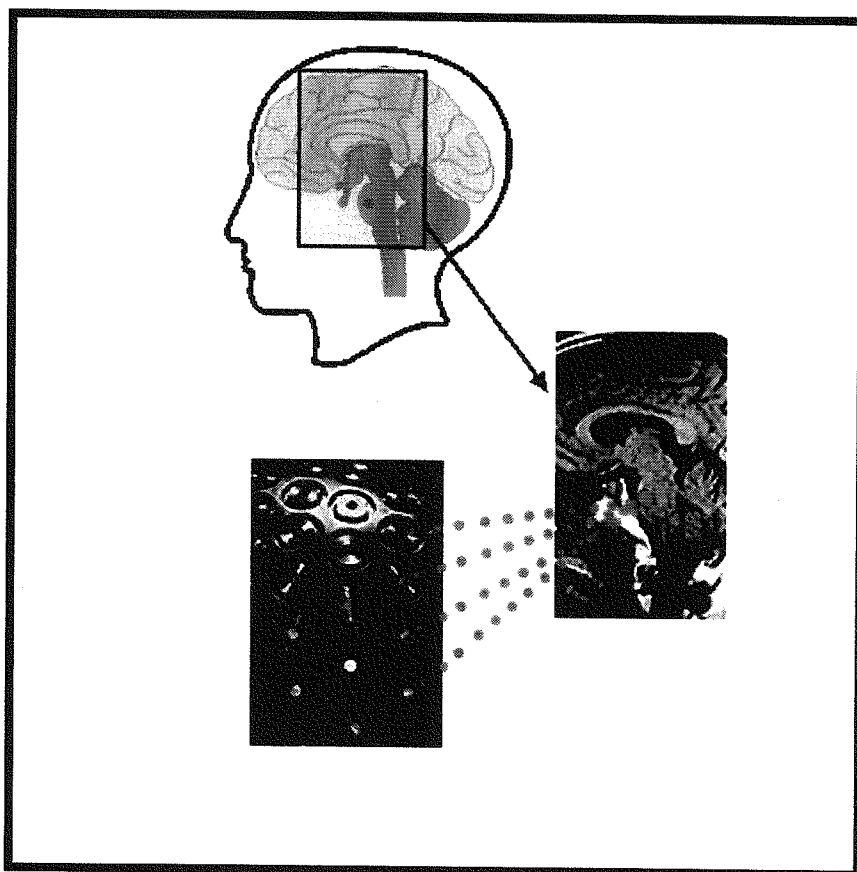
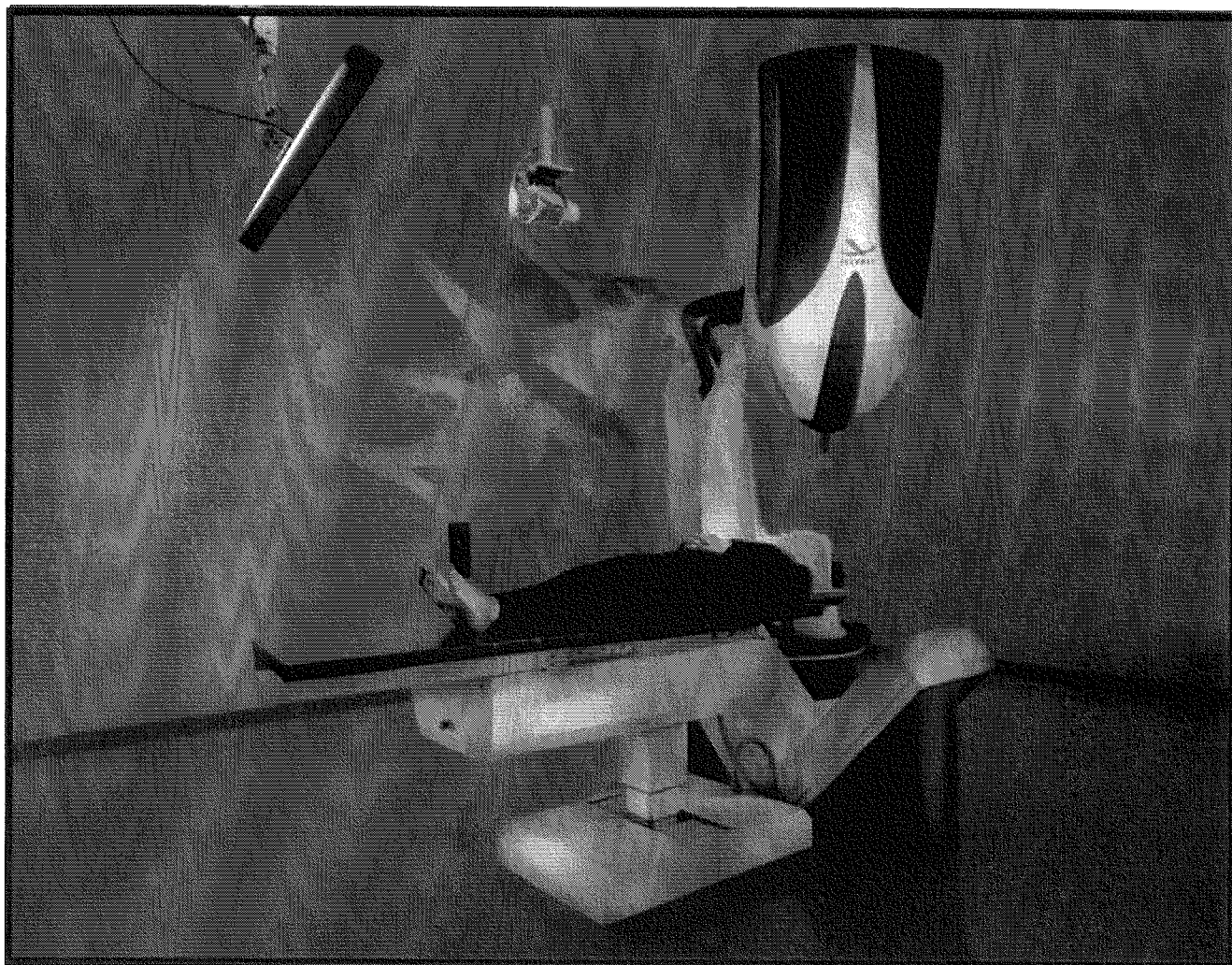


Photo n°4: appareil de traitement Cyber Knife



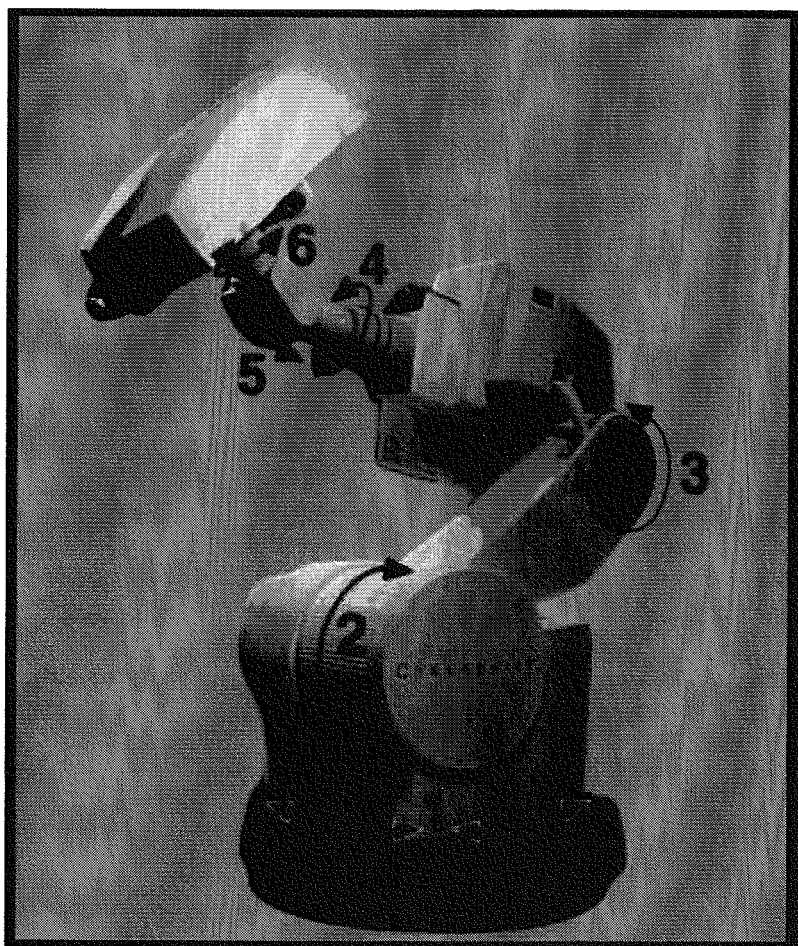
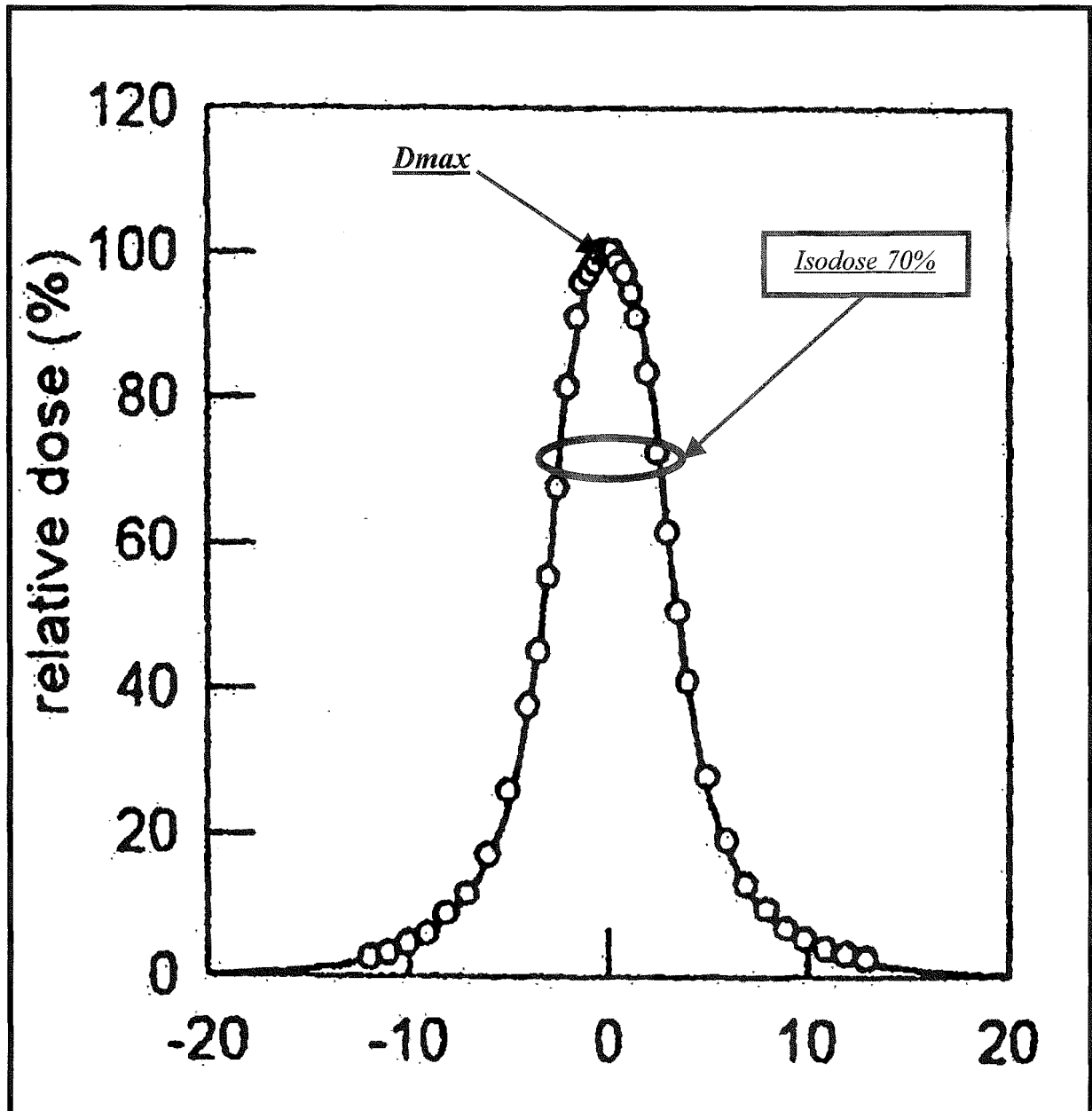


Photo n° 5: six axes de rotation du bras de traitement

Schéma n°6: profil de dose d'un faisceau de stéréotaxie



Commentaire : l'axe des abscisses représente l'axe du faisceau de stéréotaxie, gradué en mm.

Schéma n°7: malformation artérielle

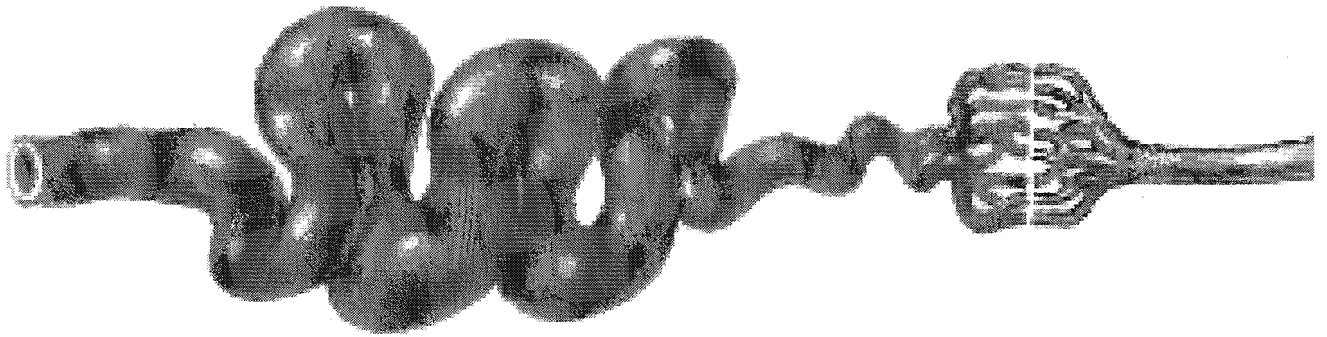


Schéma n°8: malformation artério-veineuse fistulaire

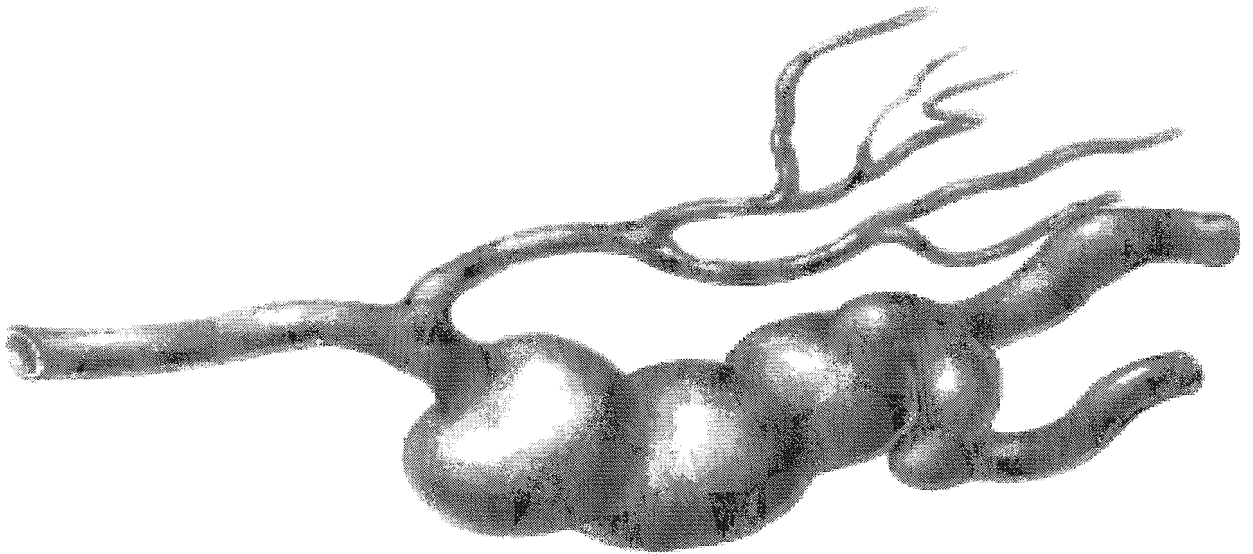


Schéma n°9: malformation artério-veineuse pléxiforme

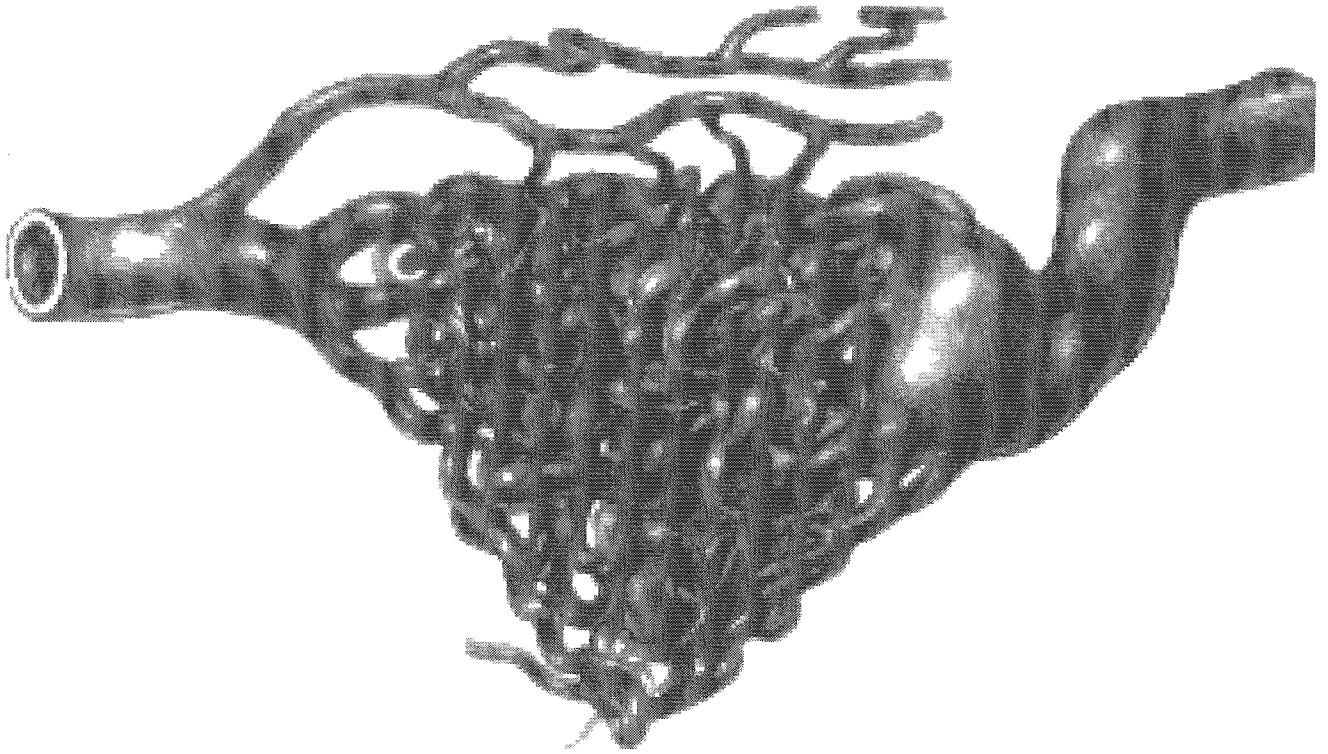


Schéma n°10: micro malformation artério-veineuse pléxiforme

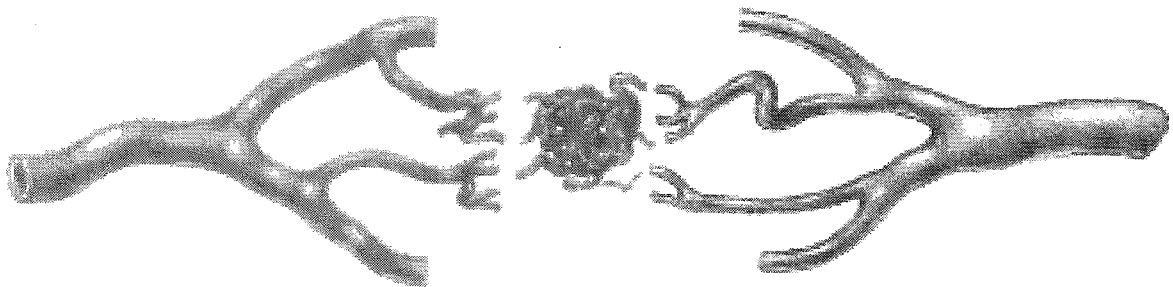


Schéma n°11: malformation caverneuse

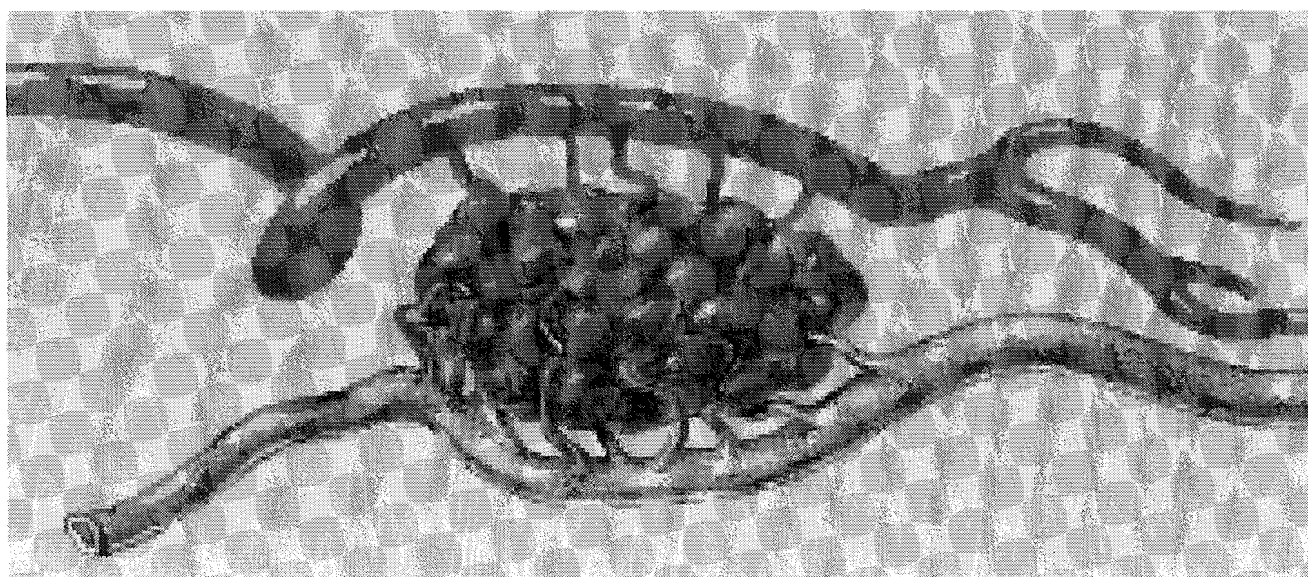


Schéma n°12: malformation capillaire (télangiectasie)

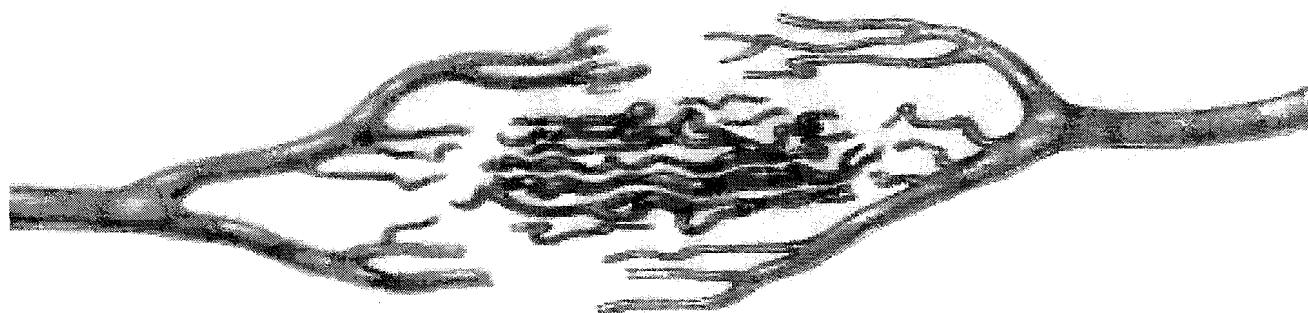


Schéma n°13: malformation artério-veineuse purement fistulaire

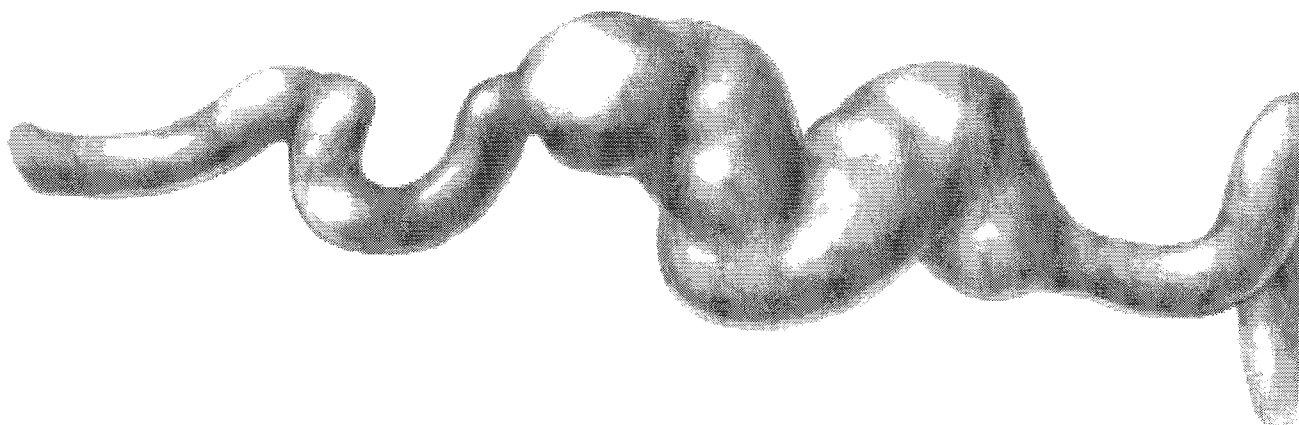


Schéma n°14: malformation artério-veineuse mixte : fistulaire & plexiforme

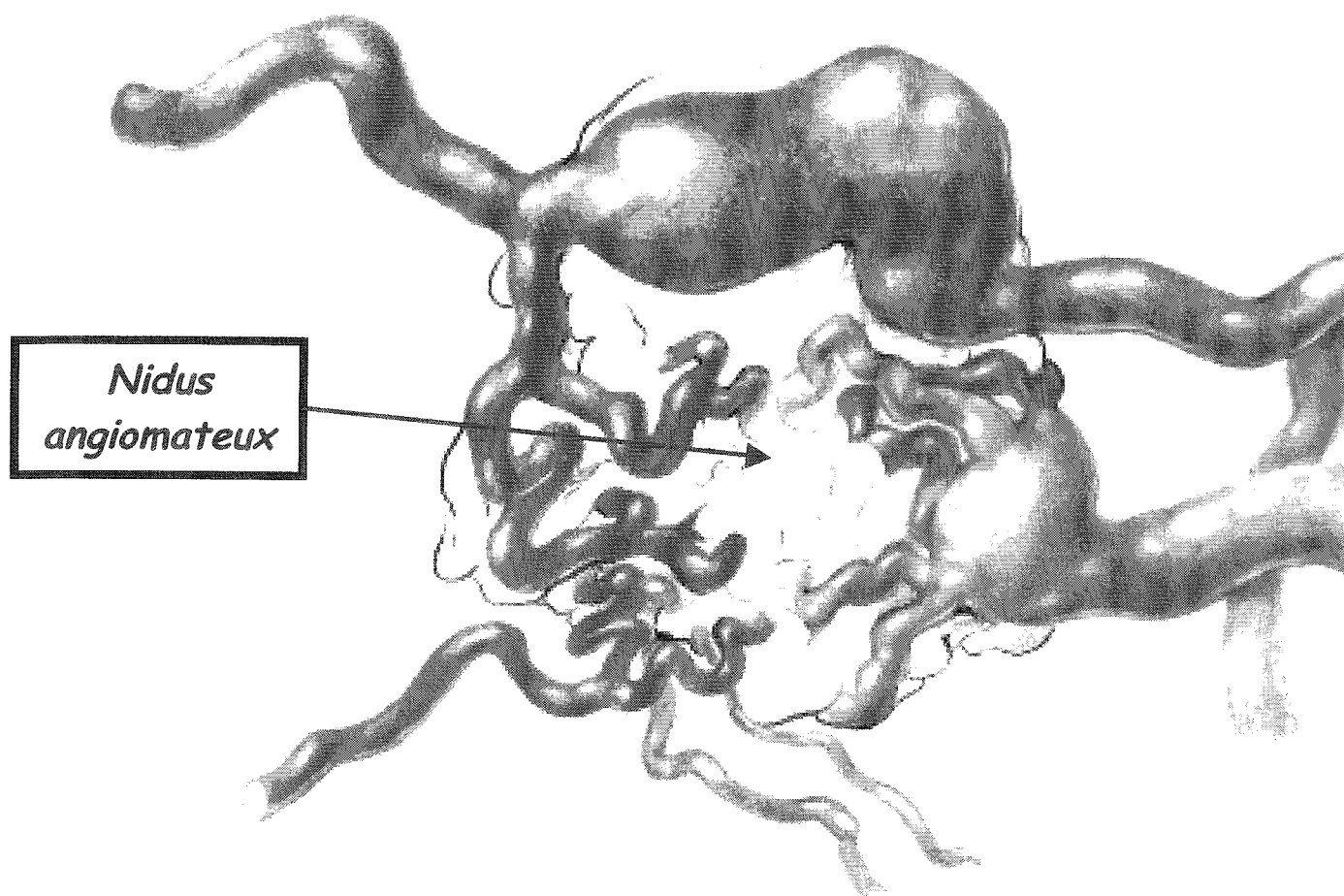


Schéma n°15: malformation artério-veineuse plexiforme

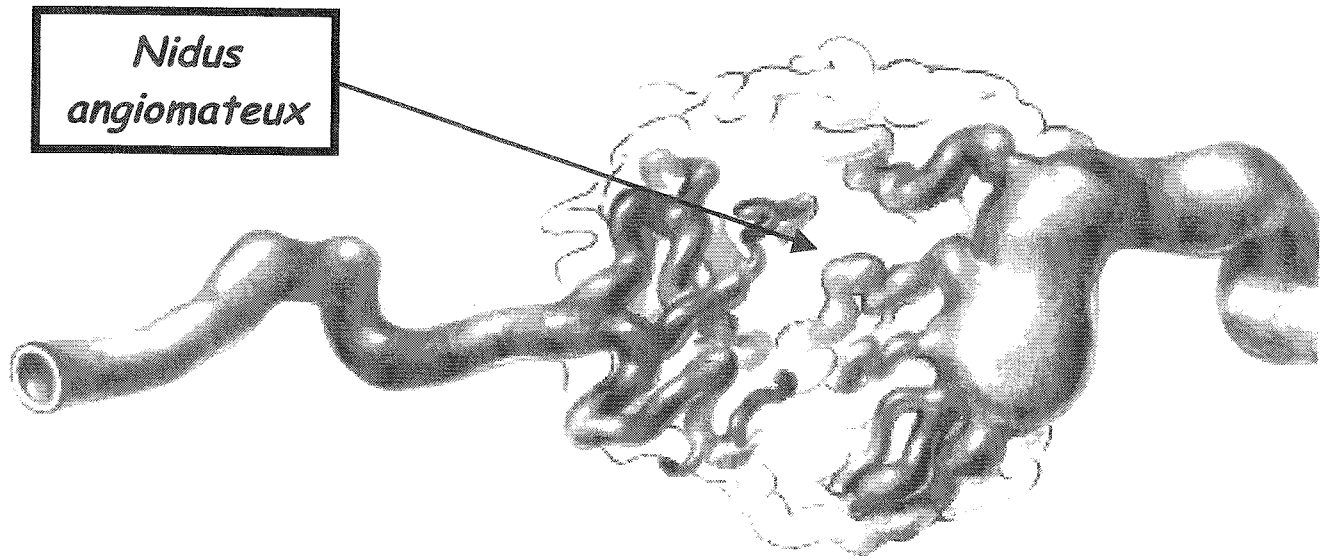


Schéma n°16: malformation artério-veineuse avec drainage artériel unique

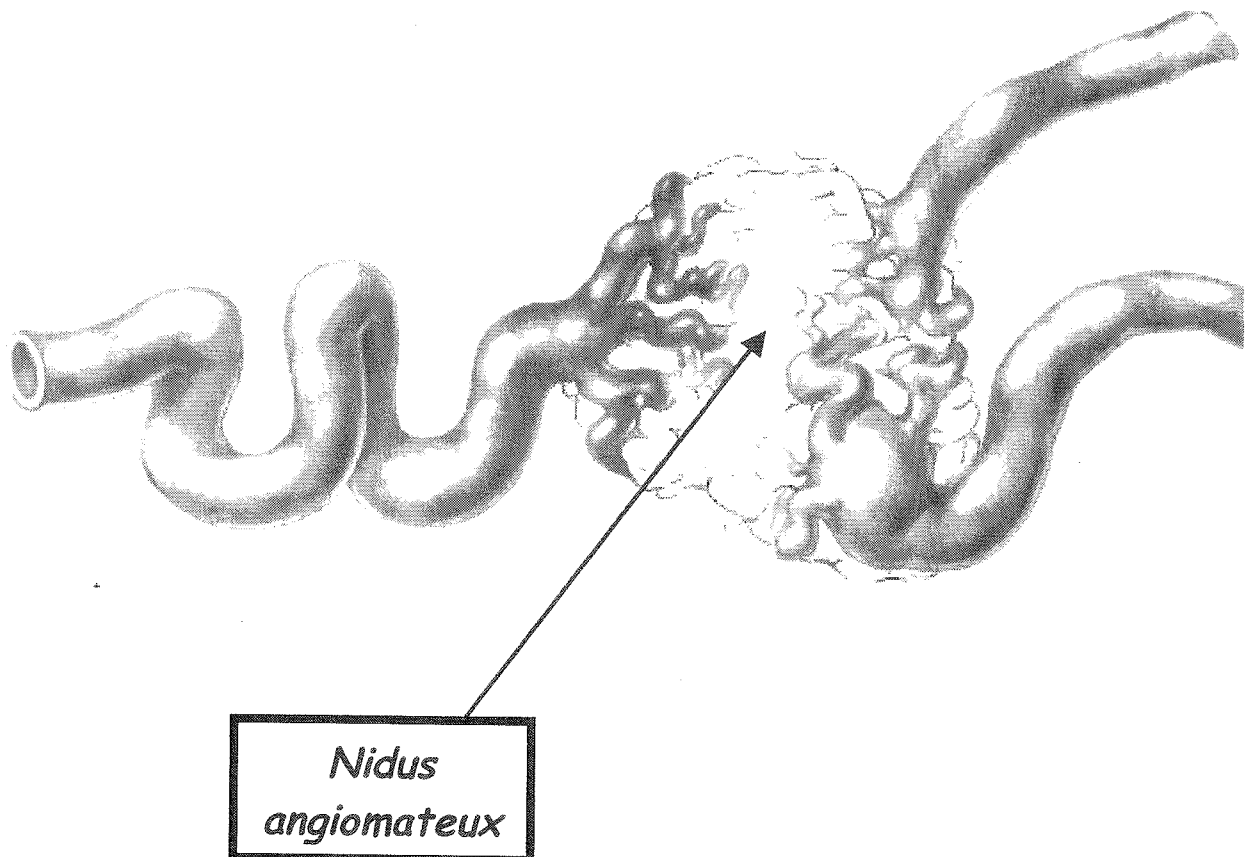


Schéma n°17: malformation artério-veineuse avec drainage veineux unique

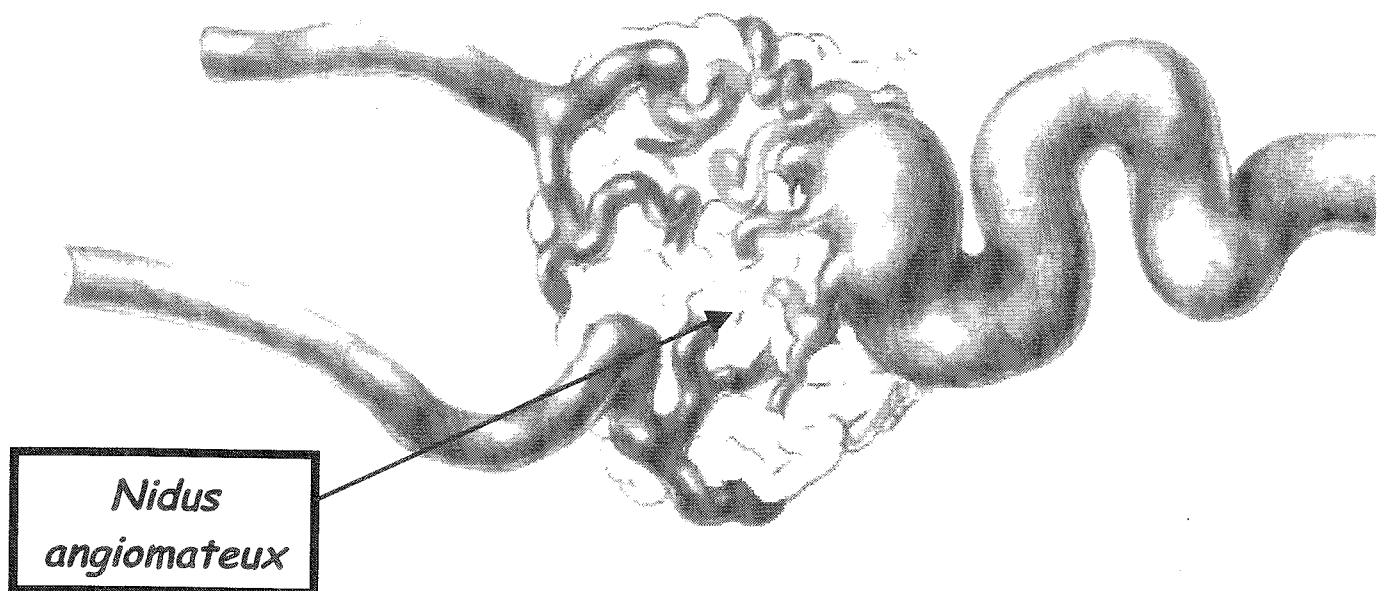


Schéma n°18: malformation artério-veineuse avec drainage multiple

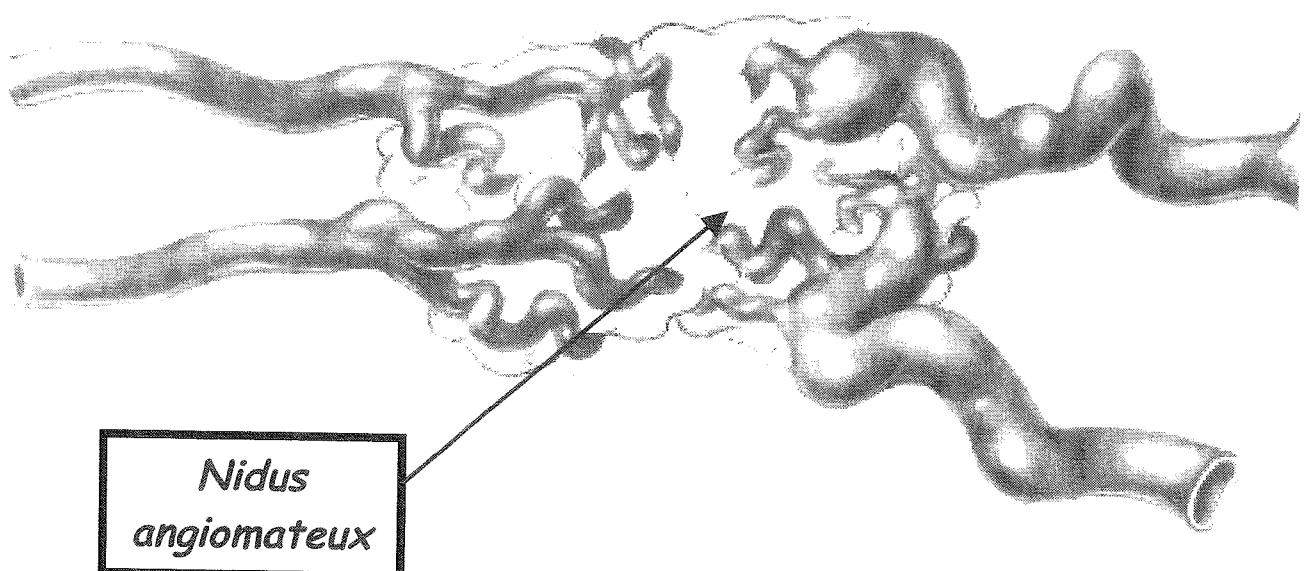
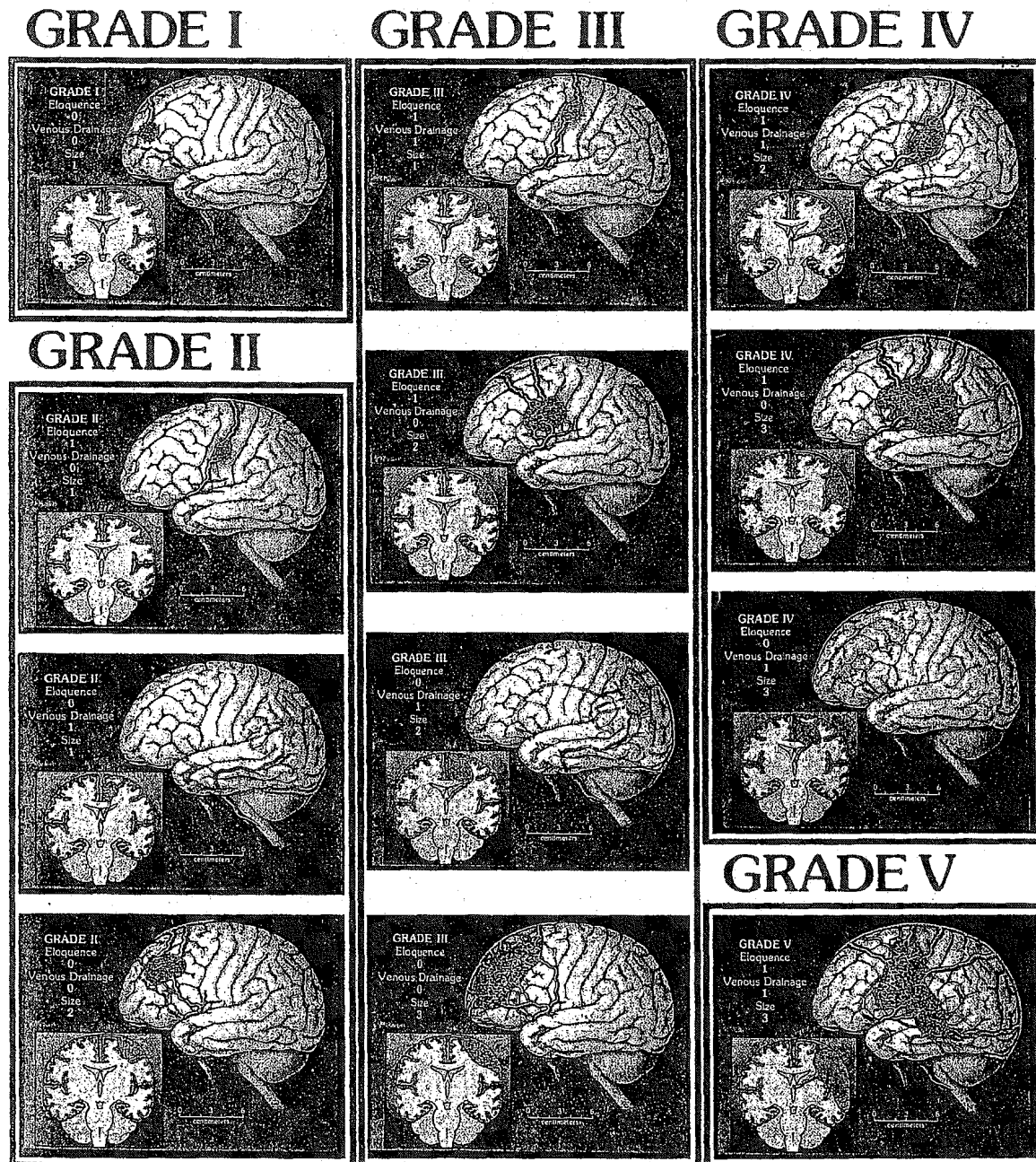
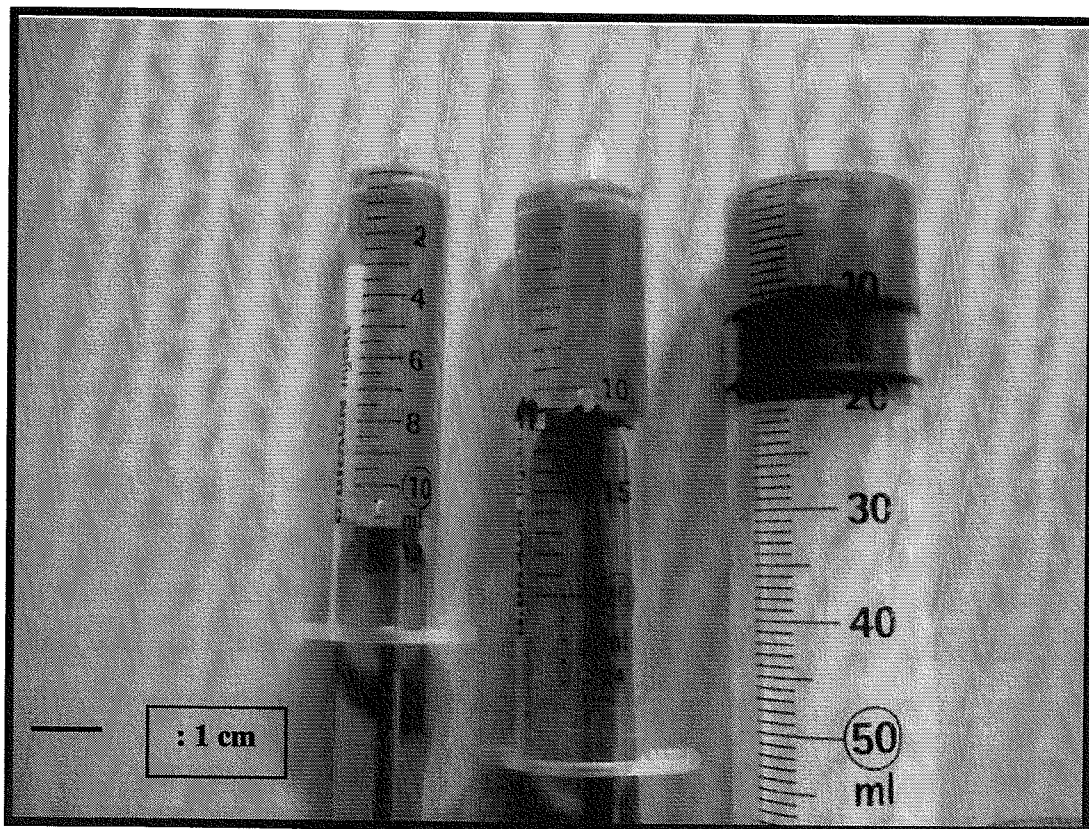
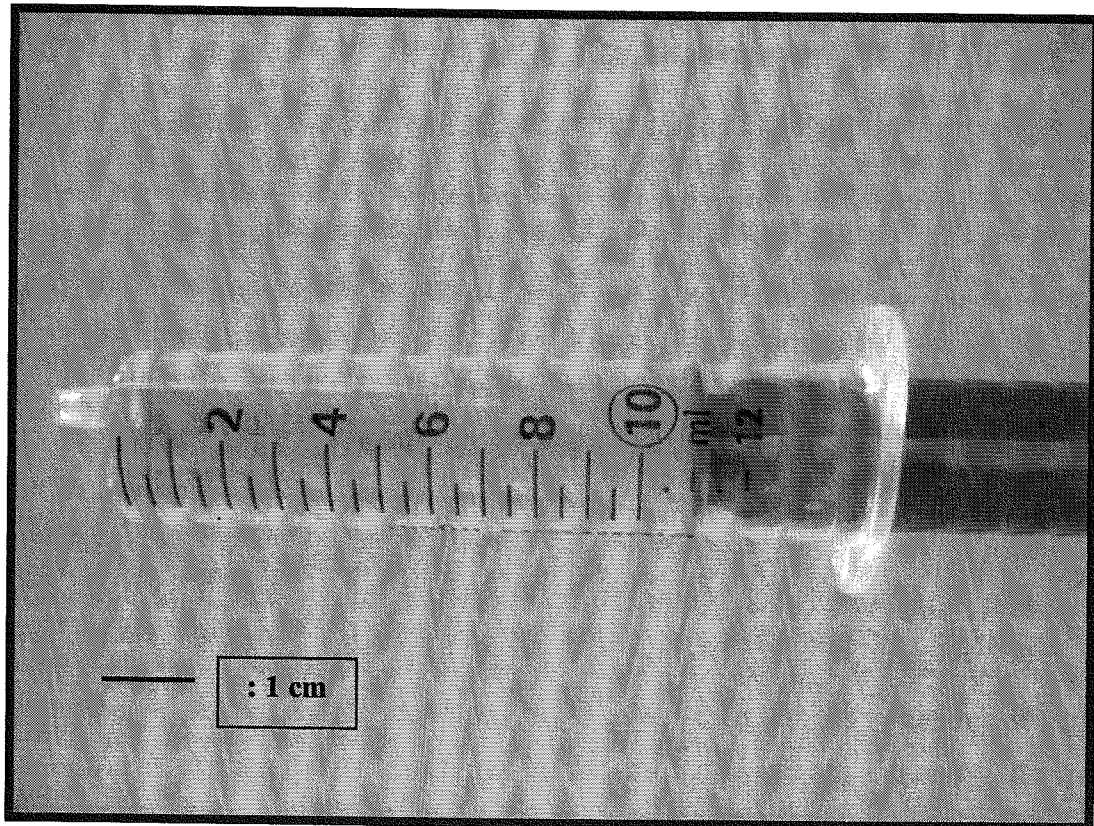


Schéma n°19:
représentation des différents grades de MAV selon Spetzler et Martin en fonction de leur
taille, de leur drainage veineux et de leur localisation



Photos n°6 & 7: illustration d'un volume de 11 cm³





VU

NANCY, le 18 décembre 2006

Le Président de Thèse

Professeur L. PICARD

NANCY, le 20 décembre 2006

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 4 janvier 2007

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Contexte : Entre décembre 1992 et décembre 2004, 230 patients ont été traités par radiochirurgie à Nancy pour une malformation artério-veineuse.

Objectifs : une étude rétrospective a été conduite afin d'individualiser des facteurs pronostiques du contrôle local et, prédictifs de radionécrose cérébrale.

Matériels et méthodes : 179 patients, d'âge moyen 35 ans, traités préalablement par embolisation dans 90% des cas, puis par arc thérapie dans 84%, ou par champs fixes dans 16% des cas (utilisant 2 logiciels différents), ont été suivis durant 42 mois.

Résultats : la dose moyenne de prescription est de 17,7 Gy (12-25), la dose maximale de 24,2 Gy (17,1-36,7). Le volume moyen des MAV (cm³) est de 8,8 (0,3-68), avec un volume médian de 7,6. Le taux de contrôle local est supérieur à ceux rapportés par la littérature et confirme les résultats de Bollet : le faible volume du nidus est un facteur pronostique de contrôle. L'étude confirme l'importance de délivrer une dose en périphérie de la MAV ≥ 18 Gy. Le prix à payer de cet excellent taux de contrôle local est une toxicité supérieure à celle rapportée par la littérature. L'augmentation de la dose prescrite sur l'isodose 70% a majoré le V12 Gy, responsable d'une augmentation des radionécroses. Les facteurs prédictifs statistiquement significatifs rapportés par l'étude sont un V12 Gy > 11 cm³, et l'âge < 30 ans.

Conclusion : l'étude confirme la nécessité de prescrire afin d'améliorer le contrôle local une dose de périphérie ≥ 18 Gy, et les données de la littérature sur l'importance de réduire le V12 Gy pour diminuer le risque radio nécrotique. Utiliser un arbre décisionnel de prescription apparaît fondamental pour optimiser la prise en charge thérapeutique.

TITRE EN ANGLAIS

PROGNOSTIC FACTORS OF LOCAL CONTROL AND PREDICTIVE FACTORS OF CEREBRAL RADIONECROSIS AFTER RADIOSURGERY OF BRAIN ARTERIO-VEINUS MALFORMATIONS :

RETROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS TREATED AT NANCY UNIVERSITY HOSPITAL AND AT ALEXIS VAUTRIN CENTER BETWEEN 1992 AND 2004.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2007

MOTS CLEFS :

RADIOCHIRURGIE, MALFORMATION ARTÉRIO-VEINEUSE CÉRÉBRALE, RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE, CONTRÔLE LOCAL, V12 Gy

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex