

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015 N° 131

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Oncologie option Radiothérapie

par

Karen CLEMENT-COLMOU née COLMOU
née le 24 mai 1984 à Tours

Présentée et soutenue publiquement le 27 Octobre 2015

**RADIOCHIRURGIE DES MALFORMATIONS ARTERIOVEINEUSES AU NOVALIS:
SERIE RETROSPECTIVE DE 90 PATIENTS**

Président : Monsieur le Professeur Marc-André MAHE
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur François THILLAYS

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur M. A. Mahé

Merci pour les conseils et le soutien que vous m'avez accordé durant ces 7 longues années d'internat. Votre calme et votre disponibilité malgré des responsabilités nombreuses et un emploi du temps conséquent forcent l'admiration. J'espère suivre cet exemple.

A Monsieur le Professeur H. Desal

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci également pour vos conseils bibliographiques.

A Monsieur le Professeur S. Blond

Merci d'avoir accepté de faire le déplacement pour juger ce travail de thèse. J'espère que la confrontation de nos expériences locales nous donnera des idées et enrichira nos pratiques.

A Monsieur le Docteur S. Martin

Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre facilité à partager vos connaissances.

A Monsieur le Docteur F. Thillays

Un grand merci pour tes précieux conseils. Ton bon sens et tes exigences d'exactitude et de précision ont apporté beaucoup à ma conception plus synthétique des choses. Ton honnêteté et ta transparence auprès des patients sont pour moi un exemple à suivre.

Aux co-auteurs de cet article en devenir :

François Thillays, Stéphane Martin, Vincent Roualdes, Stéphanie Josset, Loïc Campion, Hubert Desal

Merci pour votre collaboration.

Au Docteur S. Supiot

Merci pour ton « coaching » et ton soutien dans le milieu médical et scientifique. La qualité et la quantité de tes idées innovantes dans les deux domaines m'impressionneront toujours.

Au Docteur E. Bardet

Merci pour votre pédagogie et votre gentillesse. Votre « philosophie de la radiothérapie » et votre bon sens concernant la prise en charge des patients ont donné un nouvel élan à ma motivation dans cette voie.

Aux Docteurs M. Le Blanc, M. Aumont, E. Rio, A. Mervoyer, N. Wiazane, C. Demoor :

Merci pour l'enseignement que vous m'avez apporté à travers le partage de vos expériences professionnelles.

A l'ensemble des physiciens, assistantes médicales, infirmières, dosimétristes, manipulateurs et techniciens du service :

Merci pour votre accueil, votre bonne humeur, votre efficacité.

Un merci particulier à Marie, qui sait toujours comment faire ou à qui demander, pour son soutien et sa bonne humeur indéfectibles.

Au Docteur F. Paris et à l'équipe INSERM 14 du CRCNA :

Merci pour votre accueil et votre gentillesse, votre patience et votre pédagogie devant ma culture très limitée concernant la recherche fondamentale. J'ai encore beaucoup à apprendre de vous tous.

A mes co-internes

En particulier à Mélanie et Emmanuel

Nous avons partagé bien plus qu'un bureau ces dernières années. Merci d'avoir été là.

A mes « coupes » de fac

Marie, Mathilde, Barbara, Mathilde, Katrien, Aurélie : on est grandes maintenant! Heureusement pas trop encore Barbie, à toi de soutenir ta thèse pour boucler la boucle !

Aux Nantais

Aurélia, Tomas, Anaëlle et Maxence, Vincent, Myriam et Sarah, Rémi et Pauline, Grégoire (même si plus nantais pour longtemps) et bien sûr encore Mathilde, Barbara, Aurélie : c'est bon de savoir que vous êtes là, juste à côté.

A Auriane, Solenne et Camille

On ne fait plus les mêmes choses mais on se comprend toujours. C'est fou ! Surtout restez telles que vous êtes.

A ma filleule Zoé

Qui vient de perdre sa première dent !

A Maman,

Mille merci pour ton amour inconditionnel et tous ces petites choses que toi seule sait voir en moi.

A Papa,

Je ne m'habituerai jamais à ton absence. J'aurai aimé que tu sois là pour me voir enfin docteur.

A mes frères, mon grand-père, et tous les Colmou,

Je suis heureuse et fière d'avoir grandi parmi vous.

A Yolande

Encore merci pour votre soutien, votre gentillesse et l'aide passée et à venir pour les traductions en anglais. J'ai une totale confiance en vous.

A Laure, Francesco, Emmanuel, Anne-Claire, Charles et Alexandre, Jérôme, Sylvain,

Quelle belle-famille ! Merci de m'avoir accueilli pleinement parmi vous. Merci d'avoir fait de François-Xavier un mari aussi parfait.

A François-Xavier

T'avoir trouvé, vivre chaque jour à tes côtés est une chance inouïe. Je n' imagine pas vivre sans toi.

Merci de m'aimer telle que je suis.

A Albane et Lucien

Merci de m'avoir fait découvrir le bonheur d'être votre maman. Quelle que soit votre vocation future, j'espère qu'elle vous passionnera également.

RADIOCHIRURGIE DES MALFORMATIONS ARTERIOVEINEUSES PAR LE NOVALIS : SERIE RETROSPECTIVE

DE 90 PATIENTS

I.	INTRODUCTION	5
II.	METHODES	8
	<i>II.1 Protocole de traitement et recueil de données</i>	<i>8</i>
	II.1.1 Décision thérapeutique.....	8
	II.1.2 Protocole d'imagerie.....	9
	II.1.3 Protocole clinique	9
	II.1.4 Planification	10
	II.1.5 Recueil de données	10
	<i>II.2 Patients et traitement</i>	<i>12</i>
	II.2.1 Patients	12
	II.2.2 Caractéristiques iconographiques des MAV	14
	II.2.3 Traitement par radiochirurgie.....	14
	<i>II.3 Statistiques.....</i>	<i>16</i>
III.	RESULTATS.....	17
	<i>III.1 Efficacité.....</i>	<i>17</i>
	III.1.1 Données	17
	III.1.2 Analyse.....	18
	<i>III.2 Toxicité</i>	<i>19</i>
	III.2.1 Evénements indésirables cliniques	19
	III.2.2 Radionécrose radiologique	20
	III.2.3 Analyse.....	21
IV.	DISCUSSION	25
	IV.1 Oblitération : liée à la dose	25
	IV.2 Toxicité :.....	26
V.	CONCLUSION	31
VI.	BIBLIOGRAPHIE.....	32

RADIOCHIRURGIE DES MALFORMATIONS ARTERIOVEINEUSES PAR LE NOVALIS : SERIE RETROSPECTIVE DE 90 PATIENTS

I. INTRODUCTION

Une malformation artérioveineuse intracrânienne (MAV) est une anomalie anatomique congénitale constituée d'un amas complexe d'artères et veines anormales sans interposition capillaire. Elle est le siège d'un haut débit sanguin et peut par conséquent être à l'origine d'hémorragies cérébrales, de crises d'épilepsie, de céphalées ou déficits neurologiques (1, 2). La rupture hémorragique est le principal mode de révélation des MAV. Elle survient à tout âge, majoritairement chez des adultes jeunes entre 20 et 40 ans (1, 3). Les facteurs de risque d'hémorragie sont le drainage veineux profond ou unique, la localisation profonde ou infratentorielle, la présence d'anévrismes associés (4–6). Après un épisode d'hémorragie cérébrale, le risque accru et la gravité potentielle d'une récurrence hémorragique rendent indispensable l'oblitération totale de la MAV. Dans cette optique, les options thérapeutiques sont l'exérèse microchirurgicale, l'embolisation et la radiochirurgie. Selon l'accessibilité, la taille et les caractéristiques anatomiques de la MAV, le traitement est souvent multidisciplinaire et intègre ces trois modalités thérapeutiques. La chirurgie est le traitement de référence, offrant un taux d'oblitération complète de 98% (7). Le risque chirurgical est évalué à partir du score de Spetzler-Martin (8) (**figure 1**). Un score supérieur ou égal à 4 équivaut à un risque opératoire supérieur à 10%. L'embolisation seule n'aboutit à l'oblitération complète que dans 11% des cas mais permet de réduire le volume de la MAV pour améliorer l'efficacité du traitement multimodal (9).

Caractéristique		Points
taille	> 6 cm	3
	3-6 cm	2
	< 3 cm	1
Localisation	zone éloquente (cortex sensitivomoteur, du langage, visuel, thalamus, hypothalamus, capsule interne, tronc cérébral, cervelet ou pédoncules cérébelleux)	1
	Autre zone	0
Drainage veineux	profond	1
	superficiel	0

Figure 1 : Score de Spetzler et Martin

La radiochirurgie est proposée le plus souvent aux patients présentant une MAV de moins de 3 cm, jugée inaccessible au traitement chirurgical ou endovasculaire, ou quand ces techniques ont atteint leurs limites (10). A la différence des deux autres techniques, l'efficacité de la radiochirurgie est différée et l'oblitération est obtenue en 1 à 3 ans (11–13). Historiquement, le gammaknife de Leksell (GK) a été le premier appareil de traitement dédié à la radiochirurgie intracrânienne, puis l'évolution technologique a permis d'adapter les accélérateurs linéaires aux contraintes de la radiochirurgie (14). Le Novalis (Brainlab AG, Feldkirchen, Germany) est un accélérateur linéaire dédié aux irradiations mono, hypo ou normofractionnées sur des cibles tumorales ou non, à la condition que celles-ci soient de taille compatible avec l'ouverture maximale du collimateur (9.8 x 9.8 cm). Les caractéristiques techniques du Novalis, incluant une collimation micro-multilames, permettent une irradiation d'une précision millimétrique en arcthérapie statique ou dynamique, ou avec collimateur circulaire additionnel, ou encore avec modulation d'intensité. La technique de choix pour l'irradiation des MAV au Novalis est l'arcthérapie dynamique. Elle a pour caractéristiques de délivrer la dose prescrite de façon homogène, dans un temps de traitement court, avec une décroissance de dose rapide sur un faible volume de tissu sain en périphérie de la cible, comparable à l'irradiation délivrée

par une unité GK ou un accélérateur linéaire robotisé comme le cyberknife (15). Le but de notre étude était l'analyse des résultats obtenus en termes d'efficacité et de toxicité pour les patients traités dans notre établissement pour une MAV avec le Novalis, et la détermination des facteurs cliniques et dosimétriques prédictifs de l'efficacité et de la toxicité de cette technique. Nous avons comparé nos résultats aux données publiées dans cette indication.

II. METHODES

II.1 Protocole de traitement et recueil de données

II.1.1 Décision thérapeutique

Tous les patients traités par radiochirurgie pour une MAV entre octobre 2005 et octobre 2012, c'est-à-dire à partir de l'installation du Novalis, et jusqu'à l'introduction d'une technique de repositionnement sans cadre invasif, ont été inclus.

La décision de traitement par radiochirurgie était prise lors d'une réunion de concertation mensuelle réunissant radiologue(s) interventionnel(s), neurochirurgien(s), physicien(s) médical(ux) et radiothérapeute(s). La décision était prise au cas par cas, proposant systématiquement en première intention l'embolisation ou la chirurgie, compte-tenu du délai d'efficacité de la radiochirurgie. Un algorithme de décision est représenté dans la [figure 2](#).

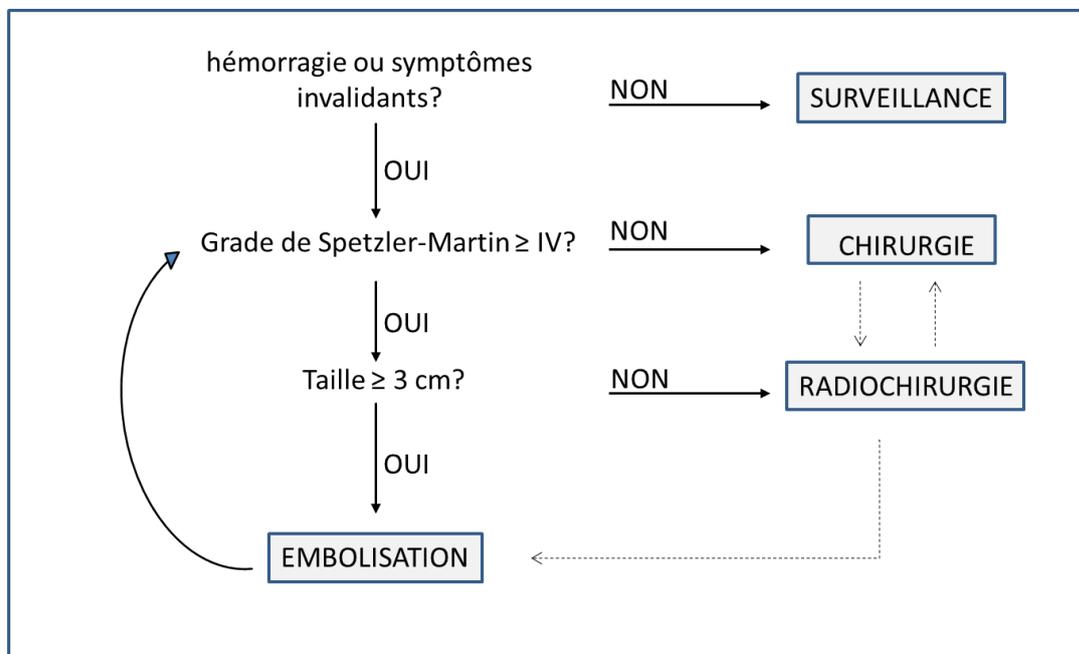


Figure 2 : Algorithme de décision thérapeutique

II.1.2 Protocole d'imagerie

II.1.2.1 Imagerie préthérapeutique

Le matin de la radiochirurgie, il était réalisé une artériographie (Allura Xper FD20 Biplan, PHILIPS, Amsterdam, Nederland) avec injection de Visipaque® 270 mg/mL, 9 à 12 mL à un débit de 3 à 6 mL/seconde selon le site d'injection. Des clichés orthogonaux de face, de profil et de trois quarts étaient réalisés 1 seconde après le début de l'injection. Une IRM (Sonata, Siemens, Munich, Germany) était également réalisée la veille ou le jour-même : séquences T2 transverse 2mm, T1 3D coronal Echo de Gradient, PhleboMR + fistulographie (séquence TWIST), 25 mesures, avec le produit de contraste Multihance®, 0.2ml/kg, 3mL/seconde.

II.1.2.2 Imagerie du suivi

L'IRM cérébrale de suivi comportait en plus des séquences précédentes : séquences de diffusion, T2 SWI 3D, T1 transverse. Elle était réalisée à 6 mois puis tous les ans jusqu'à disparition du shunt. L'oblitération de la MAV était alors confirmée par une artériographie cérébrale si celle-ci était réalisable et acceptée par le patient. Un contrôle par IRM 5 ans après l'oblitération était préconisé. L'imagerie de suivi était réalisée soit au centre, soit à l'extérieur selon le lieu de résidence du patient.

II.1.3 Protocole clinique

II.1.3.1 Avant le traitement

Le patient rencontrait en consultation son neurochirurgien puis le radiothérapeute, qui lui remettait un plan personnalisé de soins et lui expliquait les modalités de traitement et de suivi.

II.1.3.2 Pour le traitement

Le patient était hospitalisé la veille du traitement. La pose du cadre invasif (Fisher Scientific SAS, Waltham, USA, puis Brainlab) avait lieu au bloc opératoire le matin du traitement, sous anesthésie locale, analgésie gazeuse par MEOPA et antalgiques de palier 1. Une prémédication anxiolytique et des antalgiques de palier 2 étaient également administrés si nécessaire.

II.1.3.3 Suivi

Après la radiochirurgie, les patients étaient revus en consultation de surveillance à 6 mois puis annuellement, soit au CHU de Nantes par le neurochirurgien ou le neuroradiologue, soit à l'extérieur, selon leur choix et leur provenance.

II.1.4 Planification

Un scanner dosimétrique hélicoïdal en coupes millimétriques injecté, au temps artériel précoce (Picker PQ6000, Philips) avec injection de 50 cc d'Omnipaque® 350, débit 3.5 cc/seconde, était réalisé avec le cadre de stéréotaxie. Le recalage avec les images d'artériographie était réalisé grâce aux repères du cadre de stéréotaxie. L'origine de la veine de drainage (« pied de veine ») était délinée sur IPlan® RTimage (Brainlab) par le neurochirurgien à l'aide de la fusion-recalage rigide des images de scanner dosimétrique avec celles de l'IRM. La fusion d'images semi-automatique réalisée par le système était vérifiée manuellement par le médecin. Les organes à risque étaient délinés automatiquement puis vérifiés et corrigés manuellement. La radiochirurgie était planifiée selon une technique d'arthérapie dynamique à l'aide des Treatment Planning System (TPS) Brainscan 5.32 (Brainlab) puis Iplan® RTdose versions 3.0.2, 4.1.1 puis 4.1.2 (Brainlab) par le physicien médical en présence du neurochirurgien. L'algorithme de calcul était Iplan® Pencil Beam (Brainlab). Le traitement était délivré par l'accélérateur Novalis Classic (Brainlab), délivrant des photons de 6MV, le positionnement du patient étant assuré grâce au cadre de centrage fixé sur le cadre de stéréotaxie, lui-même fixé à la table de traitement (platine).

II.1.5 Recueil de données

II.1.5.1 Données cliniques

Les symptômes révélateurs initiaux de la MAV et la prise ou non d'un traitement antiépileptique étaient notés. Après traitement, les symptômes rapportés dans les 2 mois suivant la radiochirurgie, les traitements préventifs reçus, et les événements de santé ultérieurs ainsi que leur date étaient

recueillis, avec la nécessité d'une intervention chirurgicale, d'introduction ou de majoration d'un traitement antiépileptique, et l'existence d'un handicap permanent imputable au traitement.

En cas de données manquantes, le patient était recontacté par téléphone pour préciser la symptomatologie actuelle et la survenue éventuelle d'événements indésirables.

II.1.5.2 Données d'imagerie

En préthérapeutique, la taille supérieure ou inférieure à 3 cm de la MAV, sa topographie, son caractère profond ou superficiel, le drainage veineux unique ou multiple et superficiel et/ou profond, l'existence de stigmates hémorragiques à l'icographie, le score de Spetzler et Martin (8), le score RBAS de Pollock et Flickinger (score prédictif de toxicité neurologique de la radiochirurgie développé à partir de séries de patients traités par le GK) (16, 17) étaient relevés. Le volume de la MAV n'était pas évalué sur l'imagerie préthérapeutique.

En post-thérapeutique étaient relevés la date d'oblitération totale de la MAV à l'IRM et de confirmation par artériographie, l'existence d'une réaction parenchymateuse cérébrale à l'IRM dans les 24 mois après la radiochirurgie et son grade maximal selon l'échelle décrite par Nataf en 2001 (**figure 3**) (18). La persistance à 2 ans d'une réaction de grade 3 ou 4 était notée.

Grade	Réactions parenchymateuses
1	Pas de réaction parenchymateuse
2	Hypersignal sur les sp T2
3	Grade 2 + prise de contraste homogène sur les sp T1
4	Grade 3 + hyposignal central sur les sp T1 + prise de contraste hétérogène sur les sp T1 + hyposignal T1 central

Figure 3: Réactions parenchymateuses observées sur IRM après radiochirurgie des MAV.
D'après Nataf et al, *Neurochirurgie*, 2001

II.1.5.3 Données dosimétriques

Les données dosimétriques ont été recueillies à partir des dossiers techniques informatisés des patients sur le logiciel Iplan®RTdose (Brainlab) et certains objets volumétriques ont été créés pour relever les données volumiques lorsqu'ils étaient inexistantes initialement (isodose 80%, isodose 12 Gy, isodose 20 Gy). Les données suivantes étaient relevées sur les planimétries utilisées lors du traitement : volume de la cible délimitée (Vt), nombre d'isocentres, dose prescrite à l'isodose 80% (DREF80) et à l'isocentre, nombre d'arcs, volume de l'isodose 80% (Vir), volume de la MAV couvert par l'isodose 80% (Vtir), indice de conformation C Brainlab (calculé automatiquement par Iplan), dose moyenne et dose médiane au PTV, dose maximale ponctuelle (Dmax), dose maximale reçue par 2% du volume (D2%), dose minimale (Dmin), dose minimale reçue par 98% du volume (D98%), volume de tissu sain recevant 12 Gy (V12), volume de tissu sain recevant 20 Gy (V20). L'indice de conformation défini par le RTOG ($IC = Vir/Vt$), l'indice de conformation et volume ($IV = Vtir/Vt$), l'indice de conformation et tissus sains ($IT = Vtir/Vir$), l'indice de conformation global ($NC = IV \times IT$), l'indice d'homogénéité ($Dmax/Dref$), l'indice de couverture ($Dmin/Dref$), l'indice de conformation relatif à la dose ($dNC = NC \times IC$) et l'indice de gradient de dose R50 ($Vdemi-dose/Vir$), étaient calculés à partir des données obtenues.

II.2 Patients et traitement

II.2.1 Patients

II.2.1.1 Symptomatologie initiale

Les caractéristiques initiales des patients sont résumées dans le **tableau 1**. Quarante-vingt-dix patients, 50 hommes et 40 femmes de 9 à 72 ans (âge médian 35 ans), s'étaient vus diagnostiquer une MAV à l'occasion d'une hémorragie cérébrale pour 43 patients (47.8%), d'une épilepsie pour 23 patients (25.5%), de céphalées pour 22 patients (24.4%), de façon fortuite pour 12 patients (13.3%), d'une névralgie faciale pour 1 patient et d'une paralysie oculomotrice pour 1 patient.

Tableau 1 : caractéristiques des patients avant traitement par radiochirurgie

Caractéristiques	Nombre (%)
Femme/Homme	40(44)/50(66)
Age moyen	35(9-72)
Localisation de la MAV	
Superficielle/profonde	55(61)/35(39)
Frontale	25(28)
Temporale	18(20)
Occipitale	17(19)
Pariétale	13(14)
Périventriculaire	9(10)
Infratentorielle	8(9)
Hémorragie	43(48)
Stigmates hémorragiques IRM	45(50)
Symptomatologie clinique :	
Epilepsie	23(26)
Céphalées	22(24)
Autre	12(13)
Découverte fortuite	2(2)
Traitement antérieur	61(67)
Délai moyen avant la radiochirurgie	427 jours (35-4011)
Embolisation	46(51)
Chirurgie	4(4)
Radiochirurgie	3(3)
Embolisation + chirurgie	3(3)
Embolisation + radiochirurgie	4(4)
Chirurgie + radiochirurgie	1(1)

II.2.1.2 Traitements réalisés

Pour 61 patients (67.8%), la radiochirurgie avait été précédée d'un autre traitement. Le délai moyen entre la dernière intervention thérapeutique et la radiochirurgie était de 427 jours (35-4011 jours). Il s'agissait pour 53 patients (58.9%) d'une ou plusieurs séances d'embolisation ; pour 4 (4.4%) d'une chirurgie, pour 3 (3,3%) d'une précédente radiochirurgie, pour 3 (3.3%) d'une combinaison embolisation + chirurgie, pour 4 (4.4%) d'une combinaison embolisation + radiochirurgie et pour 1 (1.1%) d'une combinaison chirurgie + radiochirurgie. Pour les patients ayant été traités par embolisation, celle-ci s'était réalisée sur 1 à 8 séances (médiane 2 séances) espacées de 3 mois. Des complications de l'embolisation avaient eu lieu pour 11 patients : il s'agissait d'une apparition ou recrudescence d'épilepsie pour 5 d'entre eux, un saignement intracérébral pour 3 d'entre eux, une

hypertension intracrânienne pour 2 et une ischémie cérébrale pour 2 d'entre eux. Le délai moyen entre la dernière séance d'embolisation et la radiochirurgie était de 422 jours (35-4139 jours).

II.2.2 Caractéristiques iconographiques des MAV

Lors de l'IRM initiale, la moitié des patients présentaient des stigmates hémorragiques. Les MAV étaient frontales (27,8%), temporales (20%), occipitales (18.9%), pariétales (14.4%), périventriculaires (10%) ou sous-tentorielles (8.9%). La taille des MAV était majoritairement inférieure à 3 cm (76 patients, 84.4%). Cinquante-cinq étaient superficielles (61.1%) et 35 profondes (38.9%). Vingt-quatre (26.7%) présentaient un drainage veineux unique et 66 (73.3%) multiple. Le drainage veineux était superficiel dans 37 cas (41.1%), profond dans 18 cas (20%) et mixte dans 35 cas (38.9%). Treize patients (14.4%) présentaient un anévrisme artériel associé et 13 (14.4%) un anévrisme veineux. Le grade de Spetzler-Martin était de 1 pour 17 patients (18.9%), 2 pour 37 patients (41.1%), 3 pour 30 patients (33.3%) et 4 pour 6 patients (6.7%). Le score RBAS de Pollock et Flickinger médian était de 1.02 ± 0.37 .

II.2.3 Traitement par radiochirurgie

Le volume médian des cibles délimitées était de 1.06 cc et allait de 0.01 à 11.1 cc (**figure 4**). Le nombre d'arcs était de 5 pour 82 patients (4-10 arcs). Deux patients ont été traités à l'aide de 10 arcs car le nidus, de grande taille et non embolisable, a été divisé en 2 isocentres traités dans le même temps par 5 arcs chacun. La dose médiane prescrite à l'isodose 80% était de 22 Gy (14-25 Gy). Le volume médian de l'isodose de prescription était de 1.6 cc (0.1-14.7 cc). La couverture du nidus délimité par l'isodose de prescription (Vtir) était de 96,5% (75-100%). La dose moyenne délivrée à la cible était de 25 Gy (15,8-29.5 Gy) avec une D2% de 27.5 Gy (17.5-31.9 Gy) et une D98% de 21.4 Gy (13.3-27.0 Gy). Les V12 et V20 médians étaient respectivement de 3.6 cc (0.2-22.2 cc) et 0.9 cc (0-5.5 cc). Le relevé des valeurs et indices de qualité dosimétriques est présenté dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : caractéristiques dosimétriques

Caractéristique	Nombre
Volume de la MAV (Vt)	Médiane 1.06 cc (0.01-11.1)
Nombre d'arcs	Médiane 5 (4-10)
Conformation :	
- Dose à l'isodose 80% (DREF80)	Médiane 22 Gy (14-25)
- Volume de l'isodose 80% (Vir)	Médiane 1.6 cc (0.1-14.7)
- Couverture de la cible par l'isodose 80% (Vtir)	95.4% ±4.6%
- Indice C Brainlab Iplan	1.6 ±0.3
- Indice de conformation à la cible (Vir/Vt)	1.6 ±1.1
- Indice de conformation et volume IV (Vtir/vt)	1 ±0.05
- Indice de conformation aux tissus sains IT (Vtir/Vir)	0.7 ±0.13
- Indice de Paddick (IVxIT)	0.6 ±0.1
Dose à la cible (Gy) :	
- Dmoyenne	24.7 ±2.4
- Dmax	27.4 ±2.6
- D2%	27.2 ±2.5
- D98%	21.2 ±2.4
- Dmin	17.5 ±3.3
Distribution de dose :	
- V12	Médiane 3.6 cc (0.2-22.2)
- V20	Médiane 0.9 cc (0-5.5)
- Indice d'homogénéité (Dmax/D80)	1.3 ±0.02
- Indice de couverture (Dmin/D80)	0.8 ±0.1
- Indice de gradient R50 (V40%/Vir)	3.8 ±0.9

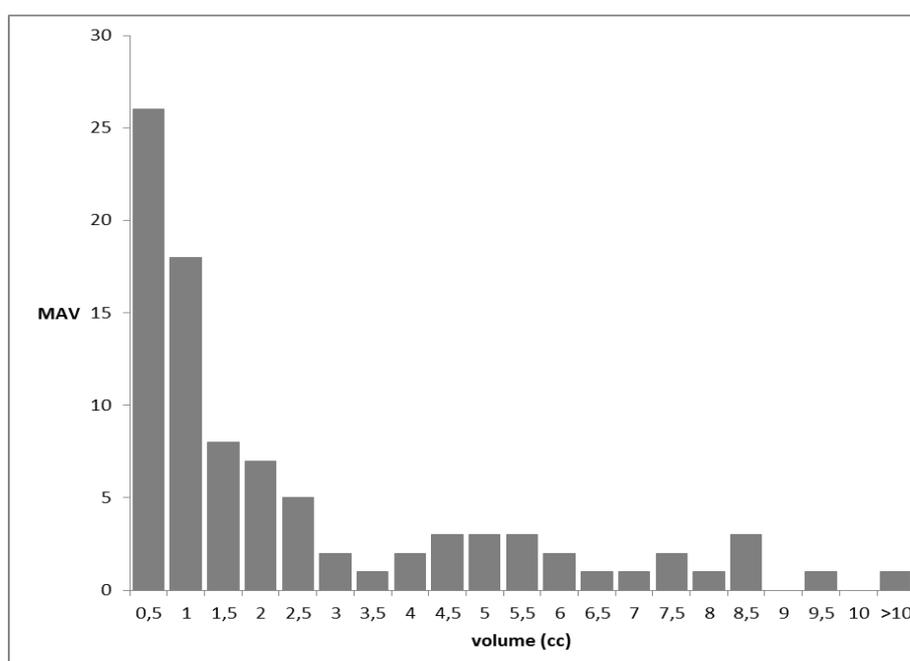


Figure 4 : Répartition des MAV selon leur volume

II.3 Statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane [étendue]. Les variables qualitatives ont été décrites par la distribution de leurs modalités respectives. Les événements étudiés étaient l'oblitération et les diverses toxicités. Les durées de suivi ont été calculées comme le temps passé entre le traitement et l'événement ou censurées à la date de fin de suivi sans événement.

Les courbes de survie sans événement ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier. Les groupes d'intérêt ont été comparés par le test du Logrank, les variables continues par le modèle de Cox univarié. L'étude multivariée a utilisé le modèle semi-paramétrique de Cox.

L'ensemble des analyses ont été faites avec une formulation bilatérale, le p de significativité était fixé à 5%.

Le logiciel utilisé était Stata 13.1 SE (StataCorp, College Station, Texas).

III. RESULTATS

III.1 Efficacité

III.1.1 Données

L'oblitération totale de la MAV a été obtenue chez 56 patients (67%) avec un délai médian de 30 mois (5-73 mois). La courbe d'oblitération est représentée dans la **figure 5**. L'oblitération subtotale a été obtenue chez 14 patients. Deux patients ont été victimes d'une hémorragie cérébrale dans le mois suivant la radiochirurgie. Un de ces deux patients n'avait jamais saigné auparavant, c'était le 3^{ème} épisode hémorragique pour le second. Sept patients ont été victimes d'hémorragie cérébrale après le premier mois, dans un délai moyen de 26 mois (3-67 mois) pour le premier épisode. Le taux annuel d'hémorragie était de 2,2%. Parmi ces patients, 1 seul n'avait jamais saigné auparavant, l'hémorragie est survenue 5 mois après la radiochirurgie. Une patiente a eu 3 épisodes hémorragiques respectivement 8 mois, 52 mois (grossesse) et 91 mois après la radiochirurgie.

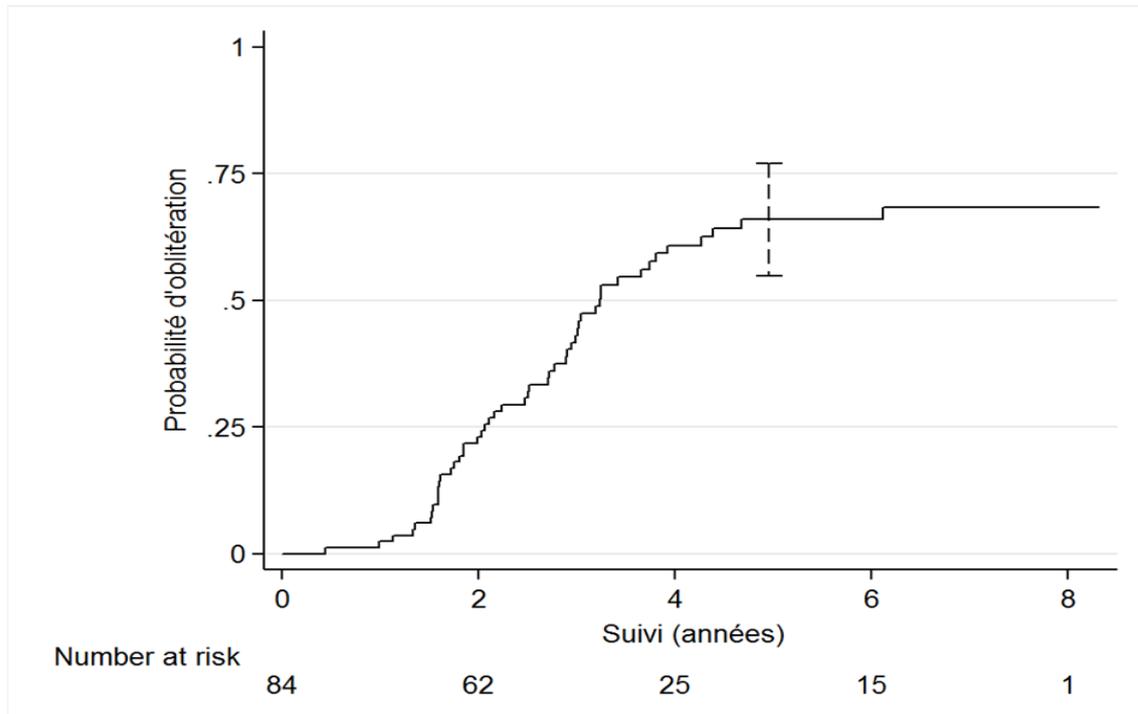


Figure 5 : Courbe d'oblitération des MAV après radiochirurgie

III.1.2 Analyse

Les éléments significativement prédictifs de l'efficacité du traitement étaient les doses délivrées : dose prescrite ($p=0.014$), dose moyenne ($p=0.017$), dose médiane ($p=0.029$), D98% ($p=0.040$), D2% ($p=0.020$), avec un cut-off à 22 Gy pour la dose prescrite (figure 6). Les variables cliniques et radiologiques, les volumes et indices de qualité dosimétriques n'étaient pas prédictifs de l'efficacité.

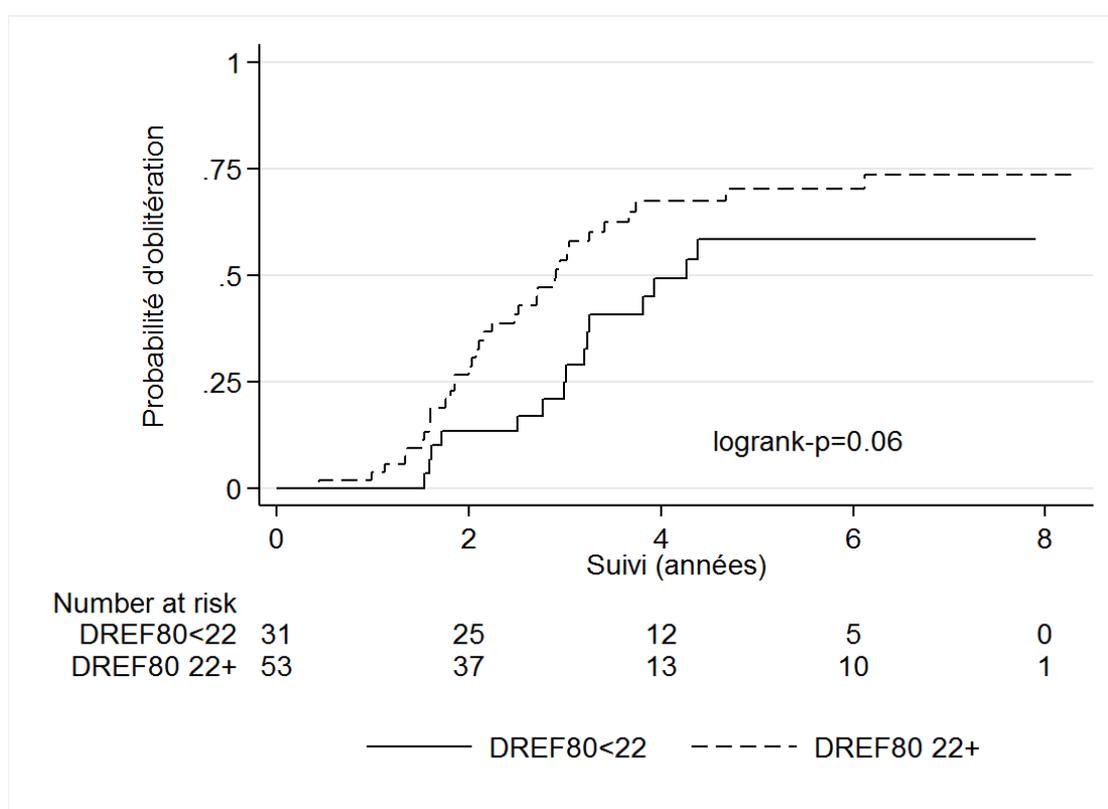


Figure 6 : Probabilité d'oblitération selon la dose prescrite à l'isodose 80% (DREF80)

III.2 Toxicité

III.2.1 Evénements indésirables cliniques

III.2.1.1 A court terme

Dans les 3 mois suivant la radiochirurgie, 3 patients ont présenté des symptômes d'hypertension intracrânienne d'évolution favorable sous corticothérapie et 1 patient a souffert de douleurs neurogènes du scalp séquellaires de la fixation du cadre invasif.

III.2.1.2 A long terme

Au-delà de 3 mois, 45 événements indésirables ont été relevés. Les événements indésirables hors hémorragie cérébrale concernaient 25 patients. Seize patients ont présenté une épilepsie (aggravation transitoire ou permanente d'une épilepsie déjà existante, ou apparition transitoire ou permanente de crises convulsives chez un patient non initialement épileptique) dans un délai moyen de 19.9 mois (1-43 mois). L'aggravation de l'épilepsie est survenue de façon concomitante à une radionécrose radiologique chez 5 patients, et suite à un épisode hémorragique chez 2 patients. Huit patients ont présenté des céphalées dans un délai moyen de 16.7 mois (6-32 mois). Six patients (6.7%) ont présenté un handicap permanent post-radiochirurgie : hémiparésie (1 patient), troubles sensitifs (1 patient), troubles de la mémoire (1 patient), amputation du champ visuel (3 patients) dépisté entre 13 et 28 mois après la radiochirurgie.

III.2.2 Radionécrose radiologique

Les données de suivi radiologique font défaut pour 6 patients. Les réactions parenchymateuses de grade 3 et 4 selon Nataf ont concerné 21 patients (23%), dont 8 (9%) avec des images de radionécrose (grade 4). Le délai moyen d'apparition des réactions parenchymateuses de grade 4 était de 16,4 mois (6-34 mois). Tous les patients ayant présenté des images de radionécrose ont présenté des symptômes, réversibles ou non, de façon concomitante. Ces symptômes sont détaillés dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : patients ayant présenté une réaction parenchymateuse de grade 4 (radionécrose)

Patient	Traitement antérieur	Dose prescrite	Délai RC-radionécrose	Symptômes
1	RC	25	34 mois	Epilepsie
2	Embolisation + RC	22	8 mois	Déficit moteur + épilepsie
3	Embolisation	22	22 mois	Epilepsie
4	Embolisation + RC	18	6 mois	Déficit sensitif + épilepsie
5	Embolisation	23	13 mois	Epilepsie
6	Embolisation	20	8 mois	Troubles phasiques transitoires
7	Aucun	20	28 mois	Quadranopsie + amélioration des céphalées initiales
8	Embolisation	22	12 mois	Céphalées

III.2.3 Analyse

III.2.3.1 Evénements indésirables

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs d'événements indésirables étaient le mode de révélation initial par épilepsie ou céphalées ($p=0.005$), le grade de Spetzler-Martin supérieur ou égal à 4 ($p=0.006$) et le V12 supérieur à 2 cc ($p=0.002$), la limite de 10 cc étant également significative ($p=0.006$) (figures 7-9). En analyse univariée, outre ces mêmes éléments, les facteurs prédictifs d'événements indésirables étaient l'âge inférieur à 28 ans ($p=0.006$) et une taille de MAV supérieure à 3 cm ($p=0.006$). Sur un plan dosimétrique, les volumes irradiés étaient fortement prédictifs d'événement indésirable ($p < 0.001$ pour les volumes cibles V_t , V_{ir} , V_{tir} et $p=0.01$ pour le V_{20}). L'indice de gradient R50 était également prédictif d'événement indésirable ($p=0.034$). Il existait une tendance pour l'indice d'homogénéité ($p=0.059$) et l'indice de Paddick ($p=0.067$).

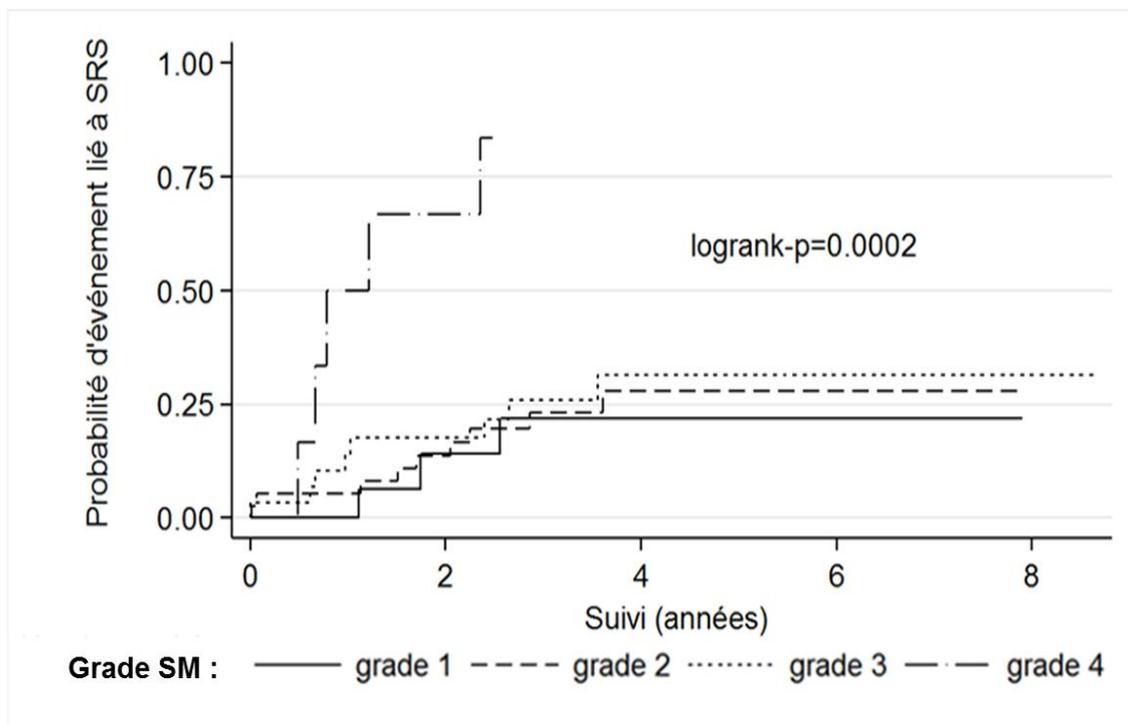


Figure 7 : Survenue d'événement indésirable selon le grade de Spetzler et Martin

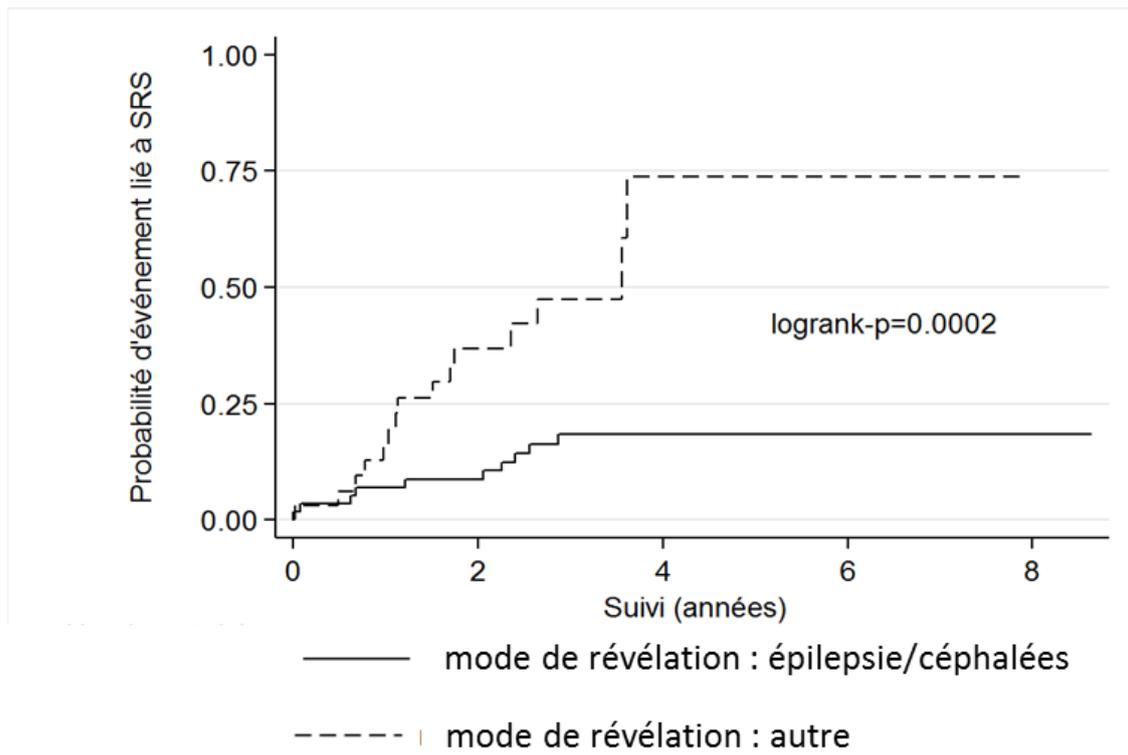


Figure 8 : Survenue d'événement indésirable selon le mode de révélation de la MAV

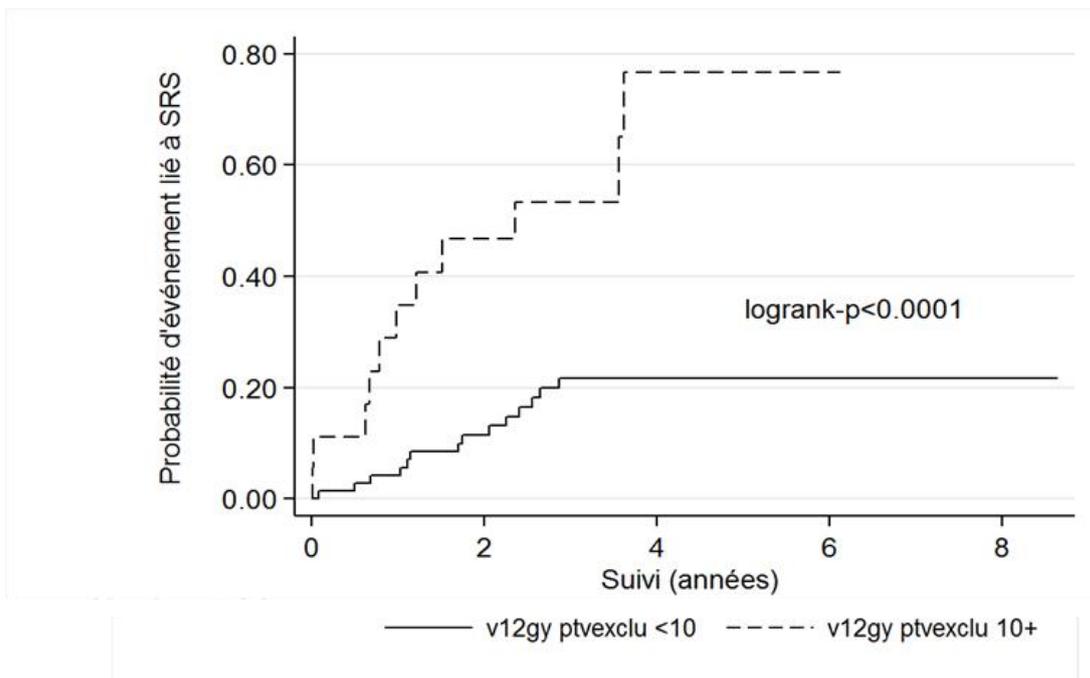
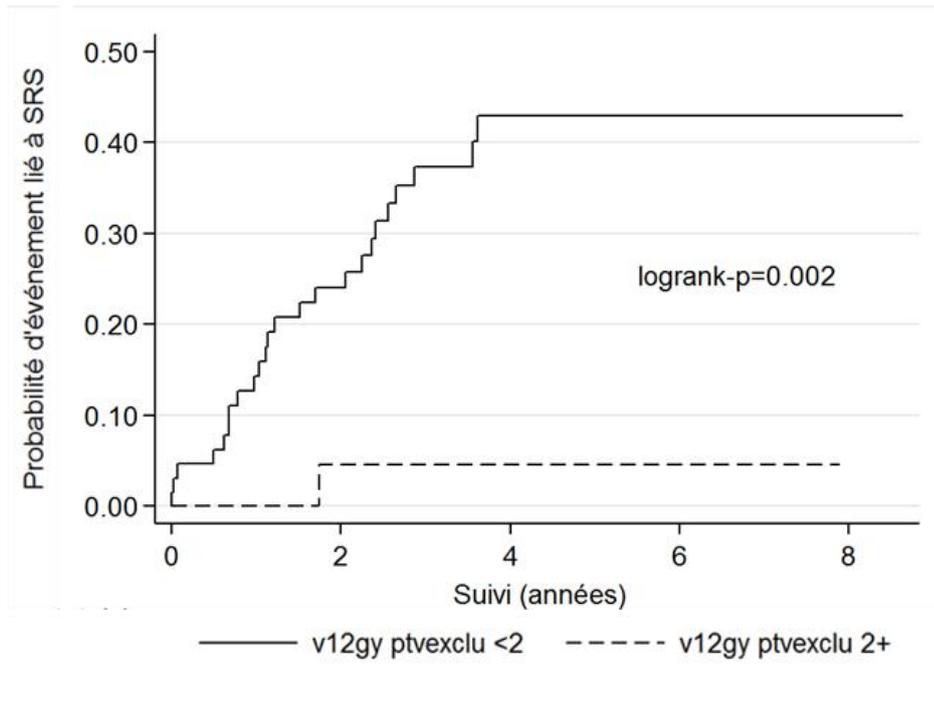


Figure 9 : Survenue d'événement indésirable selon le volume de parenchyme sain recevant 12

Gy (V12)

III.2.3.2 Epilepsie

Les mêmes facteurs pronostiques étaient significativement prédictifs d'épilepsie. Outre ces facteurs, l'indice d'homogénéité était fortement prédictif d'épilepsie ($p=0.003$) et la topographie de la MAV également (temporale> frontale> pariétale> périventriculaire> occipitale> sous-tentorielle, $p=0.05$).

III.2.3.3 Réactions parenchymateuses

Les réactions parenchymateuses de grade 3 ou 4 étaient significativement associées à la survenue d'épilepsie ($p=0.0007$) et de céphalées ($p=0.0005$). Elles n'étaient pas associées à une meilleure ou moins bonne oblitération ni à un risque majoré d'hémorragie. Plusieurs éléments cliniques et iconographiques ressortaient comme prédictifs de réaction parenchymateuse de grade 3 ou 4 : l'épilepsie révélatrice et l'absence de stigmates hémorragiques à l'imagerie ($p=0.012$ et 0.019), la localisation profonde ($p=0.007$), la taille de la MAV supérieure à 3 cm ($p=0.02$), le grade de Spetzler-Martin supérieur ou égal à 4 ($p=0.001$), la réalisation d'une radiochirurgie antérieure ($p=0.029$) et le nombre de séances d'embolisation préalables ($p=0.031$).

Sur le plan dosimétrique, les volumes étaient tous significativement prédictifs de réaction parenchymateuse de grade 3-4 ou proches de la significativité (pour V_t , V_{ir} , V_{tir} , V_{12} , V_{20} respectivement $p=0.051$, 0.047 , 0.048 , 0.015 , 0.026). L'indice d'homogénéité était fortement prédictif ($p=0.001$), l'index de conformation et volume selon Lomax montrait une forte tendance ($p=0.051$). Les doses maximales (D_{max} , $D_{2\%}$) étaient proches de la significativité ($p=0.085$ et 0.089) ainsi que l'indice de gradient R_{50} ($p=0.083$), témoignant d'une possible influence de la distribution de dose.

IV. DISCUSSION

Dans notre étude, 90 patients ont été traités pour une MAV par radiochirurgie, exclusive ou en complément de traitements endovasculaires ou neurochirurgicaux préalables. Le volume médian des MAV délinéées était de 1,06 cc et la dose médiane prescrite à l'isodose 80% de 22 Gy. Le taux d'oblitération totale était de 67% et le taux annuel d'hémorragie était de 2,2% après traitement. Le taux de déficit neurologique lié au traitement était de 6,7%.

L'ancienneté d'utilisation du GK explique que l'essentiel des études évaluant les résultats de la radiochirurgie des MAV concerne des patients traités avec cet appareil. L'utilisation des accélérateurs linéaires est plus récente, et les études comparant au GK leurs résultats en termes d'efficacité et de toxicité présentent un plus faible recul (19, 20). Gevaert a décrit la radiochirurgie par le Novalis comme délivrant une dose plus homogène au sein de la cible en un temps de traitement plus court, au prix d'une conformation moins précise et d'un gradient de dose moins important que sur une unité GK (15). La mise en perspective d'indices de qualité dosimétriques comme facteurs prédictifs d'efficacité et de toxicité, combinée à un relevé large des données de toxicité, y compris transitoires (notamment en terme d'épilepsie) n'a jusqu'à présent pas été décrite dans la littérature.

IV.1 Oblitération : liée à la dose

Dans l'étude présente, l'oblitération totale de la MAV après radiochirurgie était obtenue dans 67% des cas, dans un délai médian de 30 mois (5-73 mois). Ces résultats sont comparables avec les séries décrites dans la littérature, que ce soit par accélérateurs linéaires où le taux d'oblitération varie de 52 à 78% (64 à 78% si l'on exclut l'étude de Pedrosa où la dose prescrite est de 15 Gy en moyenne) (19, 21–23) ou avec le GK où les taux d'oblitération vont de 69 à 75% (24–27). Le seul facteur prédictif d'efficacité significatif dans notre étude est la dose prescrite et délivrée (dose prescrite en périphérie, dose moyenne, dose médiane, Dmax, Dmin toutes significatives avec $p=0.014, 0.017, 0.029, 0.020, 0.040$) avec une efficacité accrue pour une prescription de plus de 22 Gy à l'isodose 80%. Ceci est une donnée communément retrouvée dans la littérature : l'efficacité de

traitement, à savoir le taux d'oblitération totale, est conditionnée par la dose délivrée dans la cible que la radiochirurgie soit réalisée avec un accélérateur linéaire (19, 20, 23) ou avec le GK (22, 28).

Dans notre étude, le volume du nidus délinéé n'était pas lié à l'oblitération alors que dans certaines études, des volumes-cibles faibles sont des facteurs prédictifs d'oblitération (20, 24, 29, 30) avec pour deux grandes études, un seuil de 4 cc (22, 23). Néanmoins, la dose périphérique prescrite est souvent plus importante quand les volumes sont plus faibles, le risque de toxicité étant moindre. La différence peut aussi être expliquée par le faible volume-cible médian dans notre étude : il était de 1.06 cc, donc petit par rapport aux séries citées : 4 cc dans la série de Fokas, 2.5 cc dans celle de Schlienger, 2.3 cc dans celle de Kano et très majoritairement supérieur à 2 cc dans celle de Starke.

Le traitement par embolisation préalable n'avait pas d'influence significative sur le taux d'oblitération dans notre étude ($p=0.95$) mais une tendance à un plus faible taux d'oblitération selon le nombre de séances réalisées semblait se dégager ($p=0.10$). Certaines études retrouvent ce lien (29, 31) (32) mais il n'est pas retrouvé de façon significative dans de nombreuses grandes séries (22–24, 33, 34).

IV.2 Toxicité :

IV.2.1 Facteurs cliniques et toxicité

Les facteurs cliniques prédictifs d'événements indésirables après radiochirurgie ressortant ici étaient l'âge inférieur à 28 ans et le mode de révélation non hémorragique de la MAV, notamment par épilepsie ou céphalées, qui ressortait à la fois en analyse multivariée et univariée.

L'âge inférieur à 30 ans ressort également dans l'étude de Blanchard, avec accélérateur linéaire, comme facteur prédictif de toxicité. Dans l'étude de Starke sur GK, le cut-off est à 65 ans, mais ce sont également les patients les plus jeunes qui subissent le plus de toxicité. A contrario, le score RBAS établi par Pollock et Flickinger en 1996 puis modifié en 2000 comprend dans la pondération l'âge comme proportionnel au risque de toxicité de la radiochirurgie (16, 17). Ceci peut s'expliquer

par la prise en compte dans le score RBAS des toxicités graves et permanentes à type de déficit neurologique, alors que dans notre étude comme dans celles de Blanchard et de Starke, la toxicité prise en compte est plus large et comprend, entre autres, la majoration d'une épilepsie. Flickinger nous suggère de s'intéresser séparément à ces deux types de complications, celles-ci semblant liés à des facteurs pronostiques différents (35). Hoh montre effectivement que l'âge jeune est un facteur de risque d'épilepsie chez les patients traités pour une MAV (36). Dans notre étude, si l'on prend uniquement les patients avec un déficit neurologique permanent lié à la radiochirurgie, l'âge n'était pas un facteur prédictif ($p=0.76$).

Le mode de révélation non hémorragique de la MAV était dans notre étude un facteur de risque d'événement indésirable post-radiochirurgical, comme dans l'étude de Starke. Ceci concorde avec les récents résultats de la récente étude ARUBA montrant un effet plutôt délétère d'une intervention thérapeutique en dehors de tout saignement (37). Environ la moitié des patients de notre étude n'avaient pas présenté d'hémorragie avant le traitement. Le taux de rupture pour les MAV découvertes sans saignement étant autour de 2% par an, l'indication du traitement pour ces patients est de plus en plus controversée (4, 38). Ceci reste à pondérer selon les différents paramètres influençant le risque de saignement tels que la localisation, le drainage veineux, l'existence d'anévrismes associés et la symptomatologie. Il persiste probablement un intérêt à traiter certaines MAV symptomatiques (épilepsie, céphalées) par rapport aux MAV asymptomatiques découvertes de façon fortuite. Il a été démontré que le traitement d'une MAV responsable d'épilepsie pouvait significativement améliorer celle-ci (39, 40). Ces éléments incitent à discuter au cas par cas, selon la symptomatologie et le risque hémorragique, de toute intervention chez les patients n'ayant pas saigné.

IV.2.2 Facteurs radiologiques et toxicité

La radionécrose radiologique était fortement liée à la survenue d'un déficit neurologique dans notre série. Le risque en était significativement majoré en cas de localisation profonde, de score de

Spetzler-Martin supérieur ou égal à 4, d'une MAV de grande taille. Ces facteurs de risque sont largement reconnus dans la littérature (35). Par ailleurs, l'impact dans notre série d'une radiochirurgie antérieure ($p=0.029$) ou du nombre de séances d'embolisation ($p=0.031$) sur la survenue d'une radionécrose suggère une plus grande réactivité d'un parenchyme cérébral déjà « sensibilisé » par des événements antérieurs. Kano, sur une étude de 104 patients, retrouvait ces mêmes paramètres après irradiation ou réirradiation par le GK (31). La répétition d'un traitement par radiochirurgie est toujours délicate, et la dose déjà reçue préalablement, le volume sont des éléments à prendre en compte. Schlienger, sur une série de 41 patients, a montré la faisabilité d'une réirradiation avec un bon taux d'oblitération de 59%, avec une toxicité neurologique modérée bien que supérieure à celle d'une première radiochirurgie : 9% de déficits neurologiques et 88% de réactions parenchymateuses radiologiques de grade 2 à 4 versus 4% et 57% respectivement pour une première radiochirurgie (41). De plus, nos résultats montrent, comme dans l'étude de Kano, plus de radionécrose en cas de mode de révélation de la MAV par épilepsie ($p=0.012$), suggérant également de prendre en compte la comitialité du patient avant la réirradiation.

IV.2.3 Influence des volumes irradiés

Les volumes irradiés, que ce soit le volume-cible de la MAV délinéé ou le tissu sain, ont montré ici une nouvelle fois leur impact sur la tolérance de la radiochirurgie. Les volumes-cibles (V_t , V_{ir} , V_{tir}) et les V_{12} et V_{20} étaient significativement liés à une majoration des réactions parenchymateuses radiologiques, des effets indésirables et de l'épilepsie. Ces éléments sont en cohérence avec la littérature et le paramètre pronostique le plus communément utilisé en ce sens est le volume de tissu sain recevant 12 Gy, mis en évidence par Flickinger et reconnu comme prédictif de toxicité de la radiochirurgie par GK ou accélérateur linéaire sur plusieurs grandes séries (42, 43).

IV.2.4 Distribution de dose et indices de qualité

Si les paramètres cliniques, radiologiques, de volume et de dose sont comparables dans la majorité des grandes études avec le GK ou avec des accélérateurs linéaires classiques, Gevaert a montré que la distribution de la dose diffère entre le Novalis et le GK : au Novalis, la dose est répartie

de façon plus homogène dans la MAV, au prix d'une conformation légèrement moins bonne selon la forme de la cible et d'un gradient de dose moins important (15). Nos résultats suggèrent que ces différences de distribution de dose ont une influence sur l'issue du traitement : en effet, outre le V12, l'indice d'homogénéité ressortait comme le seul indice de distribution de dose à la fois fortement lié aux réactions parenchymateuses, à l'épilepsie et à la survenue d'événement indésirable. L'impact de l'homogénéité de dose sur la toxicité du traitement est encore peu étudié en radiochirurgie. Dans l'étude de Hayhurst confrontant différents indices de qualité dosimétriques aux effets indésirables pour le traitement par radiochirurgie de schwannomes vestibulaires, l'homogénéité de dose n'était pas un facteur significatif (44). Néanmoins la transposition aux MAV paraît non applicable : la topographie extra-axiale des schwannomes vestibulaires fait que les toxicités impliquent plus les 5^{ème} et 7^{ème} paires crâniennes que le parenchyme cérébral sain, et les doses utilisées sont beaucoup plus faibles. Le fort lien retrouvé entre l'indice d'homogénéité et les réactions parenchymateuses dans notre étude ($p=0.001$), ainsi qu'avec la survenue d'épilepsie ($p=0.003$), met en évidence la nécessité d'investigations en ce sens.

L'indice de conformation était également lié aux réactions parenchymateuses dans une moindre mesure ($p=0.051$). L'indice de conformation est logiquement lié au volume de parenchyme sain irradié, notamment le V12, et son implication dans la toxicité du traitement est de conception aisée (5). Dans cette logique, Levegrun a montré que la dose reçue par 12 ou 20 cc de parenchyme sain était largement corrélée aux œdèmes cérébraux après radiochirurgie par accélérateur linéaire (43). L'archthérapie dynamique permet une bonne conformation aux cibles de forme sphérique, soit la majorité des MAV, mais ne permet pas une aussi bonne conformation que les techniques multi-isocentriques pour les volumes complexes. Avec le Novalis, la question d'un traitement en RCMI pour les MAV de forme complexe mérite d'être posée (15).

De même, le volume de parenchyme sain irradié montre ici un fort impact sur la survenue d'événement indésirable clinique ($p=0.002$ pour le V12 et $p=0.01$ pour le V20) ou de réaction

parenchymateuse radiologique ($p= 0.015$ pour le V12 et $p=0.026$ pour le V20). Lorsque la MAV est volumineuse, le volume de parenchyme sain irradié est plus important. Dans notre étude, 2 MAV volumineuses ont été divisées en 2 isocentres, traités en une seule fraction. L'oblitération complète a été obtenue pour un seul des deux patients, le second patient ayant dû bénéficier d'une nouvelle radiochirurgie. Pour ces MAV volumineuses, un traitement en 2 temps de type volume-staged (division en 2 isocentres traités à dose pleine à 6 mois d'intervalle), plutôt que les techniques hypofractionnées qui ont un très faible taux d'occlusion (45, 46), paraît prometteur. Aoyama, Kano et Chang proposent une stratégie « dose-staged » avec un hypofractionnement à dose élevée par fraction pour un index thérapeutique optimal (47–49). La méta-analyse de Moosa montrerait un avantage en terme d'efficacité pour la technique volume-staged et une toxicité identique pour les 2 stratégies (50). Le cyberknife paraît également intéressant dans cette indication avec une bonne conformation à la cible (51). La modulation d'intensité ne semble pas apporter d'avantage dosimétrique (52).

V. CONCLUSION

Cette étude montre que la pratique de la radiochirurgie par le Novalis, dans notre centre, dans le cadre de la prise en charge pluridisciplinaire des MAV, est associée à des résultats comparables aux données publiées en termes d'efficacité et de toxicité. Le mode de révélation non hémorragique de la MAV et la localisation profonde sont plus à risque de toxicité, notamment d'épilepsie. D'un point de vue dosimétrique, une dose prescrite supérieure à 22 Gy est plus efficace, et un volume irradié important ainsi qu'un indice d'homogénéité bas sont plus à risque d'œdème cérébral et de toxicité à distance. L'épilepsie, de survenue fréquente après radiochirurgie, est une complication à surveiller plus spécifiquement.

La radiochirurgie des MAV de plus de 3 cm de diamètre reste un enjeu thérapeutique. La technique sans cadre invasif (dite « frameless »), permet désormais de fractionner l'irradiation pour ces MAV. Le fractionnement de type volume-staged de la MAV, en 2 ou 3 isocentres traités à quelques mois d'intervalle, est une alternative prometteuse à évaluer plus précisément.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A, *et al.* Demographic, Morphological, and Clinical Characteristics of 1289 Patients With Brain Arteriovenous Malformation. *Stroke*. 2000;31:1307–1310.
2. Choi JH, Mohr JP. Brain arteriovenous malformations in adults. *Lancet Neurol*. 2005;4:299–308.
3. Fleetwood IG, Steinberg GK. Arteriovenous malformations. *Lancet Lond. Engl*. 2002;359:863–873.
4. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, *et al.* Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 2006;66:1350–1355.
5. Albert P, Salgado H, Polaina M, *et al.* A study on the venous drainage of 150 cerebral arteriovenous malformations as related to haemorrhagic risks and size of the lesion. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1990;103:30–34.
6. Turjman F, Massoud TF, Viñuela F, *et al.* Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. *Neurosurgery*. 1995;37:856–860; discussion 860–862.
7. 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;146:1–7; discussion 7.
8. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J. Neurosurg*. 1986;65:476–483.
9. Gobin YP, Laurent A, Merienne L, *et al.* Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J. Neurosurg*. 1996;85:19–28.
10. Latorzeff I, Schlienger M, Sabatier J, *et al.* [Radiosurgery for brain arteriovenous malformations]. *Cancer Radiothérapie J. Société Fr. Radiothérapie Oncol*. 2012;16 Suppl:S46–56.
11. Friedman WA. Stereotactic Radiosurgery of Intracranial Arteriovenous Malformations. *Neurosurg. Clin. N. Am*. 2013;24:561–574.
12. Yamamoto Y, Coffey RJ, Nichols DA, *et al.* Interim report on the radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Collections*. 2009;15:832–837.
13. Karlsson B, Lax I, Söderman M. Risk for hemorrhage during the 2-year latency period following gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int. J. Radiat. Oncol*. 2001;49:1045–1051.
14. Delpon G, Porcheron D, Thillays F, *et al.* [Medical devices needed for stereotactic radiosurgery and intracranial stereotactic radiotherapy]. *Cancer Radiothérapie J. Société Fr. Radiothérapie Oncol*. 2012;16 Suppl:S26–29.
15. Gevaert T, Levivier M, Lacornerie T, *et al.* Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations and acoustic neuromas. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol*. 2013;106:192–197.

16. Pollock BE, Flickinger JC. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 2002;96:79–85.
17. Pollock BE, Flickinger JC. Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading system. *Neurosurgery.* 2008;63:239–243; discussion 243.
18. Nataf F, Ghossoub M, Missir O, *et al.* Réactions parenchymateuses après radiochirurgie des malformations artérioveineuses cérébrales. *Datareviews00283770004702-3355.* 2008.
19. Pedroso AG, De Salles AAF, Tajik K, *et al.* Novalis Shaped Beam Radiosurgery of arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 2004;101 Suppl 3:425–434.
20. Sun DQ, Carson KA, Raza SM, *et al.* The radiosurgical treatment of arteriovenous malformations: obliteration, morbidities, and performance status. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;80:354–361.
21. Skjøth-Rasmussen J, Roed H, Ohlhues L, *et al.* Complications following linear accelerator based stereotactic radiation for cerebral arteriovenous malformations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;77:542–547.
22. Schlienger M, Atlan D, Lefkopoulos D, *et al.* Linac radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: results in 169 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;46:1135–1142.
23. Fokas E, Henzel M, Wittig A, *et al.* Stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: long-term follow-up in 164 patients of a single institution. *J. Neurol.* 2013;260:2156–2162.
24. Starke RM, Yen C-P, Ding D, *et al.* A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients. *J. Neurosurg.* 2013;119:981–987.
25. Paúl L, Casasco A, Kusak ME, *et al.* Results for a Series of 697 Arteriovenous Malformations Treated by Gamma Knife: Influence of Angiographic Features on the Obliteration Rate. *Neurosurgery.* 2014;75:568–583.
26. Koltz MT, Polifka AJ, Saltos A, *et al.* Long-term outcome of Gamma Knife stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations graded by the Spetzler-Martin classification. *J. Neurosurg.* 2013;118:74–83.
27. Douglas JG, Goodkin R. Treatment of arteriovenous malformations using Gamma Knife surgery: the experience at the University of Washington from 2000 to 2005. *J. Neurosurg.* 2008;109 Suppl:51–56.
28. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, *et al.* An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2002;63:347–354.
29. Blanchard N, Bernier V, Anxionnat R, *et al.* [Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: a prescription algorithm]. *Cancer Radiothérapie J. Société Fr. Radiothérapie Oncol.* 2009;13:1–10.
30. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, *et al.* Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 3: outcome predictors and risks after repeat radiosurgery. *J. Neurosurg.* 2012;116:21–32.

31. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, *et al.* Stereotactic radiosurgery after embolization for arteriovenous malformations. *Prog. Neurol. Surg.* 2013;27:89–96.
32. Xu F, Zhong J, Ray A, *et al.* Stereotactic radiosurgery with and without embolization for intracranial arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg. Focus.* 2014;37:E16.
33. Ding D, Yen C-P, Starke RM, *et al.* Radiosurgery for ruptured intracranial arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 2014;121:470–481.
34. Bir SC, Ambekar S, Maiti TK, *et al.* Clinical outcome and complications of gamma knife radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* 2015;22:1117–1122.
35. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, *et al.* A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;44:67–74.
36. Hoh BL, Chapman PH, Loeffler JS, *et al.* Results of multimodality treatment for 141 patients with brain arteriovenous malformations and seizures: factors associated with seizure incidence and seizure outcomes. *Neurosurgery.* 2002;51:303–309; discussion 309–311.
37. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, *et al.* Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet Lond. Engl.* 2014;383:614–621.
38. Halim AX, Johnston SC, Singh V, *et al.* Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. *Stroke.* 2004;35:1697–702.
39. Wang JY, Yang W, Ye X, *et al.* Impact on Seizure Control of Surgical Resection or Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations: *Neurosurgery.* 2013;73:648–656.
40. Baranoski JF, Grant RA, Hirsch LJ, *et al.* Seizure control for intracranial arteriovenous malformations is directly related to treatment modality: a meta-analysis. *J. Neurointerventional Surg.* 2014;6:684–690.
41. Schlienger M, Nataf F, Lefkopoulos D, *et al.* Repeat linear accelerator radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;56:529–536.
42. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, *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;46:1143–1148.
43. Levegrün S, Hof H, Essig M, *et al.* Radiation-induced changes of brain tissue after radiosurgery in patients with arteriovenous malformations: correlation with dose distribution parameters. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;59:796–808.
44. Hayhurst C, Monsalves E, van Prooijen M, *et al.* Pretreatment predictors of adverse radiation effects after radiosurgery for arteriovenous malformation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;82:803–808.
45. Karlsson B, Lindqvist M, Blomgren H, *et al.* Long-term results after fractionated radiation therapy for large brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2005;57:42–49; discussion 42–49.

46. Zabel-du Bois A, Milker-Zabel S, Huber P, *et al.* Linac-based radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of large cerebral arteriovenous malformations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;64:1049–1054.
47. Aoyama H, Shirato H, Nishioka T, *et al.* Treatment outcome of single or hypofractionated single-isocentric stereotactic irradiation (STI) using a linear accelerator for intracranial arteriovenous malformation. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2001;59:323–328.
48. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, *et al.* Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 6: multistaged volumetric management of large arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 2012;116:54–65.
49. Chang T-C, Shirato H, Aoyama H, *et al.* Stereotactic irradiation for intracranial arteriovenous malformation using stereotactic radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;60:861–870.
50. Moosa S, Chen C-J, Ding D, *et al.* Volume-staged versus dose-staged radiosurgery outcomes for large intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurg. Focus.* 2014;37:E18.
51. Blamek S, Grządziel A, Miszczyk L. Robotic radiosurgery versus micro-multileaf collimator: a dosimetric comparison for large or critically located arteriovenous malformations. *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* 2013;8:205.
52. Krause S, Beck S, Schramm O, *et al.* Tomotherapy radiosurgery for arteriovenous malformations--current possibilities and future options with helical tomotherapy dynamic jaws? *Technol. Cancer Res. Treat.* 2013;12:421–428.

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

RADIOCHIRURGIE DES MALFORMATIONS ARTERIOVEINEUSES AU NOVALIS: SERIE RETROSPECTIVE DE 90 PATIENTS

RESUME

Les données cliniques et radiologiques de 90 patients traités à Nantes par radiochirurgie pour une malformation artérioveineuse intracrânienne (MAV) au Novalis ont été analysées.

L'oblitération a été obtenue chez 67% des patients avec un délai moyen de 30 mois. La dose délivrée était prédictive de l'oblitération. Sept patients ont été victimes d'hémorragie cérébrale malgré le traitement et 25 patients ont été concernés par des événements indésirables de type épilepsie, céphalées, hémianopsie, AVC ischémique, déficit moteur. Le mode de révélation par épilepsie ou céphalées, les volumes irradiés, le grade de Spetzler-Martin, l'âge jeune et la taille ≥ 3 cm étaient prédictifs d'événement indésirable. L'épilepsie révélatrice, la radiochirurgie antérieure, les volumes irradiés, l'indice d'homogénéité, la localisation profonde et le grade de Spetzler- Martin étaient prédictifs de radionécrose.

Ces résultats sont comparables aux données publiées. Le fractionnement de la radiochirurgie des MAV volumineuses serait une possibilité pour minimiser les volumes de tissu sain irradié et la toxicité.

MOTS-CLES

MALFORMATION ARTERIOVEINEUSE
RADIOCHIRURGIE
ACCELERATEUR LINEAIRE
TOXICITE
RADIONECROSE