



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Efficacité et morbi-mortalité de la radio-chirurgie dans le traitement
des MAVs cérébrales non rompues ≤ 5 cc éligibles selon ARUBA :
étude d'une cohorte de 249 patients**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 1er Mars 2019

Par Monsieur Jean-Francois HAK

Né le 2 mai 1988 à Kuala-Lumpur (MALAISIE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur GIRARD Nadine

Président

Monsieur le Professeur REGIS Jean

Directeur

Monsieur le Professeur BARTOLI Jean-Michel

Assesseur

Monsieur le Docteur BRUNEL Hervé

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Aux membres du jury

À la Présidente de jury, Madame le Professeur Nadine Girard,

Vous me faites l'honneur et la joie de présider ce jury de thèse.

À vos côtés, j'ai découvert le domaine passionnant de la neuroradiologie. Vous m'avez accompagné avec disponibilité et écoute tout en distillant de précieux conseils à chaque étape. Je suis également fier d'avoir pu bénéficier de votre enseignement et de vos compétences.

Veillez trouver ici le témoignage de ma plus haute estime, de ma sincère considération et d'une profonde reconnaissance pour la confiance que vous témoignez à mon égard en acceptant que je rejoigne votre service.

Au directeur de thèse, Monsieur le Professeur Jean Regis,

Vous me faites l'honneur et le privilège de diriger cette thèse.

Je suis fier d'avoir pu travailler à vos côtés et d'avoir pu profiter de votre expérience du Gamma-Knife internationalement reconnue. Votre gentillesse et votre disponibilité m'ont idéalement accompagné dans la découverte de ce traitement révolutionnaire peu connu des internes de radiologie.

Je vous prie de trouver en ces mots l'expression de toute ma reconnaissance et mon respect profond.

À Monsieur le Professeur Jean-Michel Bartoli

Vous me faites l'honneur et la joie de siéger parmi ce jury de thèse et vous remercie d'être présent ce jour pour juger mon travail.

Votre dynamisme légendaire bien connu de tous est un exemple pour moi, allant de l'activité du scanner des Urgences avec les internes (où vous répondiez même à ce fameux téléphone tant redouté de tous) jusqu'à votre implication dans la formation des internes au sein du Collège des Enseignants, en passant par vos enseignements en salle d'angiographie.

Toujours à l'écoute de votre équipe, vous m'avez accompagné tout au long de mon parcours avec bienveillance et disponibilité.

Je suis heureux d'avoir pu bénéficier de vos conseils avisés qui ont souvent guidé mes choix professionnels.

Soyez assuré de mon éternelle reconnaissance et de tout mon respect.

À Monsieur le Docteur Hervé Brunel

Merci de me faire l'honneur et l'immense plaisir de siéger dans ce jury.

Ton aisance mais aussi la patience et la pédagogie dont tu fais preuve en salle d'angiographie ont suscité mon admiration. Ces qualités ont su sans surprise séduire et attirer d'autres internes qui n'ont de cesse de vanter tes compétences.

En plus d'être un mentor, tu as su te rendre disponible et rester à l'écoute dans les moments de doute tout en me conseillant de façon toujours avisée.

Je suis fier de pouvoir rejoindre ton équipe.

Sois assuré de toute ma reconnaissance et de ma plus haute estime.

À tous mes maîtres (par ordre chronologique) :

À Monsieur le Professeur Michel Panuel, pour vos enseignements toujours enrichissants, votre goût de la sémiologie et votre sens de l'humour. Soyez assuré de ma haute estime.

À Madame le Professeur Kathia Chaumoitre, pour avoir encadré mes premiers pas en radiologie. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Charles Arteaga, vous avez éveillé en moi l'intérêt de la neuroradiologie. Soyez assuré de ma réelle admiration.

À Monsieur le Professeur Philippe Petit, pour votre passion de la radiopédiatrie et pour mon premier travail scientifique. Soyez assuré de mon authentique estime.

À Monsieur le Professeur Guillaume Gorincour, pour ta bonne humeur constante et ton optimisme sans faille qui restent une véritable source d'inspiration. Ta disponibilité et ta bienveillance sont une chance et un exemple pour les internes. Sois assuré de ma réelle admiration.

À Monsieur le Professeur Jean-Yves Gaubert, pour ton expertise reconnue de tous, ton accessibilité et ta bonne humeur. Sois assuré de mon authentique estime.

À Monsieur le Professeur Alexis Jacquier, pour tes qualités en radiologie interventionnelle et en imagerie cardio-vasculaire, ta disponibilité et ton sens de l'humour. Sois assuré de mon authentique estime.

À Monsieur le Professeur Vincent Vidal, pour tes qualités de chercheur, tes idées novatrices, ton expérience en radiologie interventionnelle. Merci de m'avoir offert l'opportunité de travailler au LiiE (CERIMED) et de m'avoir offert l'opportunité de participer à ces projets stimulants et fédérateurs. Sois assuré de ma réelle admiration.

À Monsieur le Professeur Christophe Chagnaud, pour votre bienveillance et vos qualités de fin diagnosticien. Soyez assuré de mon authentique estime.

À Monsieur le Professeur Arthur Varoquaux, pour tes connaissances ORL, tes qualités de chercheur mais aussi ta bonne humeur et ta disponibilité pour les internes. Sois assuré de ma réelle admiration.

À Monsieur le Professeur Guy Moulin, pour vos qualités de radiologue et pour votre bienveillance. Soyez assuré de ma haute estime.

Aux services où j'ai eu l'honneur d'être l'interne (par ordre chronologique) :

Au service de Médecine Nucléaire de la Timone, pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas dans l'imagerie médicale.

Au service de radiologie de l'hôpital Nord, pour m'avoir initié à la radiologie diagnostique et interventionnelle dans une ambiance familiale. Un remerciement à mes chefs : Caroline P, Stéphanie C, Florence F, Jérôme S et David C.

Au service de radiologie de l'HIA Sainte Anne, pour votre polyvalence et vos compétences dans la prise en charge du patient. Un remerciement tout particulier à mes chefs : Delphine C, Trevor LF, Antoine R et Jean-Brice V.

Au service de radiologie pédiatrique et prénatale de la Timone, pour m'avoir fait découvrir l'univers passionnant de la radiopédiatrie. Un remerciement à mes chefs : Brigitte B, Audrey A, Catherine D, Nathalie C, et Harmonie P.

Au service de radiologie de L'IPC, pour cette belle formation en radiologie interventionnelle proche du patient. Un remerciement à mes chefs : Anthony S, Gilles P, Nassima D et Serge B.

Au service de radiologie de l'HIA Laveran, pour votre pédagogie et votre rigueur professionnel au service du patient. Un remerciement à mes chefs : Yann G, Florian D, Nicolas C, Charline G et Céline B.

Au service de radiologie de la Conception, pour la passion de la sémiologie fine et pour la pédagogie dans l'enseignement de l'ORL et de la recherche clinique. Un remerciement à mes chefs : Rémi F, Eva B, Ugo S, Ana C et Samia A.

Un remerciement particulier aux services de radiologie adulte de la Timone :

- **Au service de radiologie adulte de la Timone**, pour avoir confirmé en moi le goût de la radiologie interventionnelle et pour m'avoir offert l'opportunité de travailler auprès de référents nationaux pour chaque spécialité d'organe. Un remerciement à mes chefs : Guillaume L, Aurélie D, Jean I, Karim R, Pierre-Antoine B et Claire F.
- **Au service de neuroradiologie de la Timone**, pour m'avoir initié et avoir confirmé en moi l'envie de faire de la neuroradiologie diagnostique et interventionnelle. Un remerciement à mes chefs : Pierre L, Philippe DL et Anthony R.

Je suis fier de pouvoir rejoindre votre équipe dans un futur proche.

À l'ensemble des manipulateurs que j'ai rencontré en stage, en garde, en salle d'angiographie, ou encore au Gamma-Knife.

Petite mention spéciale pour les trois compères de la radiologie interventionnelle du BMT : François, Jean-Ed' et Renaud, l'équipe du BRIO de l'IPC et les fou-fou des HIA Sainte-Anne et Laveran.

À Anne-Charlotte et le courage qu'il faut pour ton parcours.

À Giorgio S, sans qui ce travail n'aurait pas été possible. À ta disponibilité, ta gentillesse, ton optimisme et ton oreille attentive dans les moments de doute.

À Anthony R, ce chef atypique (dans le bon sens du terme) qui est devenu un ami, dont les compétences en neuroradiologie sont un exemple. Merci pour ta disponibilité au travail mais aussi en dehors.

A l'ensemble des internes/jeunes chefs de l'AMIR : à **Jean I** et à son calme légendaire, à **Karim R** et tous les moments conviviaux passés ensemble au BMT , à **Benjamin C** et à ces gardes où on pleurait de rire, à **PAB** et à l'anecdote du Tonus parisien, à **Claire F**, à **Thomas B**, à **Farouk T** et à cette soirée péniche ^^, au trio fou : **Julien V**, **Gilles B** et **JB³**, à **Elsa C**, à **Eva B**, la pro' des cathétérismes tubaires, à **Béa D** et la fierté que je ressens encore quand on m'appelle Béo, à **Alexia D** et à sa référence incroyable qui a parfaitement su accueillir cette promotion 2013 venant pour la plupart de très loin, mais aussi à tous tes projets, à **Nassima D** et à ta pédagogie, ta patience et ta bonne humeur, à **Melinda K**, **Marie B**, **Sarah P** et **Elo S** et à ce choix de Neuro bien bien sympa, à **Anaïs G** et à son statut de « colonel Grob », à **Estelle P** et à ces soirées parisiennes mémorables mais aussi à votre future bonheur à 3, à **Samia A** et **Aurélié M** et à cet internat de Sainte, à **Laure M** et son petit coup de pouce notarial ^^, à **Seb M**, à **Paul K**, à **Florence F** et **Marie L** et à ce choix estival en pédiatrie, aux radiologues santards trop cools **Pierre-Yves I**, **Mathieu G** et **Cécile D**, à **Rémi P** et à ta folie constante, à **Christopher P**, **Geoffrey R**, **Capucine S** et **Firdaouss M** et à votre premier choix mémorable en neuroradio, et à **tous les nouveaux arrivants de l'AMIR** avec qui je n'ai pas encore vraiment eu l'occasion de travailler.

Petite mention spéciale :

- À mon choix actuel de la Conception 100% testostéroné : le Professeur **Testud**, le Général haut gradé **Chevance**, et le duo **Castelli-Dassa**, le tout chapeauté par un quatuor à 50% ibérique **Rami Fernandez**, **Ana Carbadjeeeiira**, **Samia A** et **Eva B**. Merci **Arthur V** pour tout ce que tu fais pour les internes.

- Aux compères du DIU de neuroradio : **Gilles B**, **Xavier C** et **Basile P**, à ses affaires oubliées dans le train, aux sessions coiffeurs, à ces soirées inoubliables, aux voyages dans le wagon-bar...à Gladines...bref, à tous ces moments de complicité, de neuroradiologie et de partage.

- À la communauté des Glisseurs et à toutes ces conversations qui je l'espère ne sont pas prêtes de s'arrêter : aux Tri'colors : **Axel B**, **Charlotte S** et **Lisa C**, à **Julian T**, **François P**, **Robin N**, **François A**, et à la team Ramo...-Kite : **Camille T**, **Clémentine S**, **Justine M**, **Chloé D**.

- À **Paul H**, **Rémi F**, **Quentin-Abdu-Salamèche**, **Valentin L**, **Joachim B** et **Basile P**, les « premiers », les 7 mercenaires, Les 7 samourais, les pauses fléchettes, la vidéo de fin de choix et à tous ces fous-rires.

- À mes fratanés de la promo 2013, à tous ces moments de partage et de complicité...à notre amitié... :

À Alexandre A : à ton humour qui fait l'unanimité, à tes talents de surfeur quasi-autodidacte, à cette session magique de surf au Maroc, aux gazelles, aux goûters sur le rooftop d'un village marocain, à ce petit voyage avec nos Laura's au Brésil, à tes cris d'animaux dans l'open space, à ces petits moments toujours agréables avec toi.

À Pierre G : mon Pierrot, mon confident, toujours prêt à rendre service, toujours là dans les moments de doute, mais aussi toujours là pour refaire le monde (avec ou sans vins ^^) ou encore pour chauffer le dancefloor jusqu'au bout de la nuit sans quitter son manteau. Je n'aurai pas pu espérer meilleur co-master mais aussi co-interne d'angio (BMT et IPC), mais surtout meilleur ami que toi.

Aux autres internes/amis que j'ai eu la chance de rencontrer pendant cet internat marseillais: à **Laura M** et tous ses moments de folies, de dilemme cornélien autour d'une carte de restaurant, et à tous ces Blockbusters !!, à **Célia P** « l'écolo » du groupe, pour sa franchise (celle qu'on a choisi pour l'appartement !!) et à son amour pour mon Gachon, et **Basile K, Kevin J, Grégoire B** et aux autres membres du **JENI** et aux projets actuels et à venir, **Mathias** et **Cécile** qui savent que je suis le meilleur surfeur du groupe, **Nasta** et **Mahmoud**, à votre vie marseillaise et à votre petit bout, à **Marine B** et sa motivation sans faille pour la fête, **Antoine P** et **Ludi K** pour nos apéros Sainte-Anne, **Marie C**, à sa folie et à ses paillettes, **Pauline** et **Romain**, **Loïc B** et sa douce folie, **Émile** et sa sagesse Togolaise, **Charlie** et **Alex**, les gars du M2 (Raphaël, Martin, Morgane), aux membres du SAIHM (**Olivier**, **Malika**, **Pierre-Antoine**, **Anastasia**, **Théo**, **Florence**, **Charlotte**, **Alizé**).

Aux membres du CERIMED : à cette année-recherche mémorable grâce à une équipe incroyable, à **Sensei Mylène S**, à **Laure B**, à **Sam**, à **Philippe G**, à **Monsieur Benjamin G**,

Petites mentions spéciales à ces moments de fous-rires, de chant à tue-tête dans la salle d'angio, de chirurgie ou encore dans le bureau de Popo, à ces moments d'amitié :

- **A Sophie C :** Merci pour ton amitié mais aussi pour ce que tu as apporté dans ma formation et pour tous tes précieux conseils avisés. Sans toi ce travail n'aurait pas pu être possible.
- **A Pauline B :** à ton amitié, à ta bonne humeur constante, à toute ton aide et ton expertise pendant cette année recherche et même après, à toutes tes compétences qui font l'unanimité.

Aux copains lyonnais (par ordre alphabétique) : César P, Hugo C, Manon M, Marion L, Marin H, Nicolas PC, Simon V... Parce que vous avoir rencontré a été une chance incroyable, parce que j'ai grandi avec vous et que quelque part vous avez un peu façonné l'homme que je suis aujourd'hui. Entre les manteaux en fourrure, les Tacos lyonnais, les nocturnes et les weekends au Cha', Larbi, le Père Haury ou encore le Père Deverre, les apéros improvisés, les « pauses » cafés, les KFC avec le colonel Sanders, les sessions de Poppy, les fausses sessions de surf à Hossegor avec Monoï, les courses en Tuk-Tuk à Bangkok ou encore à Phnom-Penh, les noix de Pécan, les jets dans la gueule, le Heart of Darkness, le Clit Pub Club, les suricates, aux chiens sur la plage de Koh Phangan, à Shrek, au fado de Lisbonne et à l'ascension du Machu Picchu, la coupelle, les oasis dans les buissons, « Hugo est resté bloqué », au 305 rue Garibaldi et sa terrasse, à Montchavin (**à JP et AL**), les soirées piercing, les soirées couvre-chefs, et surtout toutes ces soirées entre amis où on refait le monde. Parce que vous avez toujours été là, surtout dans les moments difficiles. Et aussi à tous ces moments de simplicité et de complicité que l'on continuera à partager.

Aux Viaux : Je me suis vite senti à l'aise dans votre famille. Entre les conseils avisés et maternels d'Anne-Marie, le regard vif de Marcel aiguisé par une expérience du monde dont peu de gens peuvent se vanter, et voir « grandir » et s'épanouir Marie, en passant par les repas en famille à la Ciotat, la garçonnière du XVIème, le Noël sur une île paradisiaque Thaïlandaise, les sessions de ski en Autriche, les petits restaurants de Slovaquie et pour tous les autres moments que l'on partagera.

À Papet : qui a accompagné mes premiers pas provençaux.

À ma Famille :

À mes parents : Parce que vous êtes de véritables modèles. Parce que vous n'avez pas à rougir de votre parcours si exemplaire. Parce que vous m'avez appris tant de chose. Parce vous êtes des modèles de générosité et de sagesse. Parce que vous m'avez inculqué le goût de l'effort. Pour votre amour inconditionnel. Parce que vous me pardonnez tout. Je suis infiniment fier de vous.

À mon grand frère : Bang Kdeut. Je suis tellement fier de toi et de l'homme que tu es devenu. Parce qu'en plus d'avoir toujours su nous conseiller, nous guider, nous consoler, même à l'autre bout du monde tu restes toujours présent. Tu es le grand frère idéal et un véritable modèle de sagesse. À Chamnan et à « Nonor » qui ont beaucoup de chance de t'avoir avec eux.

À ma petite sœur : Mi Ketouk. Je suis si fier de toi. Petit bout de femme optimiste et courageuse, mais aussi modèle d'épanouissement personnel et professionnel. Tu as toujours fini ce que tu entreprenais...et quels projets ! Tu es un modèle pour moi. À Alex' qui est venu rejoindre notre famille et qui a beaucoup de chance de t'avoir.

À ma famille aux États-Unis, en Australie et au Cambodge.

À Laura V :

À la femme de ma vie. À notre vie marseillaise. Je n'aurai pas pu imaginer meilleure partenaire. À ta patience exemplaire, à ta gentillesse de tous les jours, à ton optimisme sans faille, à ton humour digne d'une 'Marcel junior', à ton épanouissement contagieux, mais surtout à ton amour. Parce que tu acceptes mes choix et que tu me supportes dans tous les projets. À notre futur.

Efficacité et morbi-mortalité de la radio-chirurgie dans le traitement des MAV cérébrales non rompues ≤ 5 cc éligibles selon ARUBA: étude une cohorte de 249 patients

RESUME

OBJECTIF : Selon ARUBA, le traitement conservateur des malformations artérioveineuses cérébrales (MAV) non rompues serait supérieur à tout type d'intervention. Notre objectif est d'évaluer l'efficacité et les effets secondaires de la radiochirurgie stéréotaxique (RCS) chez les patients porteurs de MAV répondant aux critères d'inclusion selon ARUBA.

MATERIELS ET METHODES : Nous avons évalué la morbi-mortalité à moyen terme des MAV cérébrales naïves non rompues avec un volume ≤ 5 cc et éligibles selon l'étude ARUBA après traitement par Gamma-Knife (GKRS) et avec un suivi minimum de 3 ans.

RESULTATS :

De 1992 à 2014, 249 patients répondaient à nos critères d'inclusion. L'âge médian était de 36 ans (18-78). Le volume médian du nidus traité était de 1,3 cm³ (0,4-5) et 63% des MAV étaient situés dans des zones éloquentes (n=157). Pour la plupart des MAV, le RBAS était entre 1-1,8 (76%) (n=190), le grade de Spetzler-Martin entre II-III (73%) (n=180), le VBAS était évalué ≤ 1 point pour 75% des patients (n=187).

Le taux global d'oblitération des MAV était de 77,1% après au moins 3 GKRS. Après 1 GKRS, le taux d'oblitération était de 67% et 73,5% après 2 GKRS. La dose moyenne à la marge était de 24 Gy (15-25) et le suivi moyen de 45,04 mois (36-205,28). Le taux de saignement jusqu'au dernier suivi était de 3.2% (n=8) correspondant à un taux annuel de 1.03%. Le taux de changements induits par les radiations (CIR) symptomatiques permanents était de 2% (n=5), parmi lesquels 4 patients ont présenté une majoration de la manifestation épileptique initiale et 1 patient a présenté une apparition de déficit neurologique (2.1%). Aucun patient ne présentait de radionécrose ni de kyste radio-induit lors du dernier suivi.

CONCLUSION :

Nos résultats ne confirment pas les conclusions d'ARUBA. L'association du taux très faible de toxicité post-GKRS associé au taux d'occlusion élevé orienterait en faveur d'une stratégie initiale par GKRS pour les petites MAV non rompues.

ABBREVIATION

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de confiance (95%)

MAV : Malformation artérioveineuse

FAVd : Fistule artério-veineuse durale

MAVG : Malformation anévrysmale de la veine de Galien

AVD : Anomalie veineuse de développement

RCS : Radiochirurgie stéréotaxique

GKRS : Radiochirurgie Gamma Knife

EVOH : Éthylène Vinyl Alcool

CIR : Changement induit par les radiations

SM : Spetzler-Martin

RBAS : Radiosurgery Brain AVM score

VBAS : Virginia Brain AVM scale

TDM : Tomodensitométrie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

DSA : Digital subtraction arteriography

PACS : Picture Archiving and Communication System

Gy : Gray

Cm³ : centimètre cube

Mm : millimètre

**Efficacité et morbi-mortalité de la radio-chirurgie dans le traitement des MAV
cérébrales non rompues \leq 5 cc éligibles selon ARUBA:**

étude une cohorte de 249 patients	1
RESUME	1
ABBREVIATION	3
MANUSCRIPT	6
I. MALFORMATION ARTERIO-VEINEUSE	6
1. Historique et caractéristiques	6
2. Étiologie supposée	7
A. Une maladie dynamique ?	7
B. Forme familiale	8
3. Épidémiologie	8
A. Prévalence	8
B. Incidence.....	9
4. Caractéristiques des patients	9
5. Mode de présentation.....	9
A. Hémorragie et morbi-mortalité	9
B. Épilepsie	10
C. Céphalées.....	10
D. Déficit neurologique	11
E. Asymptomatique	11
6. Classification	11
A. Score prédictif chirurgical.....	11
B. Score prédictif radiochirurgical.....	14
C. Score prédictif radiologique	15
7. Facteurs de risque de rupture d'une MAV.....	15
II. TRAITEMENT PAR GAMMA-KNIFE	17
1. Bref historique	17
2. Principes physiques	18
3. Bilan radiographique et cadre stéréotaxique.....	19
4. Prescription de dose.....	20
5. Effet du Gamma-Knife sur les MAV	20
6. Complications du Gamma-Knife.....	21
A. Aigues	21
B. Tardive	22
i. Nécrose Cérébrale.....	22
ii. Changements induits par les radiations (CIR) vues à l'imagerie	22
iii. Tumeurs radio-induites	22
iv. Kyste.....	23

v. Récidive de la MAV	23
III. CIRCUIT MARSEILLAIS D'UN TRAITEMENT PAR GAMMA-KNIFE.....	24
IV. INTRODUCTION.....	24
1. Contexte et problématique soulevée par la prise en charge.....	24
2. Traitement endovasculaire.....	26
3. Traitement chirurgical.....	27
4. Traitement des MAV non rompues.....	29
V. OBJECTIF	31
BIBLIOGRAPHIE	32
ARTICLE EN FRANCAIS.....	48
ARTICLE EN ANGLAIS	62
FIGURES ET TABLEAUX.....	78

MANUSCRIPT

I. MALFORMATION ARTERIO-VEINEUSE

1. Historique et caractéristiques

Les malformations artério-veineuses cérébrales (MAV) ont initialement été décrites en Égypte antique en 1500 avant Jésus-Christ (1)(2). Pour sa part, Virchow décrit en 1863 l'« *angioma racemosum arteriale* ». Puis en 1895 Steinhilber les a rapportées sous le terme de « *varix aneurysmaticus* » et Isenschmitt en 1912 parle de « *pankenaneurysma* » (3).

C'est en 1928 que Cushing et Baily ont permis de différencier les MAV des autres malformations vasculaires intra-crâniennes (4), à savoir les fistules artério-veineuses dures (FAVd), les malformations anévrysmales de la veine de Galien (MAVG), les anomalies veineuses de développement (AVD), les cavernomes, les sinus pericranii et les télangiectasies.

Les MAV consistent en une anastomose vasculaire anormale à type de réseau de vaisseau dysplasique appelé nidus, entre les artères piales (et/ou dures) et les veines du cerveau réalisant alors un court-circuit à haute pression dans la malformation et dans les veines de drainage (5). Ce nidus est constitué de fistule artériolo-veinulaire sans interface capillaire (6) entraînant alors une diminution des résistances d'aval et une artérialisation du système veineux de drainage. Ce circuit anormal circulant à haut débit présente un risque de rupture et donc d'hémorragie cérébrale.

Le nidus présente une localisation piale ou intra-parenchymateuse et est alors constitué de tissu glial et de vaisseau dysplasique, de veines artérialisées à caractère embryonnaire ou encore de vaisseaux ambiguës aux propriétés artérielles et veineuses (7)(8)(9).

Les FAVd sont différentes des MAV par leur absence de nidus et une alimentation par les artères durales exclusivement(10).

2. Étiologie supposée

A. Une maladie dynamique ?

L'origine des MAV a été longuement étudiée, certaines études ont notamment émis des hypothèses concernant un dysfonctionnement de la formation du réseau vasculaire durant le stade embryonnaire (11), le stade fœtal (12) ou encore durant les premiers mois de vie ex-utero (13).

Toutefois, le développement de l'imagerie anté-natale n'a rapporté que très peu de cas de MAV. En effet, moins d'une dizaine de diagnostic anténatal de MAV *in utero* ont été rapportés(13)(14)(15).

Cela laisserait penser que les MAV se développent surtout après la naissance, ou encore que le shunt artériolo-veinulaire pathologique in-utero présente une taille si petite qu'elle serait alors non détectables par les modalités d'imagerie actuelles (16). De plus, des cas de MAV de novo, c'est-à-dire nouvellement apparu (par rapport à un examen d'imagerie cérébrale antérieur sans MAV visualisée) ont été décrits (17). En effet, la sollicitation de plus en plus importante de l'IRM dans la pratique courante et notamment pour l'exploration de symptômes neurologiques aspécifiques (céphalées, vertiges, acouphènes) a permis de mettre en évidence ce phénomène.

Les MAV seraient ainsi des entités dynamiques et non figées (18) avec un véritable potentiel de remodelage expliquant les cas rapportés de croissance spontanée (19)(20)(21) ou de régression spontanée évalué chez 1% des cas environ (22)(23)(24). Cette oblitération favorable serait médiée par un nombre restreint d'afférences artérielles, un nidus de petite taille, une veine de drainage unique et une présentation hémorragique (25)(26).

Hashimoto et al. (27) ont en 2001 évalués que 50% des MAV présentent une progression contre 10% de régression sur un suivi moyen de suivi de 8 ans.

Ainsi, ce processus dynamique pourrait être médié par des facteurs intrinsèques (génétiques) (28) ainsi que par des facteurs extrinsèques (ischémique, infectieux, hémorragique, traumatique)(29).

B. Forme familiale

Les formes familiales de MAV sont très rares et sont majoritairement représentées par les porteurs de la maladie de Rendu-Osler-Weber ou encore appelée Telangiectasie Hémorragique Héréditaire (30). En effet, la MAV comme on l'entend dans la pratique quotidienne, ne concerne que des cas sporadiques (31). Van Beijnum et al. ont en 2014, démontrés l'absence de « risque familial » d'être atteint d'une MAV en étudiant les parentés au premier degré de 682 patients porteur de MAV (32).

Kim (33), Rangel-Castilla (34) et Komiyama (35) ont évoqués une origine génétique des MAV sporadique favorisant un terrain néo-angiogénique. L'hypothèse génétique de *Réponse Lésionnelle* consiste en deux « accidents », à savoir la perte d'un allèle héritable (gène Endogline ENG, gène Récepteur Activine Like-Kinase 1, gène SMAD4) puis la perte d'hétérozygotie qui favoriseraient alors une néo-angiogenèse lors du troisième « accident » (traumatique, infectieux, ischémique...).

3. Épidémiologie

A. Prévalence

D'une part, les MAV représentent une pathologie rare et d'autre part le caractère souvent asymptomatique de la pathologie rendent une estimation de sa prévalence et de son incidence difficiles à estimer (36)(37).

Certains auteurs ont initialement étudié les MAV symptomatiques et ont mis en évidence une prévalence entre 0,06 et 0,5% (38)(39)(40) soit entre 60 et 500 pour 100 000 personnes.

Berman et al. ont en 2000 (37) compilés des données autopsiques, des données de la « *Cooperative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage* »,

ainsi que des bases de données issues d'autres grandes cohortes et ont estimé la prévalence des MAV symptomatiques dans la population générale à 10 pour 100 000 personnes par an (IC95% : 0,57-1,30/100 000 personnes-années) soit 0,01%.

Al-Shahi et al. ont évalué une prévalence des MAV asymptomatiques entre 15 et 18 pour 100 000 personnes (41).

B. Incidence

Stapf et al. ont en 2003 étudiés l'incidence des MAV rompues et non rompues (42). Ils ont eu recours à un programme de surveillance de la population des îles de New York (Manhattan, Staten Island et Long Island). Les 19 principaux hôpitaux de la région ont ainsi étudié 95% des 9 429 541 habitants de la région lors du recensement de 2000. L'étude avait alors prospectivement enregistré de nouveaux cas de MAV dans la population avec une présentation à la fois hémorragique et non hémorragique. Les résultats suggéraient une incidence de 1,34 pour 100 000 et une incidence de rupture hémorragique initiale de 0,51 pour 100 000.

Une cohorte nationale prospective écossaise (43) portant sur une population adulte (> 16 ans) décrivait une incidence de découverte de 1,1 pour 100 000/an.

4. Caractéristiques des patients

Le sex-ratio des porteurs de MAV est de 1 avec un âge moyen lors du diagnostic de 30 ans (44).

5. Mode de présentation

A. Hémorragie et morbi-mortalité

Abecassis et al. ont dans une méta-analyse de 2014 (45) mis en évidence une incidence de MAV variant entre 1,12-1,42 pour 100 000/an avec parmi ceux-ci un taux de première hémorragie variant de 32 à 68% représentant alors un taux annuel de manifestation hémorragique allant de 2,10 à 4,12%.

L'histoire naturelle des MAV doit être prise en considération dans la prise de décision thérapeutique. Entre les différentes modalités thérapeutiques disponibles : surveillance médicale, microchirurgie, embolisation ou radiochirurgie, le taux annuel de saignement associé aux différents facteurs de risque de saignement doit être évalué (drainage veineux exclusivement profond, présence d'une sténose veineuse, présence d'un anévrisme intranidal). Après rupture d'une MAV, le taux de morbidité est estimé entre 30-50% et le taux de mortalité entre 10-20% (46)(47)(48).

B. Épilepsie

Le mode de révélation des MAV par épilepsie (formes généralisées et partielles confondues) a été estimé à une fréquence variant entre 20 et 45% (49)(50). Le risque d'épilepsie à 5 ans chez un patient porteur d'une MAV de découverte fortuite a été estimé à 8% (43).

Une étude prospective italienne sur 10 ans a montré un taux de crise d'épilepsie de 30,7% dans une population de MAV. Les crises d'épilepsies étaient favorisées par une topographie superficielle et par une localisation temporale ou frontale de la MAV (51)(52).

En 2012, Josephson et al. ont démontré sur un suivi de 5 ans, que la prise en charge (interventionnelle ou l'abstention thérapeutique) n'avait aucune répercussion sur la survenue de crise d'épilepsie chez les porteurs de MAV (53).

C. Céphalées

Les céphalées (occasionnelles, migraine atypique et céphalées récurrentes confondues) ne sont pas spécifiques (54)(55) des MAV, toutefois de multiples études se sont évertuées à étudier la fréquence de céphalées révélatrices de MAV. Parmi celles-ci, Hofmeister et al. ont en 2000 observés 14% de céphalées chez 1289 porteurs de MAV (56). D'autres études travaillant sur des bases de données plus ou moins importantes retrouvaient des taux très variables allant de 0,08%(40) à 79%(57).

D. Déficit neurologique

Des déficits neurologiques focaux peuvent également être des signes cliniques révélateurs de MAV. En 2009, Choi et al. ont estimé la fréquence de ces déficits neurologiques focaux à 7% sur une population de 735 MAV non rompues (58). Kim et al. ont en 2011, tenté d'expliquer ces anomalies par un phénomène de « vol » vasculaire à travers une étude de 18 cas ayant bénéficiés de scanner de perfusion (59).

E. Asymptomatique

Al-Shahi et al. ont dans une revue de la littérature estimés que 15% des MAV étaient asymptomatiques (60).

6. Classification

A. Score prédictif chirurgical

De multiples auteurs ont mis en place des échelles afin de prédire au mieux les risques de morbi-mortalité en fonction de la modalité de traitement de la MAV. Spetzler et Martin ont en 1986, proposé un système de classification chirurgicale en fonction de la taille du nidus, du drainage veineux et d'une localisation en situation éloquentes (61) (Figure 1).

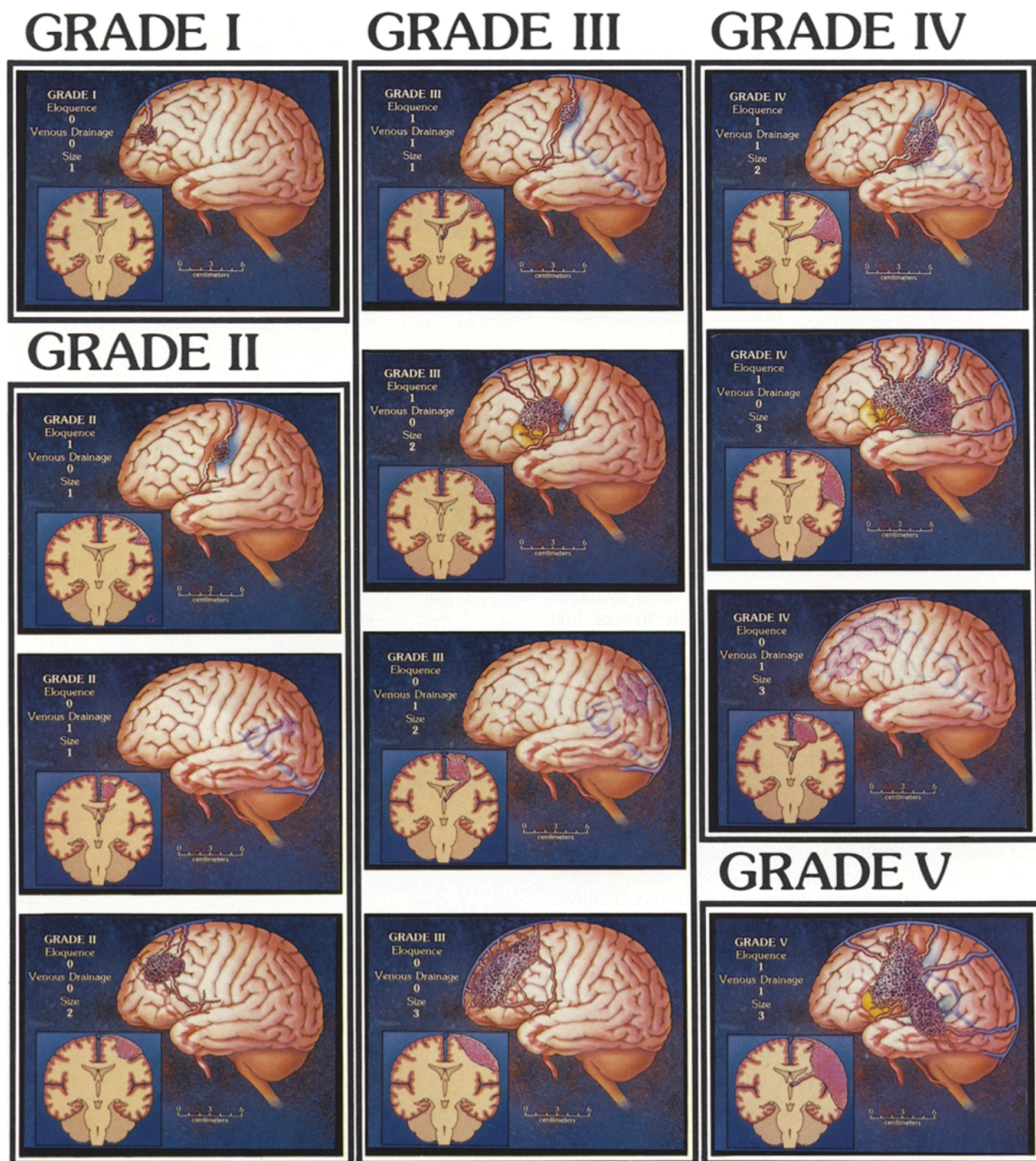


Figure 1 : Classification chirurgicale de Spetzler-Martin (SM)

Dans la pratique quotidienne des neurochirurgiens et des neuro-radiologues, ce score de Spetzler-Martin est devenu un standard. Toutefois, ce score est en réalité un score de prédiction de morbi-mortalité à la suite d'un traitement neurochirurgical. Plus le grade Spetzler-Martin est élevé, plus le risque de morbi-mortalité après microchirurgie est élevé, ainsi pour un score <3 le risque hémorragique est <3%, avec un score à 4-5 le risque hémorragique est d'environ 20%.

La taille du nidus est un critère important dans la prise en charge chirurgicale. Plus un nidus est grand, plus le nombre d'afférences artérielles et le vol vasculaire est important. Une zone éloquente correspond à une zone fonctionnelle : cortex sensitivo-moteur, aires visuelles ou du langage, thalamus, hypothalamus, capsule interne, tronc cérébral, pédoncules cérébelleux et noyaux cérébelleux. Enfin, le drainage veineux est considéré comme profond si tout ou partie des veines efférentes de la MAV s'abouchent dans des veines profondes (veine cérébrale interne, veine basale, veine précentrale cérébelleuse). A l'étage infra-tentorial, seules les veines cérébelleuses hémisphériques qui s'abouchent directement dans le sinus droit ou transverse sont considérées comme superficielles.

Spears et al ont en 2006, élaboré un nouveau score dit de Toronto, prédictif des complications à type de déficit neurologique après chirurgie de MAV basé sur l'évaluation de 3 critères (zone éloquente, nidus diffus, drainage veineux profond) côtés sur une échelle à 9 points. Ainsi, la probabilité d'avoir un déficit neurologique après micro-chirurgie est estimé selon l'échelle suivante : risque faible (0–2 points) 1.8%, risque modéré (3–5 points) 17.4%, risque élevé (6–7 points) 31.6%, risque très élevé (>7 points) 52.9% (62). En observant les courbes ROC, ce score de Toronto présente une meilleure valeur prédictive que le score de Spetzler–Martin modifié, toutefois dans la pratique courante celui-ci est bien moins utilisé.

En 2010, Lawton et al. (63) ont mis au point un nouveau score, venant compléter le score de SM existant avec comme intérêt de prendre en compte l'âge du patient, les antécédents de rupture, une étude de l'angioarchitecture (nidus compacte ou non). Le score combiné SM-Lawton a été validé dans une cohorte multicentrique en 2005 totalisant 1009 MAV opérées et a démontré sa supériorité par rapport au score de SM seul (64). D'après les auteurs de cette étude, un score combiné > 6 constitue la limite d'opérabilité des MAV, avec un risque de complication de 39 à 63%, contre 0 à 24% pour un score < 6.

En 2011, Spetzler et Ponce ont suggéré une simplification du grade de Spetzler–Martin (SM) avec mise en évidence de 3 stades, en combinant les grades I et II et les grades IV et V, respectivement en grade A et C. Les lésions de grade III représentant alors le

grade B. Ce regroupement et cette simplification était basé sur des pronostics post-opératoires similaires afin de faciliter les prises en charges (65).

B. Score prédictif radiochirurgical

Les facteurs et les variables déterminant le pronostique des procédures de radiochirurgie dans le traitement des MAV intracrâniennes diffèrent de ceux impliqués dans la résection microchirurgicale, ainsi des systèmes de classification de MAV pris en charge par modalité radiochirurgicale ont vu le jour. En 2002, le score RBAS (radiosurgery-based AVM score) (66) a été introduit suite à une collaboration entre l'Université de Pittsburgh et la Mayo Clinic. S'en est suivi l'apparition d'études permettant de valider son application aux MAV dans divers endroits (tronc cérébral et autres structures profondes) (67)(68)(69)(70), ainsi qu'avec différentes techniques de radiochirurgie (Gamma-Knife, Linac et CyberKnife) (71)(72)(73)(74)(75)(76). L'évolution de l'échelle de notation du RBAS reflète une tendance à la simplification, puisque l'échelle originale de radiochirurgie de Pittsburgh publié en 1997 (77) prenait en compte le volume du nidus, l'âge du patient, la localisation, les antécédents d'embolisation et le nombre de veines de drainage. De façon plus récente, les modifications de l'échelle RBAS tendent à une simplification, avec un score basé sur la localisation, le volume du nidus et l'âge du patient (78).

RBAS Score is calculated as:

$$(0.1 \times \text{volume in cm}^3) + (0.02 \times \text{age in years}) + (0.3 \times \text{location value})$$

- location values
 - 0 = frontal/temporal
 - 1 = parietal/occipital/corpus callosum/cerebellar
 - 2 = basal ganglia/thalamus/brainstem

Figure 2 : Formule du calcul du score RBAS pour une MAV

Pollock et Flickinger (score RBAS) (78) ont donc mis au point un système de classification simplifié et fiable de la radiochirurgie des MAV fondé sur le volume du nidus, l'âge du patient et l'emplacement de la MAV afin de prédire les taux d'oblitération et les résultats défavorables (hémorragie). Plus le score RBAS est élevé et moins le

pronostic est favorable après radiochirurgie (RBAS <1 = 74% / RBAS 1-1.8 = 64% / RBAS 1.8-<2.5 = 50% / RBAS >=2.5 = 11%) (74).

L'échelle Virginia Radiosurgery AVM Scale (VBAS) (79) correspond à une échelle de 1 à 4 points et permettrait l'évaluation pronostique d'une issue favorable (MAV occluses, pas de saignement au cours du suivi, pas de symptomatologie neurologique permanente) après traitement par Gamma-Knife d'une MAV :

- 1 point pour un volume de MAV de 2 à 4 cm³,
- 1 point pour une localisation éloquente de la MAV,
- 1 point pour des antécédents d'hémorragie,
- 2 points pour un volume de MAV supérieur à 4 cm³.

Selon cette échelle :

- Score de 0 à 1 point : 80% de résultats favorables après GKRS,
- Score de 2 points : 70% de résultats favorables après GKRS,
- Score de 3 à 4 : 45% de résultats favorables GKRS.

C. Score prédictif radiologique

L'échelle de classification des MAV la plus récente a été publiée en 2015 (80), cette dernière concernait les MAV traitée par voie endovasculaire. Dumont et al. ont conçu un score dit de Buffalo qu'ils ont appliqué de façon rétrospective à 50 patients traités par embolisation. Ils ont alors comparé la prédiction de la complication après embolisation à la prédiction observée avec le score de Spetzler-Martin. Le score de Buffalo tient compte du nombre de pédicules artériels, du diamètre du pédicule artériel et de l'éloquence du cortex voisin. Les résultats de cette étude rétrospective initiale ont montré une corrélation supérieure de l'incidence des complications par rapport à l'échelle de Spetzler-Martin pour ce sous-groupe particulier de patients.

7. Facteurs de risque de rupture d'une MAV

Les hémorragies intracérébrales représentent 20% des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Pour évaluer le taux de MAV parmi ces 20%, plusieurs méta-analyses se sont attelées à étudier les taux de rupture de MAV. En 2013, Gross et al. (81) évaluent un taux annuel d'hémorragie à 2,2% (IC 95% 1,7-2,7%) pour les MAV non rompues et à 4,5% (IC 95% 3,7-5,5%) pour les MAV rompues. En 2014, Abecassis et al. (45) concluent que 38% à 68% des nouveaux cas (1,12-1,42 pour 100 000 personnes) de MAV sont découvertes sur des épisodes hémorragiques. Les taux annuels globaux d'hémorragie chez les patients atteints de MAV non traités se situent alors entre 2,10% et 4,12%.

La manifestation hémorragique des MAV étant la principale cause de morbi-mortalité de cette pathologie, une évaluation de son taux de rupture et des facteurs de risques de saignement reste alors un enjeu primordial et présente toujours des zones d'ombre. L'étude de l'origine ethnique décrit un plus grand risque de rupture dans les populations hispaniques et caucasienne, au contraire des populations afro-américaine et asiatique. Le tabagisme actif et l'hypertension artérielle ne semblent pas influencer le risque de rupture des MAV de façon significative (82).

Une méta-analyse de 2013 (81) regroupant 3923 patients et 18 423 patients-années met en évidence qu'un antécédent de rupture (HR 3.2, IC à 95% 2.1-4.3), une localisation profonde du nidus (HR 2.4, IC à 95% 1.4-3.4), un drainage veineux profond exclusif (HR 2.4, IC à 95% 1.1-3.8) et des anévrismes associés (HR 1,8, IC 95% 1,6-2,0) sont des facteurs de risque de rupture statistiquement significatifs. Le drainage veineux profond (HR 1,3, IC 95% 0,9-1,75) et le sexe féminin (HR 1,4, IC 95% 0,6-2,1) ont montrés une tendance vers un risque accru d'hémorragie mais restant toutefois non statistiquement significatif. La petite taille des nidus de MAV et l'âge avancé des patients ne constituent pas non plus des facteurs de risque significatif de rupture.

En 2006, Stapf et al.(46) évaluent un antécédent de rupture (HR 5,38, IC 95% 2,64-10,96), une localisation cérébrale profonde (HR 3,25, IC 95% 1,30-8,16) et un drainage veineux profond exclusif (HR 3,25, IC 95% 1,01-5,67) comme les 3 principaux facteurs prédictifs indépendants de rupture, en revanche il retient l'augmentation de l'âge comme significatif (HR 1,05, IC 95% 1,03-1,08) et la présence d'anévrisme intra-nidal comme non significatif (p=0,06)

Les anomalies sur le drainage veineux (sténoses, occlusions, ectasies) restent également débattues avec notamment des études n'ayant pas établi d'association

significative avec le risque hémorragique (83)(84)(85). En 1992, Miyasaki et al. (86) ont chez 108 patients, mis en évidence une association significative avec le risque hémorragique et un drainage veineux altéré (sténose ou occlusion) (taux hémorragique de 94% chez 18 patients) ou encore avec un drainage veineux profond exclusif (taux hémorragique de 94% chez 32 patients).

La taille du nidus reste un sujet encore débattu et incertain. En 1983, Graf et al.(87) ont observé un taux d'hémorragie beaucoup plus élevé dans les petites lésions (<3cm) par rapport aux grands nidus (>3cm) (10% vs 2%). En 1996, Brown et al. n'ont pas trouvés de relation statistiquement significative entre la taille du nidus et le risque hémorragique. En 2008, Hernesniemi et al. (88) ont mis en évidence que les nidus de grande taille (> 5 cm de diamètre) présentaient un risque relatif plus important d'environ 3 à 3,5 fois de rupture comparativement aux MAV inférieures à 2,5 cm.

Ainsi on retiendra les facteurs de risques établis pas Hernesniemi en 2008, à savoir les antécédents de ruptures de MAV ($p=0.011$), la localisation profonde du nidus ($p=0.003$), la localisation infratentorielle ($p=0,023$) et le drainage veineux profond ($p=0.013$) (88).

II. TRAITEMENT PAR GAMMA-KNIFE

1. Bref historique

En 1949, Lars Leksell a démocratisé le Gamma-Knife consistant à focaliser des faisceaux ionisants dans le but de traiter des lésions intra-cérébrales.

Ce traitement nécessite une précision balistique millimétrique afin d'optimiser le gradient de dose créé entre le volume cible et les tissus sains adjacents, expliquant la précision "chirurgicale" de ce traitement. Pour permettre cette précision, un repérage géométrique invariable et constant est obtenu à l'aide d'un cadre stéréotaxique installé de façon mini-invasive à l'aide de quatre vis sur le crâne du patient sous anesthésie locale avant la réalisation des différentes étapes d'imagerie (angiographie, IRM, scanner) et gardé en place jusqu'au traitement par rayon Gamma.

La radiochirurgie a connu ses trois dernières décennies un engouement majeur au travers d'indications de plus en plus nombreuses et des résultats thérapeutiques avérés.

En France, le centre hospitalo-universitaire de La Timone (Marseille) est le premier centre à avoir initié le soin par Gamma-Knife en 1992 sous l'impulsion du Professeur Sedan, comptabilisant à son actif plus de 20 000 interventions depuis sa création il y a 30 ans, confirmant son leadership international dans le domaine de la radiochirurgie. Le centre Gamma-Knife de la Timone est le seul au monde à disposer de 2 appareils de dernière génération, offrant aux patients une qualité et une rapidité de prise en charge inégalées.

2. Principes physiques

La désintégration du noyau de Cobalt 60 est à l'origine de rayonnement gamma. Le principe du Gamma-Knife est celui d'une hémisphère de plusieurs dizaines de tonnes renfermant un grand nombre de mini-sources de Cobalt 60 permettant l'utilisation de faisceaux de rayons gamma convergents (Figure 3).

La première génération de Gamma Knife (179 sources) produisait une dosimétrie de forme discoïde. La deuxième génération (201 sources) développée en 1975 à Stockholm permettait l'obtention d'une dosimétrie sphérique. C'est en 1999 que le modèle C du Gamma Knife est apparu avec des avancées technologiques concernant la dosimétrie et l'automatisation du traitement grâce à la robotique, possédant alors un système de positionnement automatique permettant d'optimiser la réalisation des traitements multi-centriques ainsi qu'une optimisation de la durée des procédures.

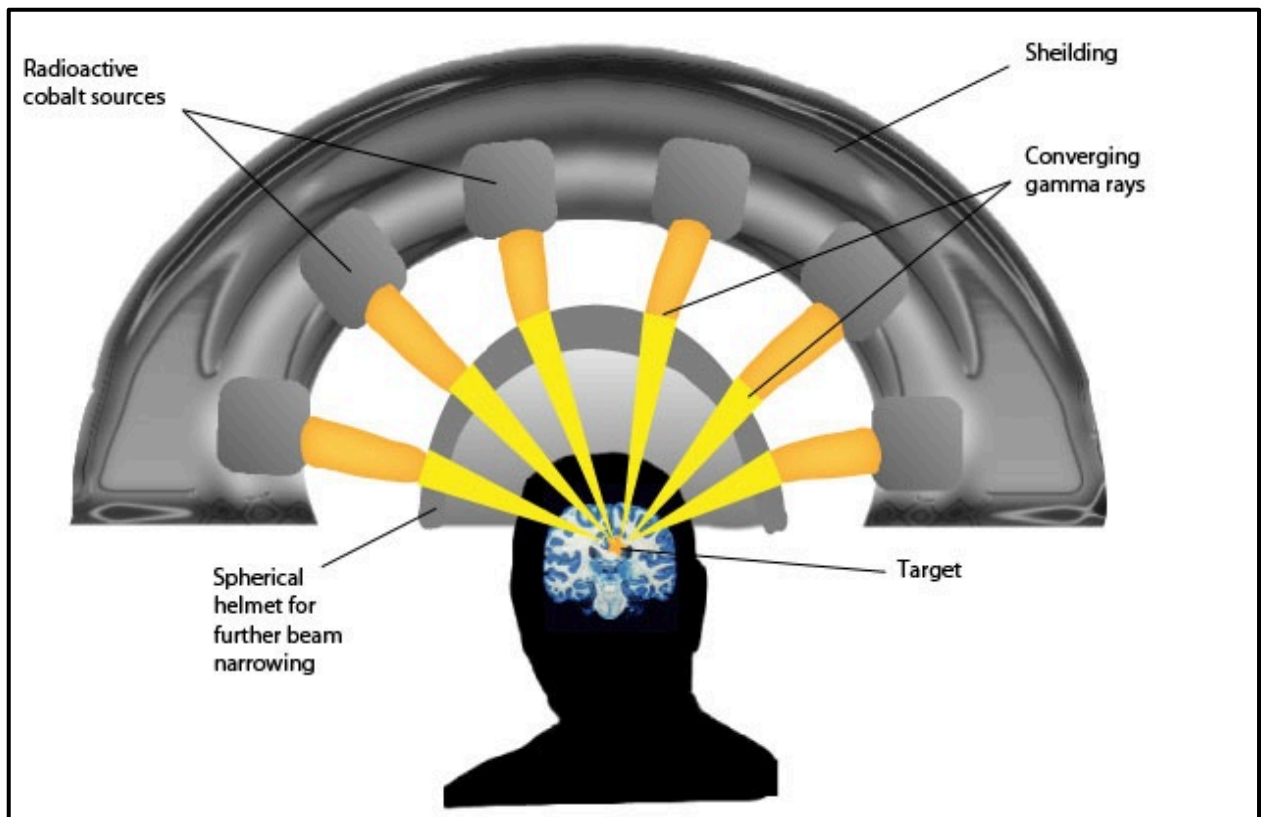


Figure 3: Principe du Gamma-Knife (89)

Toutefois, le Gamma Knife reste une technologie onéreuse à l'achat (environ 4 millions d'euros) et à l'entretien (sources de Cobalt à remplacer tous les 5-7 ans). De plus, son usage se limite à un organe unique, à savoir la radio-chirurgie céphalique.

3. Bilan radiographique et cadre stéréotaxique

Des méthodes de fusion d'image entre scanner et IRM ont été proposées afin de pallier aux éventuelles erreurs de localisations sur les images IRM dues aux distorsions artéfactuelles du champ magnétique (entre 3 et 5 mm (90)).

L'intérêt de l'étude angio-architecturale des MAV par angiographie n'est plus à démontrer et doit aider à la définition des artères nourricières, du nidus et du drainage veineux.

4. Prescription de dose

Une étude anatomo-pathologique portant sur les singes subissant des irradiations d'encéphale in-toto montrait une absence d'anomalie histologique à 10 Gy, des micro-foyers de nécrose de matière blanche à 15 Gy et des lésions nécrotiques diffuses à l'origine du décès de l'animal à 20 Gy (91). Pour des raisons évidentes, peu d'information concernant l'irradiation en fraction unique d'encéphale in-toto chez l'homme sont disponibles.

La pratique de la radiochirurgie a été aidée par :

- Des guides à la prescription de dose ; En 1986, Kjellberg et al. ont étudié l'apparition de nécroses cérébrales sur l'animal après irradiation par proton-thérapie (92). Ils en ont déduit des courbes-diamètre en fonction du collimateur utilisé et de la dose iso-effet avec mise en place d'un niveau de risque de 1 à 99% de nécrose cérébrale. En 1989, Flickinger et al. corrigèrent et mirent en place une formule logistique intégrée permettant d'estimer le risque de nécrose intra-cérébrale en fonction du volume irradié par Gamma Knife ou radiochirurgie (93).
- Des études cliniques de Phase 1 sur différentes tailles de tumeur (94) ; qui ont déterminées une dose périphérique maximale tolérable de 24 Gy (tumeur < 20 mm), 18 Gy (tumeurs 21-30 mm) et 15 Gy (tumeurs 31-40 mm).

Dans la pratique courante, la dose prescrite en radiochirurgie s'intéresse généralement à :

- La dose périphérique : dose minimale reçue par le volume cible correspondant à celle de l'isodose la plus grande contenant l'intégralité du volume cible.
- La dose maximale : dose maximale irradiée (isodose 100%).

Les résultats publiés dans la littérature rapportent généralement la dose périphérique avec le pourcentage de prescription, le volume recevant cette dose et la dose maximale.

5. Effet du Gamma-Knife sur les MAV

L'effet des rayonnements sur les tissus cibles dépend de leur nature proliférative (lente ou rapide). L'équation linéaire quadratique dérivée des courbes de survie de cellules mammifères après irradiation montre que le fractionnement permet d'épargner les tissus à réponse tardive et d'augmenter la destruction des tissus à réponse rapide.

Inversement, dans le traitement de pathologies à prolifération tissulaire lente comme les malformations artério-veineuses et les tumeurs bénignes, l'utilisation d'une fraction d'irradiation unique permet de préserver les tissus à réponse rapide.

Ces connaissances radiobiologiques ont poussées certains auteurs à développer d'une part la radiothérapie fractionnée en condition stéréotaxique pour les tumeurs malignes cérébrales primitives (tumeurs gliales) ou secondaires (métastases) et d'autre part la radiochirurgie à fraction unique pour les tumeurs bénignes et les MAV (95).

Les rayonnements ionisants induisent une inflammation des parois des vaisseaux du nidus d'une MAV. Sur le plan histo-cytologique une augmentation de l'activité fibroblastique, une prolifération de cellules endothéliales, une augmentation du dépôt de collagène au niveau de la média et une fibrose adventicielle aboutissant à une endartérite oblitérante voire à une thrombose (96) ont été observés.

6. Complications du Gamma-Knife

A. Aigues

Les complications dites aigues apparaissent lors du premier semestre post-Gamma-Knife et sont essentiellement représentées par des modifications sur l'imagerie cérébrale. Ainsi, un œdème loco-régional dans la zone irradiée est retrouvé chez 7,7% des patients (97), voire même jusqu'à 15% des patients en cas de localisation profondes des MAV (98), toutefois cet œdème n'est symptomatique que chez 4,5% (99) à 8% (100) des patients. Cet œdème cérébral aigu est souvent résolutif sous corticoïdes.

Des céphalées (22%), des vertiges (6,4%), des nausées et des vomissements (6%) (97) peuvent également survenir.

Les effets indésirables aigus sévères justifiant une hospitalisation (déficit neurologique...) sont très rarement décrits (0,25%) (101).

B. Tardive

i. Nécrose Cérébrale

La radio-nécrose cérébrale après radiochirurgie représente la complication la plus sévère et est retrouvée chez 6,4%(102) à 7,1%(103) des patients sur un suivi moyen de 50 mois (1-123 mois) parmi lesquelles 2,2% de radionécroses symptomatiques chroniques, cette complication est souvent dose dépendent.

ii. Changements induits par les radiations (CIR) vues à l'imagerie

Les changements induits par les radiations (CIR) ont été définis comme un nouveau signal en pondération T2 nouvellement développé entourant le nidus traité. Un système de stadification a été développé pour classer les CIR. Les CIR de grade I sont représentées par de légers changements d'imagerie n'imposant aucun effet de masse sur le cerveau environnant. Les CIR de grade II sont des changements modérés provoquant l'effacement des sulci ou la compression des ventricules. Enfin, les CIR de grade III sont des changements sévères entraînant un déplacement médian du cerveau.

La fréquence des CIR est de 33.8% dont 8.6% de CIR symptomatiques et 1.8% présentant une symptomatologie neurologique définitive (104).

iii. Tumeurs radio-induites

Le risque de tumeurs radio-induites doit être évalué, notamment chez les patients jeunes à l'espérance de vie élevée.

Nishio et al. a rapporté des patients ayant présenté des tumeurs cérébrales répondant à la définition de tumeurs radio-induites (5 méningiomes, 4 sarcomes et 2 gliomes malins). La population étudiée comprenait 11 patients avec un âge médian de 22 ans (1,3-42) lors de l'irradiation avec un suivi médian de 14,5 ans (6,5-24 ans) post-radiothérapie encéphalique (105).

Le risque de tumeur radio-induite 20 ans après une radiothérapie encéphalique est évalué à 10% contre 0,1% après radiochirurgie (0,01-2%) avec 9 cas de tumeurs

malignes cérébrales radio-induites décrites dans la littérature (4 glioblastomes, 1 ostéosarcome, 1 astrocytome et 1 tumeur sarcomateuse) (106).

iv. Kyste

Des formations kystiques souvent asymptomatiques peuvent s'observer dans le territoire irradié avec une fréquence de survenue variant entre 1 à 5% (107)(108)(109)(110).

v. Récidive de la MAV

Malgré une cure angiographiquement complète, de rares récurrence (<1%) peuvent s'observer sur le suivi à long terme (111)(112) et des récurrences dans des localisations autres que la zone irradiée ont également été décrites (113).

III. CIRCUIT MARSEILLAIS D'UN TRAITEMENT PAR GAMMA-KNIFE

J-1

- 14h : Hospitalisation en neurochirurgie
- 15h : Consultation auprès du neurochirurgien

J0

- 5h30 : mise en place du cadre stéréotaxique sous anesthésie locale en salle d'opération de neurochirurgie par 4 pointes vissées dans la table externe de la voûte crânienne
- 6h30 : IRM encéphalique et Scanner cérébral réalisé en service de neuroradiologie
- 9h : artériographie de repérage sous anesthésie locale et sans héparinisation, dans le service de neuroradiologie. Le neuroradiologue valide alors les marqueurs situés sur le cadre stéréotaxique.
- Le neurochirurgien réalise un plan de traitement sur le nidus en fonction de l'imagerie stéréotaxique réalisée.
Le plan de traitement est approuvé par un neurochirurgien et un radiothérapeute puis vérifié par un physicien et exporté sur la console du Gamma-Knife.
- S'en suit une irradiation de la cible établie (nidus de la MAV) sous surveillance médicale.
- Ablation du cadre stéréotaxique.
- Retour en chambre

J1

- Retour à domicile.

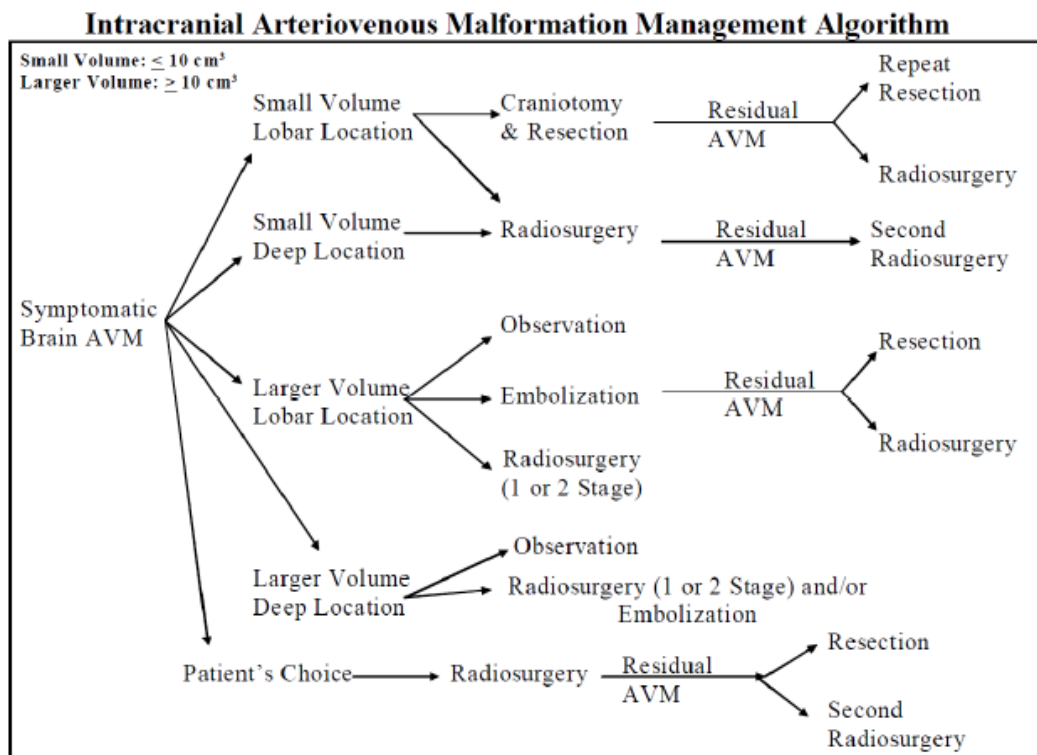
IV. INTRODUCTION

1. Contexte et problématique soulevée par la prise en charge

La prise en charge thérapeutique des MAV repose principalement sur 4 modalités différentes (114)(115) :

- Exérèse complète par micro-chirurgie ;
- Embolisation endovasculaire ;
- Radio-chirurgie, avec comme objectif la thrombose du nidus par endartérite oblitérante;
- Abstention interventionnelle avec surveillance simple ou traitement médicamenteux.

En 2009, l'IRSA (International Radio-Surgery Association) a mis au point un consensus d'experts (115) afin d'élaborer des recommandations de pratique professionnelle ayant abouti à l'élaboration d'un arbre décisionnel (figure 4) en fonction de la taille du nidus (valeur seuil de 10 cm³) et de la localisation de la MAV. Toutefois ces recommandations ne concernaient que les MAV rompues.



Recommandation IRSA (6).

Figure 4 : Consensus d'expert 2009 (IRSA)

Il est à noter que la radio-chirurgie n'a pas sa place dans le traitement en urgence des MAV rompues étant donné son délai d'action retardée (entre 2-3 ans) (114).

2. Traitement endovasculaire

C'est en 1960 que Luessenhop (116) a publié le premier cas d'embolisation de MAV par du méthylméthacrylate. Par la suite d'autres agents « solides » ont été utilisés (fragment de muscles, fils de compresses stériles, particules de PVA, gélatine de porc) (117). Actuellement, le traitement par voie endovasculaire des MAV se fait par des agents « liquides » (118) représentés par la colle cyanoacrylique (Glubran (GEM srl, Viareggio, Italie)) (119)(120) et les polymères EVOH (121)(122)(123) Onyx® (Covidien/ev3, Irvine, CA, USA). L'Onyx® polymérise au contact du sang ou de toute autre solution anionique car le polymère EVOH précipite après que son solvant, le diméthylsulfoxyde (DMSO) se soit dispersé dans la circulation générale.

La procédure d'embolisation se réalise souvent sous anesthésie générale par abord fémoral selon la technique de Seldinger (124). L'abord du nidus se fait par des cathéters (porteur, microcathéter d'accès distal) dirigés par des guides ou encore par le flux sanguin comme décrit par Serbinenko en 1974 (125). Pour débiter l'embolisation le microcathéter doit se trouver en position intra-nidale (126).

L'embolisation permet soit une prise en charge complète et curative, soit un traitement partiel sur les lésions symptomatiques (épilepsie) ou à risque hémorragique(127) avec pour objectif une réduction de la taille du nidus, une oblitération des afférences artérielles profondes et des fistules artério-veineuses directes (128)(129)(130)(131) dans la perspective d'un complément par chirurgie ou radiochirurgie.

Après une rupture de MAV, le traitement endovasculaire est très souvent différé car une partie du compartiment nidale peut être comprimé et donc masqué par l'hématome. Toutefois un risque de re-saignement en phase aiguë bien que limité reste présent et non négligeable (6,2% avant 5 ans et 1,7% après un suivi de 5 ans(132)) ainsi l'embolisation peut avoir une place dans ce contexte (121)(133)(134).

Le traitement endovasculaire peut avoir différents objectifs en fonction de la MAV, du contexte hémorragique ou non, des équipes et de leurs correspondants (135). S'en suit une variabilité des taux d'oblitération dans la littérature. L'embolisation à la colle acrylique permet une oblitération autour de 10% voire 40% selon une série de 1998 rapportée par Valvanis (136). L'utilisation de polymère EVOH (Onyx®) permet une meilleure efficacité avec des taux variant entre 10-50% (128)(121)(137). Van Beijnum rapporte dans une méta-analyse un taux d'occlusion de 13% (138).

L'embolisation de MAV induit des complications techniques (rupture ou adhérence du cathéter, dissection ou perforation artérielle) et cliniques (hémorragie, ischémie, œdème cérébral par troubles hémodynamiques) (121)(131).

Une méta-analyse de 2011 (138) a rapporté une médiane des taux de complications à type de morbidité sévère/mortalité à 6.6% (0-28%).

De façon plus récente, Iosif et al. ont démontré une prise en charge très efficace de l'embolisation seule des MAV de grade I-II selon SM (rompues et non rompues confondues), avec un taux d'occlusion de 95% et un taux de morbidité permanente de 2.7% (139).

L'hémorragie peut avoir lieu en per- ou encore en post-interventionnel (140) avec des taux variant de 2 à 4.7% (141)(142)(143).

Les lésions ischémiques représentent la seconde source de morbi-mortalité avec un taux variant de 3 à 5%(144)(141).

Afin de réduire ces taux de complications des scores de prédictions de la morbi-mortalité (145) ou encore des tests de provocations au propofol ont été proposés (146).

Toutefois aucun de ces score n'a encore été validés, au contraire des scores microchirurgicaux et radiochirurgicaux (147).

Parmi l'ensemble des modalités thérapeutiques, l'embolisation seule présente le coût le plus faible (148).

3. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical des MAV a initialement connu quelques balbutiements. En 1908, Krause a tenté sans succès de ligaturer les afférences artérielles(149). Puis des séries d'exérèse chirurgicale ont suivi au début du XXème siècle avec Dandy en 1928,

Cushing et Bailey puis Olivacrona et Ladenheim (2). Plusieurs développements technologiques ont permis de véritables avancées dans le traitement chirurgical des MAV, comme la microchirurgie dans les années 1970 (150), suivi par les pinces bipolaires (151), la neuronavigation (152)(153), la vidéo-angiographie per-opératoire au vert d'indocyanine (154).

Les séquences de la procédure chirurgicale commencent par l'exposition de la MAV et du parenchyme adjacent avec un large volet, suivie par un traitement séquentiel des afférences artérielles de façon circonférentielle sous microscope opératoire. Les veines de drainage sont alors épargnées au maximum jusqu'à la fin de l'intervention afin de limiter le risque de rupture peropératoire. Le traitement des afférences artérielles profondes reste une étape délicate(155).

La place de la chirurgie dans le traitement des MAV dépend du contexte (hémorragique ou non), du type de MAV (zone éloquent) et des habitudes des équipes.

En cas de rupture, plusieurs auteurs s'accordent pour une exérèse de la MAV concomitante à l'évacuation de l'hématome, quand cette dernière est indiquée (156)(157)(158). D'autres auteurs préconisent de différer l'exérèse de la MAV devant l'abord difficile d'un cerveau œdématisé mais aussi devant le risque limité de re-saignement aigu après rupture (141)(159)(160). De plus, l'abord est facilité par une cavité porencéphalique et une gliose péri-nidale (161).

La chirurgie peut alors être proposée d'emblée ou encore s'articuler dans une prise en charge multi-modale en faisant suite à une embolisation pré-opératoire (144)(162)(163) ou encore compléter un traitement radiochirurgical, alors facilité par les potentiels CIR (164).

La prise en charge chirurgicale tient une place de choix dans le traitement des complications des autres modalités de traitement, à savoir l'hémorragie (157) et les lésions de radionécroses ou kystiques symptomatiques (165).

Malgré le caractère plus invasif de la procédure chirurgicale par rapport aux autres modalités de traitement, l'exérèse chirurgicale permet un taux d'oblitération élevé

(96%) (166) avec des taux de morbi-mortalité variable selon le type de MAV. Une prédiction de ces taux de complications se fait alors à l'aide du score prédictif de Spetzler et Martin.

4. Traitement des MAV non rompues

La stratégie thérapeutique incluant 2 voire les 3 modalités thérapeutiques interventionnelles est particulièrement indiquée dans certains cas de figure comme les MAV classées Spetzler 4 ou 5. Des taux d'oblitération élevés après prise en charge multimodale ont ainsi été décrits dans la littérature, notamment dans la population pédiatrique avec un taux d'oblitération complète de 93% accompagné d'une évolution clinique favorable de 95%(167).

En pratique courante, il est fréquent de voir des prises en charge de MAV par embolisation préalable avant radio-chirurgie (168)(169). Toutefois, d'autres études ont montré un taux d'occlusion plus faible lors d'une prise en charge par embolisation avant radio-chirurgie (170)(171).

Dans un contexte de prise en charge thérapeutique non consensuelle et une littérature contradictoire entre les différentes modalités de traitement, les auteurs de l'étude ARUBA ont en 2014 tentés de répondre à la question de la prise en charge des MAV non rompues.

Le risque de nouveau déficit neurologique ou d'hémorragie cérébrale lors d'un traitement interventionnel de MAV serait 2 à 3 fois plus élevé par rapport à une MAV naïve non traité (172). Une méta-analyse sur le taux de complications iatrogène des MAV, quelle que soit la technique, tendait à montrer un taux de complications superposable au risque hémorragique spontané dans l'histoire naturelle de la maladie (166).

C'est ainsi qu'ARUBA (*A Randomized Trial of Unruptured Brain AVMs*)(173), une étude multi-centrique prospective randomisée a comparée l'abstention thérapeutique (traitement médical seul) et le traitement interventionnel (toutes modalités

thérapeutiques confondues, incluant même les traitements multi-modaux) associé au traitement médical seul.

Initialement, la méthodologie d'ARUBA était d'inclure de façon prospective et multi-centrique 800 patients porteurs de MAV non-rompues avec un suivi clinique envisagé d'au moins 5 ans et d'un maximum de 10 ans. Le critère de jugement principal était un critère composite incluant décès et accident neurologique (AVC ischémique ou hémorragique prouvé en imagerie). Le critère de jugement secondaire était le statut clinique à long terme évalué par le mRS, le score NIHSS (*National Institute of Health Stroke Score*), le SF (*Short form-36*) et le questionnaire EuroQol. ARUBA avait comme hypothèse nulle qu'il n'y avait pas de morbi-mortalité statistiquement significative entre une prise en charge par traitement invasif et un traitement médical seul pour les MAV non-rompues.

Les inclusions n'ont atteint que 223 patients (39 centres participants dans 9 pays). La durée de suivi ne sera que de 5 ans pour des raisons financières.

Les résultats préliminaires ont été publiés en 2014 (suivi moyen de 33,3 mois). Le groupe pris en charge par traitement médical seul présentait une morbi-mortalité de 10,1% alors que le groupe pris en charge par traitement « interventionnel » présentait des complications de 30,7% (*hazard ratio* = 0,27, IC 95% 0,14–0,54).

De multiples critiques d'ARUBA ont émergées dans la littérature suite à la parution des résultats (174). En effet, l'inclusion de céphalées dans les évènements neurologiques indésirables ; l'absence de puissance suffisante pour une analyse en sous-groupe en fonction du grade de Spetzler et Martin et le court délai de suivi envisagé, réduisant alors considérablement le risque de saignement dans le groupe pris en charge par traitement médical seul constituent les principales critiques.

Le choix des auteurs d'inclure les céphalées comme complication neurologique semble discutable devant la gravité potentielle de la pathologie, dont la complication hémorragique peut être associée à un taux de mortalité de 20%.

Le suivi clinique écourté induit un biais majeur avec d'un côté un risque mineur d'évènement hémorragique pour le groupe avec traitement médical seul et un risque accru d'évènements neurologiques (céphalées...) en per- ou en post-interventionnel immédiat pour le groupe avec traitement « agressif ».

L'étude d'ARUBA présente un manque de standardisation du bras des traitements interventionnels avec un groupe réunissant les 3 types d'intervention possible (chirurgie, embolisation, radio-chirurgie). De plus cette étude présente un manque de

données concernant les taux d'oblitération dans le groupe intervention. ARUBA présente également comme défaut un taux élevé de traitement non mené à terme dans le groupe intervention, où plus de la moitié des patients n'avaient pas terminé ou initié un traitement au moment de l'analyse des données (175). Néanmoins, la conception prospective et randomisée d'ARUBA était sans précédent, et elle reste le plus haut niveau de preuve disponible concernant la prise en charge des patients MAV non rompus.

Pour donner suite à ARUBA, de nombreux articles se sont donc attelés à étudier des populations avec les mêmes critères de sélection qu'ARUBA, comme Lang et al. qui en 2017 ont montrés que la prise en charge par microchirurgie ou Gamma-Knife présentait un risque de morbi-mortalité (AVC et décès) moins élevé que celui décrit par ARUBA (176). Ding et Al. ont sur une étude multicentrique (8 centres) étudié 938 patients et ont montré que le rapport bénéfice-risque de la prise en charge des MAV non rompues par Gamma-Knife étaient acceptable par rapport aux complications éventuelles (taux annuel d'hémorragie post-traitement, modifications radio-induites symptomatiques et permanentes) (177).

V. OBJECTIF

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité du traitement par GKRS des MAV non rompues ≤ 5 cc, éligibles à une prise en charge initiale par RCS et de comparer l'innocuité du GKRS par rapport à l'histoire naturelle des MAV rapportés par l'étude ARUBA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Krayenbuhl H, Yasargil MG. *Das Hirnaneurysma*. Basal: JR Geigy, SA, 1958.
2. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 janv 1986;49(1):1-10.
3. Jellinger K. Vascular malformations of the central nervous system: A morphological overview. *Neurosurg Rev*. sept 1986;9(3):177-216.
4. Jellinger K. Vascular malformations of the central nervous system: a morphological overview. *Neurosurg Rev*. 1986;9(3):177–216.
5. Fleetwood IG, Steinberg GK. Arteriovenous malformations. *The Lancet*. 2002;359(9309):863–873.
6. Houdart E, Gobin YP, Casasco A, Aymard A, Herbreteau D, Merland JJ. A proposed angiographic classification of intracranial arteriovenous fistulae and malformations. *Neuroradiology*. 1993;35(5):381–385.
7. Mandybur TI, Nazek M. Cerebral arteriovenous malformations. A detailed morphological and immunohistochemical study using actin. *Arch Pathol Lab Med*. sept 1990;114(9):970-3.
8. Deshpande DH, Vidyasagar C. Histology of the persistent embryonic veins in arteriovenous malformations of brain. *Acta Neurochir (Wien)*. 1980;53(3-4):227-36.
9. Cognard C, Spelle L, Pierot L. *Pial Arteriovenous Malformations*. In: *Intracranial Vascular Malformations and Aneurysms* [Internet]. Springer, Berlin, Heidelberg; 2006 [cité 20 juin 2018]. p. 39-100. (Medical Radiology).
10. Gandhi D, Chen J, Pearl M, Huang J, Gemmete JJ, Kathuria S. Intracranial Dural Arteriovenous Fistulas: Classification, Imaging Findings, and Treatment. *Am J Neuroradiol*. 1 juin 2012;33(6):1007-13.
11. Padget DH. The cranial venous system in man in reference to development, adult configuration, and relation to the arteries. *Dev Dyn*. 1956;98(3):307–355.
12. *Vascular Diseases in Neonates, Infants and Children* - | Pierre Lasjaunias | Springer [Internet]. [cité 10 déc 2017]. Disponible sur: [//www.springer.com/la/book/9783662107409](http://www.springer.com/la/book/9783662107409)
13. Auyeung KM, Laughlin S, Terbrugge KG. Prenatal Diagnosis of Unusual Fetal Pial Arteriovenous Malformation: A Case Report. *Interv Neuroradiol*. 2003;9(2):163–168.

14. Paladini D, Palmieri S, D'angelo A, Martinelli P. Prenatal ultrasound diagnosis of cerebral arteriovenous fistula. *Obstet Gynecol.* 1996;88(4):678–681.
15. Comstock CH, Kirk JS. Arteriovenous malformations. Locations and evolution in the fetal brain. *J Ultrasound Med.* 1991;10(7):361–365.
16. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, MacDonald RL. Cerebral venous malformation—arteriovenous malformation transition forms. *J Neurosurg.* 1996;85(1):9–13.
17. Stevens J, Leach JL, Abruzzo T, Jones BV. De Novo Cerebral Arteriovenous Malformation: Case Report and Literature Review. *Am J Neuroradiol.* 7 août 2008;30(1):111-2.
18. Stapf, Christian, Mohr, Jay P. New concepts in adult brain arteriovenous malformations. *Current Opinion in Neurology:* February 2000 13 : 63-67
19. Brereton RJ. Eosinophilic meningitis and radiculomyelitis in Thailand caused by CNS invasion of *grathostoma spinigerum* and *angiostrongylus cantonesis*: E. Schmutzhard, P. Boongird, and A. Vejjajiva. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 80–87,(January), 1988. *J Pediatr Surg.* 1988;23(9):879.
20. Waltimo, O. The change is size of intracranial arteriovenous malformations. *Journal of the Neurological Sciences* , May 1973, 19 :21-27.
21. NUKUI H, MIYAGI O, TAMADA J, MITSUKA S, KAWAFUCHI J. Long-term follow-up study by cerebral angiography in cases with arteriovenous malformation of the brain. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1982;22(2):125–132.
22. Sawlani V, Handique A, Phadke RV. Spontaneous regression of cerebral AVM due to thrombosis of draining vein—angiographic and MRI demonstration. *J Neurol Sci.* août 2004;223(2):195-8.
23. Lee S, Vilela P, Willinsky R, TerBrugge K. Spontaneous regression of cerebral arteriovenous malformations: clinical and angiographic analysis with review of the literature. *Neuroradiology.* janv 2002;44(1):11-6.
24. Panciani PP, Fontanella M, Carlino C, Bergui M, Ducati A. Progressive spontaneous occlusion of a cerebellar AVM: Pathogenetic hypothesis and review of literature. *Clin Neurol Neurosurg.* mai 2008;110(5):502-10.
25. Patel MC, Hodgson TJ, Kemeny AA, Forster DM. Spontaneous Obliteration of Pial Arteriovenous Malformations: A Review of 27 Cases. 2001;6.
26. Abdulrauf SI, Malik GM, Awad IA. Spontaneous Angiographic Obliteration of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery.* 1 févr 1999;44(2):280-7.

27. Hashimoto T, Mesa-Tejada R, Quick CM, Bollen AW, Joshi S, Pile-Spellman J, et al. Evidence of increased endothelial cell turnover in brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. juill 2001;49(1):124-31; discussion 131-132.
28. Shenkar R, Elliott JP, Diener K, Gault J, Hu L-J, Cohrs RJ, et al. Differential Gene Expression in Human Cerebrovascular Malformations. *Neurosurgery*. févr 2003;52(2):465-78.
29. Lasjaunias P. A revised concept of the congenital nature of cerebral arteriovenous malformations. *Interv Neuroradiol*. 1997;3(4):275–281.
30. Bailly S, Dupuis-Girod S, Plauchu H. Maladie de Rendu-Osler: Dysfonctionnement de la signalisation TGF β dans les cellules endothéliales. *médecine/sciences*. oct 2010;26(10):855-60.
31. van Beijnum J, van der Worp HB, Schippers HM, van Nieuwenhuizen O, Kappelle LJ, Rinkel GJE, et al. Familial occurrence of brain arteriovenous malformations: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry*. 1 nov 2007;78(11):1213-7.
32. van Beijnum J, MD, PhD, H. Bart van der Worp, MD, PhD, Ale Algra, MD, PhD et al. Prevalence of Brain Arteriovenous Malformations in First-Degree Relatives of Patients With a Brain Arteriovenous Malformation. *Stroke*. 2014;45:3231–3235
33. Kim H, Su H, Weinsheimer S, Pawlikowska L, Young WL. Brain Arteriovenous Malformation Pathogenesis: A Response-to-Injury Paradigm. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;111:83-92.
34. Rangel-Castilla L, Russin JJ, Martinez-del-Campo E, Soriano-Baron H, Spetzler RF, Nakaji P. Molecular and cellular biology of cerebral arteriovenous malformations: a review of current concepts and future trends in treatment. *Neurosurg Focus*. 2014;37(3):E1.
35. Komiyama M. Pathogenesis of Brain Arteriovenous Malformations. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(6):317-25.
36. Spelle L, C. Mounayer, M. Piotin, J. Moret. Malformations artérioveineuses intracrâniennes : données épidémiologiques et génétiques. *Journal of Neuroradiology* 31, 2004, 362-364
37. Berman MF, Sciacca RR, Pile-Spellman J, Stapf C, Connolly ES, Mohr JP, et al. The Epidemiology of Brain Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery*. 1 août 2000;47(2):389-97.

38. Perret G, Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section VI. Arteriovenous malformations. An analysis of 545 cases of cranio-cerebral arteriovenous malformations and fistulae reported to the cooperative study. *J Neurosurg.* 1966 Oct;25(4):467-90.
39. 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;73(3):387–391.
40. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49(1):1–10.
41. Al-Shahi R. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture-recapture analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 nov 2002;73(5):547-51.
42. 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.* 1 mai 2003;34(5):e29-33.
43. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, et al. Prospective, Population-Based Detection of Intracranial Vascular Malformations in Adults: The Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke.* 1 mai 2003;34(5):1163-9.
44. Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A et al. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke.* 2000 Jun;31(6):1307-10.
45. Abecassis IJ, Xu DS, Batjer HH, Bendok BR. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus.* 2014;37(3):E7.
46. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Pile-Spellman J, Mohr JP. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. :7.
47. Murthy SB, Merkler AE, Omran SS, Gialdini G, Gusdon A, Hartley B, et al. Outcomes after intracerebral hemorrhage from arteriovenous malformations. *Neurology.* 16 mai 2017;88(20):1882-8.
48. van Beijnum J, Lovelock CE, Cordonnier C, Rothwell PM, Klijn CJM, Al-Shahi Salman R, et al. Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. *Brain.* 20 juin 2008;132(2):537-43.

49. Schramm J. Chapter 4 - Seizures associated with cerebral arteriovenous malformations. In: Spetzler RF, Moon K, Almefty RO, éditeurs. Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 12 déc 2017]. p. 31-40. (Arteriovenous and Cavernous Malformations; vol. 143).
50. Osipov A, Koennecke H-C, Hartmann A, Young WL, Pile-Spellman J, Hacein-Bey L, et al. Seizures in Cerebral Arteriovenous Malformations: Type, Clinical Course, and Medical Management. *Interv Neuroradiol.* mars 1997;3(1):37-41.
51. Galletti F, Costa C, Cupini LM, Eusebi P, Hamam M, Caputo N, et al. Brain arteriovenous malformations and seizures: an Italian study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 mars 2014;85(3):284-8.
52. Shankar JJS, Menezes RJ, Pohlmann-Eden B, Wallace C, terBrugge K, Krings T. Angioarchitecture of Brain AVM Determines the Presentation with Seizures: Proposed Scoring System. *Am J Neuroradiol.* 1 mai 2013;34(5):1028-34.
53. Josephson CB, Bhattacharya JJ, Counsell CE, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts R, et al. Seizure risk with AVM treatment or conservative management. *Neurology.* 7 août 2012;79(6):500-7.
54. Evans RW. Diagnostic testing for the evaluation of headaches. *Neurol Clin.* 1996 Feb;14(1):1-26.
55. Frishberg BM. Neuroimaging in presumed primary headache disorders. *Semin Neurol.* 1997;17(4):373-82.
56. Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A et al. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke.* 2000 Jun;31(6):1307-10.
57. Waltimo O, Hokkanen E, Pirskanen R. Intracranial arteriovenous malformations and headache. *Headache J Head Face Pain.* 1975;15(2):133–135.
58. Choi JH, Mast H, Hartmann A, Marshall RS, Pile-Spellman J, Mohr JP, et al. Clinical and morphological determinants of focal neurological deficits in patients with unruptured brain arteriovenous malformation. *J Neurol Sci.* déc 2009;287(1-2):126-30.
59. Kim DJ, Krings T. Whole-Brain Perfusion CT Patterns of Brain Arteriovenous Malformations: A Pilot Study in 18 Patients. *Am J Neuroradiol.* 1 déc 2011;32(11):2061-6.
60. Al-Shahi R¹, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain.* 2001 Oct;124(Pt 10):1900-26.

61. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986;65(4):476–483.
62. Spears J, TerBrugge KG, Moosavian M, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC, et al. A Discriminative Prediction Model of Neurological Outcome for Patients Undergoing Surgery of Brain Arteriovenous Malformations. *Stroke.* 1 juin 2006;37(6):1457-64.
63. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A Supplementary Grading Scale for Selecting Patients With Brain Arteriovenous Malformations for Surgery. *Neurosurgery.* avr 2010;66(4):702-13.
64. Kim H, Ablak AA, Nelson J, McCulloch CE, Bervini D, Morgan MK, et al. Validation of the Supplemented Spetzler-Martin Grading System for Brain Arteriovenous Malformations in a Multicenter Cohort of 1009 Surgical Patients: *Neurosurgery.* janv 2015;76(1):25-33.
65. Spetzler RF, Ponce FA. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2011;114(3):842–849.
66. Pollock BE, Flickinger JC. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2002;96(1):79–85.
67. Andrade-Souza YM, Zadeh G, Scora D, Tsao MN, Schwartz ML, Kondziolka D, et al. Radiosurgery for Basal Ganglia, Internal Capsule, and Thalamus Arteriovenous Malformation: Clinical Outcome. *Neurosurgery.* 1 janv 2005;56(1):56-64.
68. Maruyama K, Kondziolka D et al. Stereotactic radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations: factors affecting outcome. *J Neurosurg.* 2004 Mar;100(3):407-13.
69. Maruyama K¹, Shin M et al. Gamma knife surgery for arteriovenous malformations involving the corpus callosum. *J Neurosurg.* 2005 Jan;102 Suppl:49-52.
70. Pollock BE, Gorman DA, Brown PD. Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus, and brainstem. *J Neurosurg.* 2004;100(2):210–214.
71. Andrade-Souza YM, Zadeh G, Ramani M, Scora D, Tsao MN, Schwartz ML. Testing the radiosurgery-based arteriovenous malformation score and the modified Spetzler—Martin grading system to predict radiosurgical outcome. *J Neurosurg.* 2005;103(4):642–648.
72. Cohen-Gadol AA, Pollock BE. Radiosurgery for arteriovenous malformations in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2006;104(6):388–391.

73. Colombo F, Cavedon C, Casentini L, Francescon P, Causin F, Pinna V. Early results of CyberKnife radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2009;111(4):807–819.
74. Raffa SJ, Chi Y-Y, Bova FJ, Friedman WA. Validation of the radiosurgery-based arteriovenous malformation score in a large linear accelerator radiosurgery experience. *J Neurosurg.* 2009;111(4):832–839.
75. Pollock BE, Brown RD. Use of the Modified Rankin Scale to assess outcome after arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurology.* 2006;67(9):1630–1634.
76. Wegner RE, Oysul K, Pollock BE, Sirin S, Kondziolka D, Niranjana A, et al. A Modified Radiosurgery-Based Arteriovenous Malformation Grading Scale and Its Correlation With Outcomes. *Int J Radiat Oncol.* 2011;79(4):1147-50.
77. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Maitz AH, Lunsford LD. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38(3):485–490.
78. Pollock BE, Flickinger JC. Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading system. *Neurosurgery.* 2008;63(2):239-43.
79. Starke RM, Yen C-P, Ding D, Sheehan JP. A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients. *J Neurosurg.* 2013;981-7.
80. Dumont T, Kan P, Snyder K, Hopkins LN, Siddiqui A, Levy E. A proposed grading system for endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations: Buffalo score. *Surg Neurol Int.* 2015;6(1):3.
81. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis: Clinical article. *J Neurosurg.* 2013;118(2):437-43.
82. Kim H, Sidney S, McCulloch CE, Poon KYT, Singh V, Johnston SC, et al. Racial/Ethnic Differences in Longitudinal Risk of Intracranial Hemorrhage in Brain Arteriovenous Malformation Patients. *Stroke.* 2007;38(9):2430-7.
83. David JL, Todd ML, Robert WH, Eugene SF, Eric CF. Hypertension, Small Size, and Deep Venous Drainage Are Associated with Risk of Hemorrhagic Presentation of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery.* 1998;42(3):481-9.
84. Marks MP, Lane B, Steinberg GK, Chang PJ. Hemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations: angiographic determinants. *Radiology.* 1990 Sep;176(3):807-13.

85. Turjman F, Massoud TF et al. Correlation of the Angioarchitectural Features of Cerebral Arteriovenous Malformations with Clinical Presentation of Hemorrhage Clinical Study. *Neurosurgery*. 1995 Nov;37(5):856-60; discussion 860-2
86. Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, Kitahara T, Kurata A, Irikura K. An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. févr 1992;76(2):239-43.
87. Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg*. mars 1983;58(3):331-7.
88. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Laakso A. Natural history of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1 nov 2008;63(5):823-31.
89. Gerber DE, Chan TA. Recent advances in radiation therapy. *Am Fam Physician*. 1 déc 2008;78(11):1254-62.
90. Alexander III E, 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;83(2):271–276.
91. Caveness WF. The late effects of central nervous system irradiation in the monkey. *No Shinkei Geka*. oct 1980;8(10):895-9.
92. Kjellberg RN. Stereotactic Bragg peak proton beam radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Ann Clin Res*. 1986;18 Suppl 47:17-9.
93. Flickinger JC. An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17(4):879–885.
94. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 2000;47(2):291-8.
95. Hall EJ, Brenner DJ. The radiobiology of radiosurgery: rationale for different treatment regimes for AVMs and malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25(2):381–385.
96. Ogilvy CS. Radiation therapy for arteriovenous malformations: a review. *Neurosurgery*. 1990 May;26(5):725-35.
97. Werner-Wasik M, Rudoler S, Preston PE, Hauck WW, Downes BM, Leeper D, et al. Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(2):299–304.

98. Kiran NAS, Kale SS, Kasliwal MK, Vaishya S, Gupta A, Singh Sharma M, et al. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations of basal ganglia, thalamus and brainstem—a retrospective study comparing the results with that for AVMs at other intracranial locations. *Acta Neurochir (Wien)*. déc 2009;151(12):1575-82.
99. Zabel A, Milker-Zabel S, Huber P, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Debus J. Treatment outcome after linac-based radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations: Retrospective analysis of factors affecting obliteration. *Radiother Oncol*. oct 2005;77(1):105-10.
100. Liščák R, Vladyka V, Šimonová G, Urgošík D, Novotný J, Janoušková L, et al. Arteriovenous malformations after Leksell Gamma Knife radiosurgery. *Neurosurgery*. juin 2007;60(6):1005-16.
101. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Pollock BE, Yamamoto M, Gorman DA, et al. A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(1):67–74.
102. Statham P, Macpherson P, Johnston R, Forster DM, Adams JH, Todd NV. Cerebral radiation necrosis complicating stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 1990;53(6):476-9.
103. Finitsis S, Anxionnat R, Bracard S, Lebedinsky A, Marchal C, Picard L. Symptomatic Radionecrosis after AVM Stereotactic Radiosurgery. *Interv Neuroradiol*. mars 2005;11(1):25-33.
104. Yen C-P, Matsumoto JA, Wintermark M, Schwyzer L, Evans AJ, Jensen ME, et al. Radiation-induced imaging changes following Gamma Knife surgery for cerebral arteriovenous malformations: Clinical article. *J Neurosurg*. janv 2013;118(1):63-73.
105. Nishio S, Morioka T, Inamura T, Takeshita I, Fukui M, Sasaki M, et al. Radiation-induced brain tumours: potential late complications of radiation therapy for brain tumours. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(8):763-70.
106. Muracciole X, Régis J. Radiosurgery and carcinogenesis risk. In: *Modern Management of Acoustic Neuroma*. Karger Publishers; 2008. p. 207–213.
107. Jokura H, Kawagishi J, Sugai K, Akabane A, Boku N, Takahashi K. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: the Furukawa experience. In: *Japanese Experience with Gamma Knife Radiosurgery*. Karger Publishers; 2009. p. 20–30.

108. Douglas JG, Goodkin R. Treatment of arteriovenous malformations using Gamma Knife surgery: the experience at the University of Washington from 2000 to 2005. 2008;
109. Inoue HK. Long-term results of Gamma Knife surgery for arteriovenous malformations: 10-to 15-year follow up in patients treated with lower doses. Spec Suppl. 2006;105(7):64–68.
110. Izawa M, Hayashi M et Al. Long-term complications after gamma knife surgery for arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2005 Jan;102 Suppl:34-7.
111. Recurrence of a cerebral arteriovenous malformation after surgical excision.pdf.
112. Santoro, A., Giuliani, S., & Paolini, S. (2000). Recurrent arteriovenous malformation in an adult. Journal of Neurosurgery, 93(6), 1082-1082.
113. Rodríguez-Arias C, Martínez R, Rey G, Bravo G. Recurrence in a different location of a cerebral arteriovenous malformation in a child after radiosurgery. Childs Nerv Syst. 2000;16(6):363–365.
114. Recommandation HAS novembre 2011: PLACE DE L'IRRADIATION INTRACRÂNIENNE EN CONDITIONS STÉRÉOTAXIQUES (RADIOCHIRURGIE ET RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE) DANS LE TRAITEMENT DE PATHOLOGIES NON CANCÉREUSES. TOME IV : LES MALFORMATIONS ARTÉRIO-VEINEUSES
115. AVM Guideline IRSA. March 2009.
116. Luessenhop AJ. ARTIFICIAL EMBOLIZATION OF CEREBRAL ARTERIES: REPORT OF USE IN A CASE OF ARTERIOVENOUS MALFORMATION. J Am Med Assoc. 12 mars 1960;172(11):1153.
117. Luessenhop et Presper - 1975 - Surgical embolization of cerebral arteriovenous ma.pdf.
118. Crowley RW, Ducruet AF, McDougall CG, Albuquerque FC. Endovascular Advances for Brain Arteriovenous Malformations: Neurosurgery. févr 2014;74:S74-82.
119. Wikholm G et al. The Göteborg Cohort of Embolized Cerebral Arteriovenous Malformations: A 6-year Follow-up. Neurosurgery 49:799–806, 2001
120. Yu SCH, Chan MSY, Lam JMK, Tam PHT, Poon WS. Complete Obliteration of Intracranial Arteriovenous Malformation with Endovascular Cyanoacrylate Embolization: Initial Success and Rate of Permanent Cure. 2004;5.
121. Saatci I, Geyik S, Yavuz K, Cekirge HS. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-

term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course: Clinical article. *J Neurosurg.* juill 2011;115(1):78-88.

122. Katsaridis V, Papagiannaki C, Aimar E. Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) with Onyx in 101 patients. *Neuroradiology.* juill 2008;50(7):589-97.

123. van Rooij WJ, Jacobs S, Sluzewski M, van der Pol B, Beute GN, Sprengers ME. Curative Embolization of Brain Arteriovenous Malformations with Onyx: Patient Selection, Embolization Technique, and Results. *Am J Neuroradiol.* août 2012;33(7):1299-304.

124. Seldinger. The Seldinger technique. Reprint from *Acta Radiologica* 1953. *AJR Am J Roentgenol.* 1984 Jan;142(1):5-7

125. Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg.* 1974 Aug;41(2):125-45.

126. R. Siekmann. Basics and Principles in the Application of Onyx LD Liquid Embolic System in the Endovascular Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Interv Neuroradiol.* 2005 Oct; 11(Suppl 1): 131–140.

127. Vinuela F, Duckwiler G, Guglielmi G. Contribution of interventional neuroradiology in the therapeutic management of brain arteriovenous malformations. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* avr 1997;6(4):268-71.

128. Weber W, Kis B, Siekmann R, Jans P, Laumer R, Kühne D. PREOPERATIVE EMBOLIZATION OF INTRACRANIAL ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS WITH ONYX. *Neurosurgery.* 1 août 2007;61(2):244-54.

129. Starke RM, Komotar RJ, Otten ML, Hahn DK, Fischer LE, Hwang BY, et al. Adjuvant Embolization With N-Butyl Cyanoacrylate in the Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations: Outcomes, Complications, and Predictors of Neurologic Deficits. *Stroke.* 1 août 2009;40(8):2783-90.

130. Gobin YP, Laurent A, Merienne L, Schlienger M, Aymard A, Houdart E, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg.* juill 1996;85(1):19-28.

131. Ledezma CJ, Hoh BL, Carter BS, Pryor JC, Putman CM, Ogilvy CS. Complications of Cerebral Arteriovenous Malformation Embolization: Multivariate Analysis of Predictive Factors. *Neurosurgery.* 1 avr 2006;58(4):602-11.

132. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Laakso A. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of

hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery*. nov 2008;63(5):823-9; discussion 829-831.

133. Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, Rodesch G, Brock M, Lasjaunias P. Cerebral Arteriovenous Malformations and Associated Aneurysms: Analysis of 305 Cases from a Series of 662 Patients. *Neurosurgery*. 1 avr 2000;46(4):793-802.

134. Stemer AB, Bank WO, Armonda RA, Liu A-H, Herzig DW, Bell RS. Acute embolization of ruptured brain arteriovenous malformations. *J NeuroInterventional Surg*. mai 2013;5(3):196-200.

135. Pierot L, Cognard C, Herbreteau D, Fransen H, van Rooij WJ, Boccardi E, et al. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations using a liquid embolic agent: results of a prospective, multicentre study (BRAVO). *Eur Radiol*. oct 2013;23(10):2838-45.

136. Valavanis A, Yaşargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 1998;24:131-214.

137. Panagiotopoulos V, Gizewski E, Asgari S, Regel J, Forsting M, Wanke I. Embolization of Intracranial Arteriovenous Malformations with Ethylene-Vinyl Alcohol Copolymer (Onyx). *Am J Neuroradiol*. janv 2009;30(1):99-106.

138. van Beijnum J et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 Nov 9;306(18):2011-9.

139. Iosif C, de Lucena AF, Abreu-Mattos LG, Ala VHE, El-Ghanam A, Saleme S, et al. Curative endovascular treatment for low-grade Spetzler-Martin brain arteriovenous malformations: a single-center prospective study. *J NeuroInterventional Surg*. 2 janv 2019;neurintsurg-2018-014390.

140. Sy ECN, Melot A, Troude L, Al-Falasi M, Brunel H, Roche P-H. Delayed hemorrhagic complication after complete embolization of a brain arteriovenous malformation. *Neurochirurgie*. 2018 Sep;64(4):316-320.

141. Keller E, Yonekawa Y, Imhof H, Tanaka M, Valavanis A. Intensive care management of patients with severe intracerebral haemorrhage after endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Neuroradiology*. juin 2002;44(6):513-21.

142. Diaz O, Scranton R. Endovascular treatment of arteriovenous malformations. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 25 juin 2018]. p. 1311-7.

Disponible

sur:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444534866000685>

143. Ogilvy CS, Stieg PE et al. Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Circulation*. 2001 May 29;103(21):2644-57.
144. Haw CS, terBrugge K et al. Complications of embolization of arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg*. 2006 Feb;104(2):226-32.
145. Feliciano CE, Rodríguez-Mercado R. A Proposal for a New Arteriovenous Malformation Grading Scale for Neuroendovascular Procedures and Literature Review. 2011;7.
146. Feliciano CE, de León-Berra R, Hernández-Gaitán MS, Torres HM, Creagh O, Rodríguez-Mercado R. Provocative Test with Propofol: Experience in Patients with Cerebral Arteriovenous Malformations Who Underwent Neuroendovascular Procedures. *Am J Neuroradiol*. mars 2010;31(3):470-5.
147. Gupta R, Adeeb N, Moore JM, Motiei-Langroudi R, Griessenauer CJ, Patel AS, et al. Validity assessment of grading scales predicting complications from embolization of cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg*. déc 2016;151:102-7.
148. Miller CE, Quayyum Z, McNamee P, Al-Shahi Salman R, on behalf of the SIVMS Steering Committee. Economic Burden of Intracranial Vascular Malformations in Adults: Prospective Population-Based Study. *Stroke*. 1 juin 2009;40(6):1973-9.
149. Pia HW. The indications and contraindications for treatment or assessment in cerebral angiomas. In: *Cerebral angiomas* [Internet]. Springer, Berlin, Heidelberg; 1975 [cité 25 juin 2018]. p. 1-8. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-66042-9_1
150. Bendok BR, El Teclé NE, El Ahmadieh TY, Koht A, Gallagher TA, Carroll TJ, et al. Advances and Innovations in Brain Arteriovenous Malformation Surgery: Neurosurgery. févr 2014;74:S60-73.
151. Vellimana AK, Sciubba DM, Noggle JC, Jallo GI. CURRENT TECHNOLOGICAL ADVANCES OF BIPOLAR COAGULATION: Oper Neurosurg. mars 2009;64:ons11-9.
152. Coenen VA, Dammert S, Reinges MHT, Mull M, Gilsbach JM, Rohde V. Image-guided microneurosurgical management of small cerebral arteriovenous malformations: the value of navigated computed tomographic angiography. *Neuroradiology*. janv 2005;47(1):66-72.

153. Russell SM, Woo HH, Joseffer SS, Jafar JJ. Role of Frameless Stereotaxy in the Surgical Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations: Technique and Outcomes in a Controlled Study of 44 Consecutive Patients. *Neurosurgery*. 1 nov 2002;51(5):1108-18.
154. Kato Y, Oda J, Kumar A, Watabe T, Imizu S, Chen S, et al. The application of intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography and analysis of fluorescence intensity in cerebrovascular surgery. *Surg Neurol Int*. 2011;2(1):42.
155. Torné R, Rodríguez-Hernández A, Lawton MT. Intraoperative arteriovenous malformation rupture: causes, management techniques, outcomes, and the effect of neurosurgeon experience. *Neurosurg Focus*. sept 2014;37(3):E12.
156. Pavesi G, Rustemi O, Berlucchi S, Frigo AC, Gerunda V, Scienza R. Acute surgical removal of low-grade (Spetzler-Martin I-II) bleeding arteriovenous malformations. *Surg Neurol*. déc 2009;72(6):662-7.
157. Jafar JJ, Rezai AR. Acute surgical management of intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1994 Jan;34(1):8-12; discussion 12-3.
158. Puzzilli F, Mastronardi L, Ruggeri A, Lunardi P. Early surgical treatment of intracerebral hemorrhages caused by AVM: our experience in 10 cases. *Neurosurg Rev*. juin 1998;21(2-3):87-92.
159. Meyer PG, Orliaguet GA, Zerah M, Charron B, Jarreau M-M, Brunelle F, et al. Emergency management of deeply comatose children with acute rupture of cerebral arteriovenous malformations. *Can J Anesth*. :9.
160. Iwama T, Yoshimura K, Keller E, Imhof H-G, Khan N, Leblebicioglu-Könu D, et al. Emergency Craniotomy for Intraparenchymal Massive Hematoma after Embolization of Supratentorial Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery*. 1 déc 2003;53(6):1251-60.
161. 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*. mars 2005;56(3):485-93.
162. Taylor CL, Dutton K, Rappard G, Pride GL, Replogle R, Purdy PD, et al. Complications of preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. mai 2004;100(5):810-2.
163. Hauck EF, Welch BG, White JA, Purdy PD, Pride LG, Samson D. Preoperative Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations with Onyx. *Am J Neuroradiol*. mars 2009;30(3):492-5.

164. Sanchez-Mejia RO, McDermott MW, Tan J, Kim H, Young WL, Lawton MT. **RADIOSURGERY FACILITATES RESECTION OF BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AND REDUCES SURGICAL MORBIDITY.** *Neurosurgery.* 1 févr 2009;64(2):231-40.
165. Foroughi M, Kemeny AA, Lehecka M, Wons J, Kajdi L, Hatfield R, et al. Operative intervention for delayed symptomatic radionecrotic masses developing following stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations—case analysis and literature review. *Acta Neurochir (Wien).* mai 2010;152(5):803-15.
166. van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Salman RA-S, Kappelle LJ, Rinkel GJ, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2011;306(18).
167. Hoh BL, Ogilvy CS, Butler WE, Loeffler JS, Putman CM, Chapman PH. Multimodality treatment of nongalenic arteriovenous malformations in pediatric patients. *Neurosurgery.* août 2000;47(2):346-57; discussion 357-358.
168. Izawa M, Chernov M, Hayashi M, Iseki H, Hori T, Takakura K. Combined management of intracranial arteriovenous malformations with embolization and Gamma Knife radiosurgery: comparative evaluation of the long-term results. *Surg Neurol.* janv 2009;71(1):43-52.
169. Zabel-du Bois A, Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, Debus J. Risk of Hemorrhage and Obliteration Rates of LINAC-Based Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations Treated After Prior Partial Embolization. *Int J Radiat Oncol.* juill 2007;68(4):999-1003.
170. Andrade-Souza YM, Ramani M, Scora D, Tsao MN, terBrugge K, Schwartz ML. **EMBOLIZATION BEFORE RADIOSURGERY REDUCES THE OBLITERATION RATE OF ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS.** *Neurosurgery.* 1 mars 2007;60(3):443-52.
171. Back AG, Vollmer D, Zeck O, Shkedy C, Shedden PM. Retrospective analysis of unstaged and staged Gamma Knife surgery with and without preceding embolization for the treatment of arteriovenous malformations. 2008;
172. Wedderburn CJ, van Beijnum J, Bhattacharya JJ, Counsell CE, Papanastassiou V, Ritchie V, et al. Outcome after interventional or conservative management of unruptured brain arteriovenous malformations: a prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol.* 2008;7(3):223–230.

173. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *The Lancet*. févr 2014;383(9917):614-21.
174. Pierot L, Fiehler J, Cognard C, Soderman M, Spelle L. Will A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations Change Our Clinical Practice? *Am J Neuroradiol*. 1 mars 2014;35(3):416-7.
175. Moon K, Levitt MR, Almefty RO, Nakaji P, Albuquerque FC, Zabramski JM, et al. Safety and Efficacy of Surgical Resection of Unruptured Low-grade Arteriovenous Malformations From the Modern Decade: *Neurosurgery*. déc 2015;77(6):948-53.
176. Lang M, Moore NZ, Rasmussen PA, Bain MD. Treatment Outcomes of A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformation-Eligible Unruptured Brain Arteriovenous Malformation Patients. *Neurosurgery*. 2018 Sep 1;83(3):548-555
177. Ding D, Starke RM, Kano H, Lee JYK, Mathieu D, Pierce J, et al. Radiosurgery for Unruptured Brain Arteriovenous Malformations: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurgery*. juin 2017;80(6):888-98.

**Efficacité et morbi-mortalité de la
radio-chirurgie dans le traitement des MAV cérébrales éligibles
selon ARUBA : étude rétrospective de 249 patients**

Auteurs :

Jean-François Hak¹

Giorgio Spatola², MD

Sophie Chopinet³, MD

Nadine Girard¹, MD, PhD

Hervé Brunel¹, MD, PhD

Jean Regis², MD, PhD

Affiliations:

1. Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Timone University Hospital, Aix-Marseille University, Marseille, France
2. Department of Functional Neurosurgery, Timone University Hospital, Aix-Marseille University, Marseille, France
3. Department of Digestive Surgery, Timone University Hospital, Aix-Marseille University, Marseille, France

Mots clés :

Malformation artérioveineuse ; ARUBA ; Gamma-Knife ; Radiochirurgie ; Non rompue

Nombre de mots du résumé : 280

Nombre de mots de l'article: 3466

Nombre de références : 34

Nombre de tableaux et / ou de figures : 7

RESUME

OBJECTIF : Selon ARUBA, le traitement conservateur des malformations artérioveineuses cérébrales (MAV) non rompues serait supérieur à tout type d'intervention. Notre objectif est d'évaluer l'efficacité et les effets secondaires de la radiochirurgie stéréotaxique (RCS) chez les patients porteurs de MAV répondant aux critères d'inclusion selon ARUBA.

MATERIELS ET METHODES : Nous avons évalué la morbi-mortalité à moyen terme des MAV cérébrales naïves non rompues avec un volume ≤ 5 cc et éligibles selon l'étude ARUBA après traitement par Gamma-Knife (GKRS) et avec un suivi minimum de 3 ans.

RESULTATS :

De 1992 à 2014, 249 patients répondaient à nos critères d'inclusion. L'âge médian était de 36 ans (18-78). Le volume médian du nidus traité était de 1,3 cm³ (0,4-5) et 63% des MAV étaient situés dans des zones éloquentes (n=157). Pour la plupart des MAV, le RBAS était entre 1-1,8 (76%) (n=190), le grade de Spetzler-Martin entre II-III (73%) (n=180), le VBAS était évalué ≤ 1 point pour 75% des patients (n=187).

Le taux global d'oblitération des MAV était de 77,1% après au moins 3 GKRS. Après 1 GKRS, le taux d'oblitération était de 67% et 73,5% après 2 GKRS. La dose moyenne à la marge était de 24 Gy (15-25) et le suivi moyen de 45,04 mois (36-205,28). Le taux de saignement jusqu'au dernier suivi était de 3.2% (n=8) correspondant à un taux annuel de 1.03%. Le taux de changements induits par les radiations (CIR) symptomatiques permanents était de 2% (n=5), parmi lesquels 4 patients ont présenté une majoration de la manifestation épileptique initiale et 1 patient a présenté une apparition de déficit neurologique (2.1%). Aucun patient ne présentait de radionécrose ni de kyste radio-induit lors du dernier suivi.

CONCLUSION :

Nos résultats ne confirment pas les conclusions d'ARUBA. L'association du taux très faible de toxicité post-GKRS associé au taux d'occlusion élevé orienterait en faveur d'une stratégie initiale par GKRS pour les petites MAV non rompues.

INTRODUCTION

L'histoire naturelle des malformations artério-veineuses cérébrales (MAV) n'est pas complètement comprise. Leur taille peut varier avec le temps en augmentant, en diminuant ou même en disparaissant de manière inattendue¹⁷. Leur prévalence varie entre 14 et 18 cas pour 100 000 ^{4,2} avec une localisation préférentielle dans les zones supra-tentorielles (90%) ²⁴. La rupture hémorragique de la MAV est la complication la plus grave ¹. Le risque d'hémorragie cérébrale spontanée peut varier de 1 à 4% par an en fonction de différents facteurs de risque (drainage profond, anévrismes associés, localisation profonde) ^{12,13}. Le taux de morbidité peut varier de 30 à 50% ^{20,32} et le taux de mortalité de 10 à 20% selon les différentes études ^{20,34,26}. La MAV non rompue peut être prise en charge par observation médicale, résection microchirurgicale, traitement endovasculaire ou radiochirurgie, en fonction des disponibilités techniques locales et de l'expérience de l'équipe soignante.

En 2014, l'essai ARUBA a comparé la gestion médicale des MAV non rompues à la gestion médicale associée à un traitement interventionnel. Cet essai a été arrêté en raison d'une augmentation du taux de complications dans le groupe traitement interventionnel par rapport au groupe suivi médical seul pendant un suivi de 33,3 mois^{18,19}. L'étude ARUBA a suscité de nombreuses critiques et la question de la meilleure modalité de traitement des MAV non rompues fait toujours l'objet d'un débat.

Le principal défi actuel est de savoir comment gérer une MAV non rompue, en fonction de sa localisation, de sa taille et d'autres facteurs de risque de saignement ²⁸, et de choisir parmi les différentes modalités de traitement : microchirurgie, embolisation et radiochirurgie, chacune présentant des taux de complications (29%, 25% et 13% respectivement ⁸) et des taux d'oblitération variable (respectivement 97%, 40-60% et 60-80% respectivement ⁸).

La radiochirurgie stéréotaxique (RCS) est une modalité non invasive permettant l'oblitération progressive de la MAV sur une période de 2 à 3 ans. En raison de son important gradient de dose, la toxicité de la RCS sur le tissu cérébral adjacent est très faible, même dans les régions les plus éloignées. Le seul facteur de limitation de l'indication de la RCS est la taille. Dans notre centre, les MAV de petite et moyenne

taille ($\leq 5\text{cm}^3$) sont considérées comme une indication standard pour un traitement initial par Gamma-Knife (GKRS). En dehors de rares situations spécifiques, les MAV $\geq 5\text{ cm}^3$ sont généralement traitées différemment (soit par embolisation, soit par microchirurgie, soit par RCS fractionnée ou soit par une combinaison multi-modale). Dans la littérature, les modifications radio-induites (CIR) sont considérées comme rares et le taux d'oblitération sur cinq ans est compris entre 60 et 80%^{8,10,29}.

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité du traitement par GKRS des MAV non rompues éligibles à une prise en charge initiale par RCS et de comparer l'innocuité du GKRS par rapport à l'histoire naturelle des MAV rapportés par l'étude ARUBA.

MATERIELS AND METHODES

Schéma expérimental

Une étude rétrospective monocentrique a été menée de 1992 à 2014 à l'hôpital universitaire Timone. Les données ont été collectées à partir de 6 sources différentes: registre de radiochirurgie locale de tous les traitements Gamma-Knife, console de traitement Leksell Gamma-Plan® (Elekta AB, Stockholm, Suède), archives médicales des patients archivées, logiciel (Xplore-EDL, La Seyne-Sur-Mer, France) pour la gestion des données radiologiques (diagnostiques et interventionnels), d'un système d'archivage d'images et de communication (PACS General Electric, Chicago, Illinois, États-Unis) puis ces données ont été centralisées pour cette étude. Les données radiologiques ont été centralisées et analysées par un neuroradiologue expérimenté indépendamment de l'équipe de neurochirurgie.

Caractéristiques des patients

Tous les traitements par GKRS ont été réalisés entre août 1992 et décembre 2014 à l'hôpital universitaire Timone (Marseille, France). Le choix du traitement a été déterminé après une concertation multidisciplinaire au sein de l'hôpital.

Selon l'essai ARUBA, les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : patients adultes ne présentant aucun antécédent de rupture hémorragique de MAV, pas de chirurgie et/ou d'embolisation préalable. Toutes les MAV éligibles à une prise en charge initial par GKRS et remplissant aux critères ARUBA avec au moins 3 ans de suivi clinique et radiologique ont été inclus dans cette étude.

Données recueillies

Les données recueillies avant le traitement par GKRS étaient le sexe, l'âge, la manifestation clinique de la MAV, le diamètre maximal du nidus, le volume du nidus, la localisation dans une zone éloquente.

Les localisations éloquentes ont été identifiées selon la classification de Spetzler-Martin ²⁷. Le score de Spetzler-Martin ²⁷, le score de RCS modifié des MAV (RBAS) ²³ et l'échelle Virginia Brain AVM (VBAS) ³⁰ ont été déterminés pour chaque MAV.

Les variables liées au GKRS étaient la date du traitement, la dose périphérique délivrée et l'isodose périphérique moyenne.

Traitement par Gamma-Knife

Le cadre stéréotaxique Leksell (modèle G, Elekta Instrument AB) a été placé sous anesthésie locale, permettant alors une exploration stéréotaxique des MAV par IRM, scanner (TDM) et angiographie avec soustraction numérique (DSA) en collaboration avec un neuroradiologue expérimenté. Les données radiologiques ont ensuite été transférées sur le poste de travail (Leksell Gamma Plan) pour la définition de la cible et des structures à risque. Dans notre centre, les patients ont bénéficié d'un traitement par Leksell Gamma Knife (modèle 4C TM de 1992 à 2006 et modèle Perfexion TM de 2006 à 2014) (Elekta Instruments AB, Suède).

Données recueillies lors du suivi

Suite au traitement, les patients ont bénéficié d'un suivi semestriel par IRM la première année suivie d'une surveillance annuelle. Une DSA était proposée à tous les patients après 3 ans de suivi ou dès que l'IRM suggérait une oblitération complète ou quasi-

complète des MAV. Chaque contrôle était suivi d'un examen clinique et neurologique. Une imagerie cérébrale était attendue en cas de déficit neurologique nouveau ou aggravé après GKRS. L'oblitération totale a été définie par l'absence de nidus résiduel visible sur le DSA ou l'IRM (pour les patients refusant le DSA). L'oblitération quasi-totale a été définie comme un nidus oblitéré sur le suivi DSA mais avec persistance d'une veine de drainage précoce persistante et visible. L'oblitération partielle était définie comme une persistance du nidus, même si sa taille était réduite. L'échec du GKRS a été défini comme un aspect inchangé du nidus lors du dernier suivi.

Les changements radio-induits (CIR) ont été définies comme des hypersignaux périnidaux en séquence T2 (IRM). Les CIR-symptomatiques ont été définis comme des CIR associés à de nouveaux symptômes neurologiques ou à une aggravation des symptômes neurologiques ou encore à une aggravation de la manifestation épileptique. Des CIR-permanents-symptomatiques ont été établis alors que des CIR symptomatiques étaient encore présents au dernier suivi.

Une hémorragie post-GKRS a été définie comme toute hémorragie intracrânienne survenant après la procédure de RCS.

Un suivi clinique était réalisé lors de la venue du patient à l'hôpital pour sa surveillance par neuro-imagerie. Pour les patients surveillés en dehors de notre centre de traitement, les données du suivi clinique et par imagerie ont été transmises à notre service de radiochirurgie pour évaluation. L'examen neurologique des patients lors du dernier suivi a été comparé à l'examen clinique initial lors du traitement par GKRS. L'oblitération complète de la MAV, l'absence d'hémorragie post-GKRS et l'absence de CIR-permanents-symptomatiques ont été définis comme un résultat favorable. Les patients avec suivi incomplet n'ont pas été inclus pour l'analyse statistique.

Analyse statistique

Toutes les données ont été collectées de manière prospective. Les variables continues ont été exprimées sous forme de médiane (rang) et ont été comparées à l'aide du test U de Mann-Whitney. Les variables catégorielles ont été comparées à l'aide du test du khi-carré avec correction de Yates ou du test exact de Fisher selon les cas. Une valeur

p statistiquement significative a été définie comme $<0,05$. Les taux d'oblitération actuariels ont été déterminés par la méthode de Kaplan-Meier. Les variables patient, les caractéristiques de la MAV et les données dosimétriques ont été évaluées comme covariables dans l'analyse de régression à risques proportionnels de Cox en tant que prédicteurs de l'oblitération. Toutes les variables ayant obtenu une valeur p statistique de 0,15 dans l'analyse univariée ont été prises en compte pour l'analyse multivariée. Une analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'une régression logistique. La valeur optimale pour le volume (cc) et la taille de l'AVM nidus ont été déterminées à l'aide de l'indice de Youden sur la courbe ROC (univarié) à l'aide du package pROC. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel R statistic (© 2016 The R Foundation version 3.3.3).

RESULTATS

Caractéristiques des patients

Deux cent quarante-neuf patients ont bénéficié d'un GKRS dans le cadre de traitement de MAV ≤ 5 cc répondant aux critères d'inclusion selon ARUBA. Tous les patients ont reçu au moins un traitement par GKRS, 11,8% (n = 34) ont bénéficié d'au moins deux traitements par GKRS et 1,4% (n = 4) ont bénéficié d'au moins trois traitements par GKRS pour un total de 287 GKRS pour 249 patients différents porteur de MAV (Figure 1).

L'âge médian était de 36 ans (18-78). Les présentations cliniques les plus fréquentes étaient les céphalées chez 36% (n=89) des patients et les épilepsies chez 34% (n=85). Les caractéristiques principales de la cohorte sont résumées dans le tableau 1.

Caractéristiques AVM et données dosimétriques GKRS

Chez 76% des patients (n=190), le RBAS²³ était $\leq 1,8$, le score de Spetzler-Martin²⁷ variait de II à III chez 73% des patients (n=180) et le VBAS était ≤ 1 chez 75% des patients (n = 187). La dose de prescription périphérique allait de 15 à 25 Gy avec une dose médiane de 24 Gy. Le volume médian du nidus de la MAV était de 1,3 cm³ (rang 0,4 à 5). Les caractéristiques dosimétriques de traitement des MAV sont résumées dans le tableau 1.

Taux d'oblitération

Après un suivi médian de 45 mois (rang 36-205 ; moyenne de $50,3 \pm 20,7$), une oblitération totale a été documentée chez 166 patients (67%) après une séance unique de GKRS. Une oblitération totale a été identifiée par DSA chez 89,2% des patients (n=148) et uniquement par IRM chez 10,8% des patients (n=18) (pour refus de la DSA). L'oblitération totale a été atteinte avec une durée médiane de 35,9 mois (rang 9,4-104,4). Une oblitération quasi-totale de la MAV a été constatée chez 10% des patients (n=25). Une oblitération partielle a été objectivée chez 19,3% des patients (n=48). L'échec du GKRS a été évalué chez 4% des patients (n=10).

Une deuxième session GKRS a été réalisée pour 34 patients. Parmi ces patients, une oblitération totale a été visualisée chez 73,5% des patients (n=25), une oblitération quasi-totale chez 5,9% des patients (n=2) et une oblitération partielle chez 17,6% des patients (n=6). L'échec du GKRS a été constaté chez 1 patient. Après reprise des MAV par une deuxième session de GKRS, le taux d'oblitération total était de 76,7% des MAV (n=191) parmi les 249 patients après un suivi médian de 34,09 mois (rang 12,3-109,8).

Une troisième session GKRS a été réalisée pour 4 patients. Parmi ces patients, l'oblitération totale a été évaluée chez un patient, l'oblitération quasi-totale chez un autre patient et une oblitération partielle chez les deux patients restants, avec un suivi médian de 38,5 mois (rang : 36,2 à 55,5).

Après reprise des MAV par une troisième session de GKRS, 77,1% des MAV (n=192) étaient totalement occluses au dernier recul.

Selon l'analyse de Kaplan–Meier, les taux d'oblitération actuariels à 1, 2, 3 et 5 ans étaient respectivement de 2,4%, 18,1%, 43,1% et 78,9% (figure 2).

Complications post-GKRS

Un épisode hémorragique est survenu chez 8 patients (3,2%) au cours de la période de suivi post-GKRS avec un délai médian de 2,1 ans (rang 0,62-6,24). Aucun patient de notre cohorte n'est décédé. Sur ces épisodes hémorragiques, 4 patients ont bénéficié d'une embolisation (1,17 an (0,62-1,53) après le GKRS), 2 patients ont bénéficié d'une résection microchirurgicale (1,62 an (0,67-2,68) après le GKRS) et 2 autres patients ont présenté une symptomatologie peu sévère et ont bénéficié de TDM

de surveillance objectivant alors une résorption progressive de l'hématome. Le taux annuel d'hémorragie post-GKRS était de 1,03% par an.

Des changements radio-induits (CIR) ont été observés chez 85 patients (34,1%). Parmi eux, 24,1% (n = 60) n'avaient pas de manifestations cliniques associées. Parmi ces CIR, des symptômes cliniques ont été observés chez 10% des patients (n = 25) et seulement 2% des patients (n=5) ont présenté une symptomatologie clinique permanente. Parmi ceux-ci, 0,4% (n=1) d'entre eux ont présenté des troubles phasiques et 1,6% d'entre eux (n=4) ont dû augmenter leur traitement antiépileptique initial devant une symptomatologie s'aggravant. Sur les 85 patients présentant une manifestation épileptique de la MAV, une aggravation de l'épilepsie a été observée chez 4,7% (n = 4), tandis que 25 patients (29,4%) ont vu leur épilepsie résolue suite à l'oblitération totale de la MAV. Un patient parmi les 48 patients asymptomatiques (2,1%) a développé un nouveau déficit neurologique permanent lors du suivi post-GKRS. Les autres patients ont décrit des symptômes transitoires avec une disparition complète au cours de la période de suivi. Aucun patient n'a présenté de radionécrose ou de kyste au lors du dernier suivi.

Facteurs prédictifs pour l'oblitération des MAV

La présence d'un drainage veineux profond (p=0,002) et le volume du nidus (p=0,001) sont les deux facteurs prédictifs indépendants de l'échec de l'oblitération (figure 3-4). Les systèmes de stadification VBAS et Spetzler-Martin (p=0,0029 et p=0,001 respectivement) permettaient de prédire une occlusion totale après analyse univariée, mais ne présentaient pas de valeur statistiquement significative après analyse multivariée. Les tableaux 2 et 3 présentent en détail les analyses de régression proportionnelle de Cox univariées et multivariées pour les prédicteurs de l'oblitération des MAV après une session GKRS. Les valeurs seuils optimales du volume maximal du nidus (1,815 cm³) et de la taille (14,65 mm) du nidus de la MAV ont été déterminées (p=0,042 et p=0,009 respectivement) de façon significative pour l'oblitération du nidus après une session par GKRS (figure 3).

DISCUSSION

L'histoire naturelle des MAV doit être prise en compte dans le processus décisionnel thérapeutique multidisciplinaire afin de choisir au mieux entre les différentes modalités: gestion médicale, microchirurgie, embolisation ou GKRS. Le risque de rupture de la MAV est estimé entre 2 et 4% par an avec un risque plus élevé si le drainage veineux est exclusivement profond, en présence d'une sténose veineuse ou en présence d'un anévrisme intranidal. Après saignement, le taux de morbidité est estimé à 2,7% par an et le taux de mortalité à 1% par an ²⁸.

Le traitement des MAV a été l'une des premières indications de traitement par GKRS avec un premier traitement effectué en Suède dans les années 1970 ³¹, toutefois, encore aujourd'hui, la gestion thérapeutique des MAVs fait l'objet de controverses.

La résection microchirurgicale nécessitant une craniotomie avec ouverture durelle permet d'obtenir un taux d'oblitération global de 96,9% avec un taux de mortalité et de morbidité de 3,3% et 8,6% respectivement ^{5,7,8}.

L'embolisation endovasculaire seule a récemment connu un développement majeur avec l'apparition de nouveau microcathéter et de nouveaux agents emboliques liquides. Cette procédure conduit à un taux d'oblitération de 16 à 20%, une réduction du volume du nidus dans 75% des procédures associé à un taux de morbidité et de mortalité de 4,6 à 12% et de 1,3 à 2,3% respectivement ^{8,14,33}.

La RCS permet d'obtenir un taux d'oblitération totale de 62% à 78,9% avec un taux d'hémorragie annuel avant oblitération de 1,1 à 1,6% et l'apparition de CIR symptomatique permanente évaluée entre 2 à 4% ⁸.

Cette étude se concentre sur la sous-population de MAV adulte non rompue et non préalablement traitée avec un volume ≤ 5 cc, constituant alors une population propice au traitement initial par GKRS, et vise à comparer l'efficacité et les effets secondaires de notre expérience du GKRS par rapport au groupe de patients recrutés avec les mêmes critères d'inclusion que l'étude ARUBA.

Lang et al. ¹⁶ ont comparé l'efficacité du GKRS à la microchirurgie dans le cas de MAV cérébrales adultes non rompues, mais leur étude a également inclus une prise en charge thérapeutique multimodale sans distinction de la taille du nidus. La population traitée par GKRS a présenté un taux d'oblitération de 47,5% (suivi moyen 45 mois) avec un taux annuel d'AVC (ischémique ou hémorragique) ou de décès de 1,2%.

Al Shahi et al.³ et l'essai ARUBA¹⁸ ont évalué la morbi-mortalité en comparant une prise en charge interventionnelle à une gestion conservatrice de la MAV non rompue adulte (à partir de 16 ans pour Al Shahi et à partir de 18 ans pour l'étude ARUBA), mais ces études ont également inclus des patients pris en charge de façon multimodale et sans distinction de la taille du nidus. La population alors traitée par gestion médicale seule était associée à de meilleurs résultats cliniques avec un taux d'hémorragie de 16,5% par rapport à 21,9% pour la population de MAV traitées de façon interventionnelle. Le taux de déficit neurologique après intervention a été évalué à 14,6% par Shahi et al. et à 56,1% dans l'essai ARUBA. Les taux d'oblitération après intervention n'ont pas été reportés dans les études.

Ding et al.⁹ ont évalué l'efficacité d'une séance unique de GKRS dans le traitement de MAV cérébrales adultes non rompues, mais leur étude a inclus des MAV sans distinction de volume et sans distinction de traitement antérieur (embolisation, chirurgie, radiothérapie fractionnée par faisceau externe). Le taux d'oblitération global a été évalué à 65%, le taux d'hémorragie annuel post-GKRS a été évalué à 1,4% et des CIR-symptomatiques-permanentes ont été évalués à 3%.

Karlsson et al.¹⁵ ont dans une étude multicentrique évalué l'efficacité du GKRS chez 1351 MAV adultes non rompues et non préalablement traités. Leurs critères d'inclusion ne présentaient pas de distinction de la taille des MAV. Mais les résultats présentés ont analysé la sous-population de MAV avec un nidus de moins de 5 cm³ et ont ensuite comparé leurs résultats à la population du bras conservateur de l'essai ARUBA. Leur étude statistique a rapporté un taux de mortalité et une incidence des déficits neurologiques permanents chez les patients avec des MAV de moins de 5 cm³ superposables aux patients de l'étude ARUBA non traités sur un suivi de 2 à 3 années post-GKRS. Leur simulation statistique a même rapporté une inversion de ces taux après 3 années de suivi, où la population non traitée d'ARUBA présenteraient alors une morbi-mortalité plus sévère par rapport à une population traitée par GKRS. Leurs résultats concernant le taux d'oblitération (61%), le taux d'hémorragie post-GKRS (8,7%) et le taux de CIR-permanente-symptomatique (4,4%) ont été présentés sans distinction de la taille des MAV.

Dans notre étude, nous décrivons un taux d'oblitération de 67% après une session de GKRS et de 76,7% après une seconde session GKRS sur les MAV non totalement oblitérées. Un taux d'oblitération global de 77,1% a été obtenu après une troisième session de GKRS sur les MAV non totalement oblitérées. L'efficacité de GKRS dans notre étude est donc en accord avec les différents taux rapportés dans la littérature ^{3,9,15}. Nos résultats ont été comparés à ceux de Ding et al. et à l'essai ARUBA dans le tableau 4. Au cours du suivi, le taux d'hémorragie lors du suivi post-GKRS a été évalué à 3,2% (n=8) et les CIR-symptomatiques-permanents ont été estimés à 2% (n=5) avec seulement 2,1% de déficit neurologique (n=1). Nos résultats concernant la morbidité sont alors superposables aux données de la littérature ^{3,9,15}.

A notre connaissance, notre étude de l'efficacité et des effets secondaires du GKRS sur une cohorte de MAVs non rompues et non préalablement traitées de moins de 5cm³ constitue l'une des plus grandes séries de la littérature avec un suivi par DSA chez 89,2% des patients.

Le taux d'effets secondaires post-GKRS dans cette étude est particulièrement bas dans notre étude avec 4,7% (n=4) d'aggravation de l'épilepsie initiale sur les 85 patients ayant initialement présenté une manifestation épileptique. Un seul patient a présenté un nouveau déficit neurologique post-GKRS.

Dans le but de réduire au maximum les effets secondaires du GKRS sur cette population de MAV non rompues et sans antécédent de traitement, nous essayons d'optimiser au maximum la définition du volume cible et de remettre en question autant que possible la qualité dosimétrique du plan de traitement. L'avantage de cette approche est de nous permettre d'être assez « agressifs » en termes de prescription de dose marginale avec une dose marginale médiane de 24 Gy (rang 15-25) par rapport à Ding et al. ⁹ avec une dose marginale médiane de 21 Gy (10-36). Dans leur étude, le taux d'occlusion était de 65,5% après une session, le taux de saignement post-GKRS était de 8,4%, le taux de CIR-symptomatique-permanent était de 2,8% et l'aggravation des crises épileptiques était de 4,7% contre 67%, 3,2%, 2% et 4,7% respectivement dans notre étude.

Rutledge et al. ²⁵ ont rapporté que de bons résultats post-GKRS (oblitération du nidus, absence d'hémorragie post-radiochirurgie et l'absence de CIR-symptomatique-permanent) sont significativement associés à une taille de MAV plus faible et à une dose marginale plus élevée ²⁵. Nos résultats appuient le fait qu'une dose marginale médiane de 24 Gy pourrait être suffisante pour obtenir des résultats optimaux. Flickinger et al ¹¹ ont analysé une cohorte de 197 patients traités par radiochirurgie avec un suivi angiographique ≥ 3 ans et ont montré que la dose marginale radiochirurgicale (dose minimale cible comprise entre 12 et 25,6 Gy ; dose médiane : 20 Gy) était directement corrélée au taux d'oblitération.

Dans notre expérience, les facteurs prédictifs indépendants de l'échec de l'oblitération étaient une MAV avec un drainage veineux profond ($p=0,002$) et le volume du nidus ($p=0,001$). La seule étude conforme à nos résultats concernant le drainage veineux profond en tant que facteur prédictif négatif a été réalisée par Dalyai et al. ⁶ ($p = 0,001$). Ils ont évalué une approche multimodale des MAV de grande taille consistant en une embolisation endovasculaire avant prise en charge radiochirurgicale. Nerva et ses collaborateurs ²¹ n'ont montré aucune différence significative dans les résultats cliniques chez les patients subissant une radiochirurgie entre les grades I / II de Spetzler-Martin et les grades III à V de Spetzler-Martin AVM. Des cures radiographiques ont été obtenues chez 80% des patients de grade I / II ($n = 8$), chez 67% des patients de grade III ($n = 4$) et chez 25% des patients de grade IV / V ($n = 1$). Dans notre étude, la guérison radiographique a été obtenue chez 77,8% des patients de grade I / II ($n = 119$), chez 49,4% des patients de grade III ($n = 39$) et chez 47,1% des patients de grade IV / V ($n = 8$).

Nos résultats après une seule séance de GKRS sont superposables à l'étude SAIVM AVM³, une oblitération totale a été atteinte chez 67% des patients lors du dernier suivi (respectivement 63% et 71% pour la monothérapie et la multimodalité). Le taux d'oblitération postopératoire n'a pas été signalé dans l'essai ARUBA ¹⁸.

Les scores VBAS et RBAS ont été évalués comme significatifs de l'oblitération des MAVs après analyse univariée, mais n'ont pas été identifiées comme facteurs prédictifs indépendants du taux d'oblitération en analyse multivariée. Dans cette étude,

seuls les patients adultes ont été inclus, alors que le score RBAS établi par l'étude de Pollock et Flickinger²³ comprenait des patients adultes et pédiatriques.

Le protocole de suivi standard de notre centre consistait à effectuer une confirmation régulière par IRM et DSA. De nombreux patients non observant n'ont pas répondu à ce suivi et ont ainsi contribué à une grande partie des dossiers incomplets (12 patients; 3,2%). La DSA reste la référence en matière d'évaluation du nidus après le GKRS, mais elle n'a pas été utilisée pour confirmer l'oblitération dans 10,8% des cas occlus (18 patients). Nous ne pouvions pas imposer d'artériographie de suivi aux patients qui ne voulaient pas d'examen mini-invasif. L'IRM permet une précision raisonnable pour évaluer l'oblitération du nidus après GKRS. Pollock et al.²² ont évalué que l'IRM présentait une spécificité de 100%, une sensibilité de 80% et une valeur prédictive de 91% dans l'évaluation de l'oblitération d'un MAV après la radiochirurgie par rapport au DSA.

Faiblesses et limites de notre étude

En raison de la nature rétrospective de l'étude : les patients étaient suivis par les centres périphériques avec différents niveaux de rigueur dans le suivi neurologique et radiographique. Toutefois, la plupart de ces centres nous transmettaient régulièrement les comptes rendus d'examen neurologique et radiologique et nous ont ainsi permis de connaître l'évolution de nos patients traités par GKRS. Une autre limitation est la courte période de suivi, même si le délai moyen d'action du GKRS pour les MAV cérébrales (2 à 3 ans) est prise en compte dans notre durée de suivi, une étude prospective avec un suivi plus long pourrait être envisagée.

CONCLUSION

Le GKRS est une procédure sûre et efficace, particulièrement pour les petites MAV, et devrait être proposée comme traitement initial pour les petites MAV adultes non rompues et non préalablement traitées. Le taux d'oblitération global peut atteindre 77,1%.

Safety-efficacy of stereotactic radiosurgery in the treatment of ARUBA-eligible patients with unruptured brain AVM: a retrospective study in 249 consecutive patients

Authors :

Jean-François Hak¹

Giorgio Spatola², MD

Sophie Chopinet³, MD

Nadine Girard¹, MD, PhD

Hervé Brunel¹, MD, PhD

Jean Regis², MD, PhD

Affiliations:

1. Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Timone University Hospital, Aix-Marseille University, Marseille, France
2. Department of Functional Neurosurgery, Timone University Hospital, Aix-Marseille University, Marseille, France
3. Department of Digestive Surgery, Timone University Hospital, Aix-Marseille University, Marseille, France

Key Words:

Arteriovenous malformation; ARUBA; Gamma-Knife; Radiosurgery; Unruptured

Abstract word count: 280

Text word count: 3466

Number of references: 34

Number of tables and/or figures: 7

Structured Abstract

Objective: According to ARUBA's trial conservative treatment seems to be superior to any intervention for unruptured brain arteriovenous malformations (AVM). The aim of this study is to evaluate safety and efficacy of stereotactic radiosurgery in patients harbouring AVM fulfilling the inclusion criteria of ARUBA trial.

Methods: A retrospective study was conducted to evaluate the middle and long-term outcomes of unruptured naive brain AVM with a volume \leq 5cc eligible to ARUBA study treated by Gamma-Knife (GKRS) with at least 3 years of follow-up.

Results: From 1992 to 2014, 249 patients were fulfilling the inclusion criteria of this study. The median age was 36 years (range 18-78). The median treated volume of the nidus was 1.3 cc (range 0.4-5) and 63% of the AVM were in eloquent areas (n=157). In most of the AVM, the RBAS was 1-1.8 (76%) (n=190), the Spetzler-Martin grade was II-III (73%) (n=180), and the VBAS was \leq 1point (75%) (n=187).

The overall AVM obliteration rate was 77.1% after up to 3 GKRS sessions. The obliteration rate was 67% and 73.5% after 1 or 2 GKRS sessions. The median dose at the margin was 24 Gy (range 15-25) and the median follow-up was 45.04 months (range 36–205.28). Eight patients (3.2%) experienced hemorrhage after GKRS, translating in a post-GKRS hemorrhage annual rate of 1.03%. The permanent symptomatic RIC rate was 2% (n=5), among them 4 patients increased seizure and 1 patient developed neurological deficit. No patients presented radionecrosis or cyst at last follow-up.

Conclusion: Our results are not confirming ARUBA's conclusions in this group of patients. The very low toxicity rate and the high occlusion rate are preaching in favor of upfront GKRS for naive unruptured small AVM.

INTRODUCTION

The natural history of brain arteriovenous malformations (AVM) is not completely understood. As a matter of fact their size can vary with time by increasing, decreasing or even disappearing unexpectedly¹⁷. Their prevalence varies between 14 to 18 cases per 100,000^{4,2} with a preferential location in the supra-tentorial areas (90%)²⁴. Clinical manifestations of AVM include brain spontaneous hemorrhage which is the most severe complication¹. The risk of spontaneous brain hemorrhage may vary from 1 to 4% per year depending on different risk factors (deep drainage, associated aneurysms, deep location)^{12,13}. Morbidity rates can range from 30 to 50%^{20,32} and the mortality rate from 10 to 20% according to the different studies^{20,34,26}. Unruptured AVM can be managed by medical observation, microsurgical resection, endovascular treatment or radiosurgery depending on technical local availability and human expertise.

In 2014, the ARUBA trial was designed to compare medical management alone of unruptured AVM versus medical management and interventional therapy. This trial was stopped due to an increase in the complication rate in the interventional therapy arm compared to the medical management arm during a follow-up of 33.3 months^{18,19}. Many criticisms have been levelled at the ARUBA study and nowadays the question of the best treatment's modality for unruptured AVM is still a matter of debate.

The main current challenge nowadays is to know how to manage an unruptured AVM, depending on its localization, size and other bleeding risk factors²⁸, and to choose among the different treatment modalities: microsurgery, embolization and radiosurgery, each presenting different rates of complications (29%, 25% and 13% respectively⁸) and variable nidus obliteration rates (respectively 97%, 40-60% and 60-80% respectively⁸).

Radiosurgery is a non-invasive modality allowing AVM progressive obliteration over a period of 2-3 years. Due to its important steep fall off of dose, the toxicity of SRS on adjacent brain tissue is significantly low even in highly eloquent areas. The only limitation factor of SRS indication is size. In our center small and middle-sized AVM (≤ 5 cc) are considered a standard indication for upfront GKRS. Out of rare specific situations, AVMs ≥ 5 cc are usually differently managed (i.e. medically, by embolization,

surgery, staged SRS or a combination of them). In the literature the radio-induced changes (RIC) are considered rare and the five-year obliteration rate ranges between 60 and 80%^{8,10,29}.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of GKRS in unruptured AVMs compatible with upfront SRS and compare its safety to the natural history according to ARUBA study.

MATERIALS AND METHODS

Study design

A monocentric retrospective study was conducted from 1992 to 2014 at Timone University Hospital. Data were collected on 6 different sources: local radiosurgery register of all Gamma-Knife treatments, Leksell Gamma-Plan® treatment console (Elekta AB, Stockholm, Sweden), archived patient medical records, software (Xplore-EDL, La Seyne-Sur-Mer, France) for the management of radiological records (diagnostic and interventional), a picture archiving and communication system (PACS General Electric, Chicago, Illinois, United States) and crossed for this study. Radiological data were centralized and analyzed by an independent experienced neuroradiologist independently from the neurosurgical team. Informed consent was obtained from all the study participants. The study was sent to the IRB00011687 “College de neurochirurgie” for retrospective registration (registration after patient enrollment).

Patient population

All Gamma-Knife radiosurgery treatments (GKRS) were performed between August 1992 and December 2014 at Timone University Hospital (Marseille, France). The choice of treatment was determined after a discussion at an interdisciplinary neurovascular board of the hospital.

Inclusion criteria, according to ARUBA trial were: adult patients with no history of hemorrhagic rupture of AVM, no previous surgery and/or embolization. All AVMs

compatible with upfront GKRS and fulfilling ARUBA with at least 3 years of clinical and radiological follow-up were included in this study.

Pre-treatment variables

Pre-treatment variables were sex, age, clinical manifestation of AVM, the maximum diameter of the nidus, the volume of the nidus, the location in an eloquent zone. The eloquent locations were identified according to Spetzler-Martin classification²⁷. Spetzler-Martin score²⁷, modified Radiosurgery Brain AVM Score (RBAS)²³ and Virginia Brain AVM Scale (VBAS)³⁰ were determined for each AVM.

Variables related to radiosurgery were the date of treatment, the peripheral dose delivered and the mean peripheral isodose.

Gamma Knife Radiosurgery

All patients underwent positioning of the Leksell stereotactic helmet (G model, Elekta Instrument AB) under local anesthesia. The AVM were analysed with a brain MRI, a CT scan and a digital subtraction angiography (DSA) all of them in stereotactic conditions in collaboration with an experienced neuroradiologist. The acquired images were transferred to the workstation (Leksell Gamma Plan) for the definition of the target and organs at risk. Multiple isocenters were used to obtain a conformal plan. In our center, patients underwent SRS using Leksell Gamma Knife (model 4C™ from 1992 to 2006, model Perfexion™ from 2006 to 2014) (Elekta Instruments AB, Sweden).

Follow-up data

After GKRS treatment, patients received MRI every semester for the first year, then yearly. DSA was proposed to all patients after 3 years of follow-up or as soon as MRI suggested complete or near-complete AVM obliteration. Each control was followed by clinical and neurological examination. Brain imaging was anticipated in case of new or aggravated neurological deficits after GKRS. Total obliteration was defined as no residual nidus visible on DSA or on MRI for patients who refused the angiographic examination. Subtotal obliteration was defined as an angiographically obliterated nidus but with a persistent visible early draining vein. Partial obliteration was defined as a

persistence of the nidus even if decreased in size. GKRS failure was defined as an unchanged aspect of the nidus at last follow-up.

RIC (Radio-Induced Changes) were defined as T2-weighted perinidal hypersignals on MRI. Symptomatic-RIC have been defined as RIC associated with new or worsening neurologic symptoms or appearance or worsening of seizure. Permanent-symptomatic-RIC were established when symptomatic-RIC were still present at the last follow-up.

Post GKRS hemorrhage was defined as any intracranial hemorrhage occurring after the radiosurgery procedure.

Clinical follow-up was performed simultaneously with neuroimaging monitoring when possible. For patients monitored outside of the original treatment center, clinical and imaging follow-up data were forwarded to our Radiosurgery Department for review. Neurological conditions of the patients at last follow-up were compared to baseline examination at GKRS. Complete obliteration of the AVM, absence of post-GKRS hemorrhage and absence of permanent-symptomatic-RIC were defined as favorable result. Patients with incomplete file data were not included in statistical analysis.

Statistical analysis

All data were prospectively collected. Continuous variables were expressed as the median (range) and were compared using the Mann-Whitney *U* test. Categorical variables were compared using the chi-squared test with Yates' correction or Fisher's exact test, as appropriate. A statistically significant *p-value* was defined as <0.05. Actuarial obliteration rates were determined using Kaplan-Meier method. Patient variables, AVM characteristics, and dosimetric data were evaluated as covariates in Cox proportional hazards regression analysis as predictors of obliteration. All variables that achieved a statistical *p-value* of 0.15 in the univariate analysis were considered for the multivariate analysis. A multivariate analysis was performed using a stepwise logistic regression. The optimal cut-off for volume (cc) and nidus AVM size were determined using Youden Index on ROC curve (univariate) using the package pROC. Data have been analyzed using R statistic (© 2016 The R Foundation version 3.3.3).

RESULTS

Patient population

Two hundred forty-nine patients undergoing GKRS sessions for AVM ≤ 5 cc were included in this study. All patients received at least one treatment, 11.8% (n=34) benefited from at least two GKRS and 1.4% (n=4) benefited at least from three treatments for a total of 287 GKRS on 249 AVMs (Figure 1).

The median age was 36 years (range 18–78). The most frequent clinical presentations were headache in 36% (n=89) of patients and seizure in 34% (n=85). The characteristics of the cohort are summarized in Table 1.

AVM characteristics and GKRS dosimetric data

In 76 % of patients (n=190) the RBAS²³ was ≤ 1.8 , the Spetzler-Martin grade²⁷ range from II to III in 73% of the patients (n=180) and the VBAS was ≤ 1 in 75% of the patients (n=187). The peripheral prescription dose ranged from 15 to 25 Gy, with a median dose of 24 Gy. A prescription isodose of 50 % was used in most patients. The median volume of AVM was 1.3 cc (range 0.4-5). The AVM treatment characteristics and GKRS dosimetric data are summarized in table 1.

Obliteration rate

At a median follow-up of 45 months (range 36-205; mean 50.3 ± 20.7) total obliteration was documented in 166 patients (67%) after one GKRS session. Total obliteration was identified on DSA in 89.2% of the patients (n=148) and only on MRI for 10.8% of the patients (n=18) who refused to undergo DSA. Total obliteration was achieved at a median follow-up of was 35.9 months (range 9.4-104.4). A subtotal obliteration of AVM was found in 10% of the patients (n=25). A partial obliteration was achieved for 19.3% of the patients (n=48). GKRS failure was evaluated for 4% of the patients (n=10).

A second GKRS session was realized for 34 patients. Among these patients total obliteration was achieved in 73.5% of the patients (n=25), subtotal obliteration in 5.9% of the patients (n=2), partial obliteration was achieved in 17.6% of the patients (n=6).

GKRS failure was found in one patient. Up to second GKRS, 76.7% of the AVM (n=191) were totally occluded among the 249 patients at a median follow-up of 34.09 months (range 12.3-109.8) after second GKRS.

A third GKRS session was realized for 4 patients. Among these patients total obliteration was evaluated in one patient, subtotal obliteration in another one and partial obliteration in the two remaining patients at a median follow-up of 38.5 months (range 36.2-55.5) after the third GKRS.

Including all treatments for all the patients, 77.1% of the AVMs (n=192) were totally occluded at last follow-up.

Based on Kaplan–Meier analysis, the actuarial obliteration rates at 1, 2, 3, and 5 years were 2.4%, 18.1%, 43.1%, and 78.9%, respectively (figure 2).

Complications after GKRS

Hemorrhagic events occurred in 8 patients (3.2%) during the follow-up period with a median time of 2.1 years (range 0.62-6.24 years) after GKRS. None died. Four patients underwent an embolization (1.17 year (0.62-1.53) after GKRS), two patients underwent microsurgical resection (1.62 year (0.67-2.68) after GKRS) and two other patients presented few symptoms and were monitored with CT-scan which show a progressive resorption of the hematoma. The annual post-GKRS hemorrhage rate was 1.03% per year.

Radio-induced changes were observed in 85 patients (34.1%). Among them, 24.1% (n=60) had no clinical complications. Among these RIC, clinical symptoms were observed in 10% of the patients (n=25) and only 2% of the patients (n=5) suffered from permanent clinical deterioration among these. Among these RIC, 0.4% (n=1) of them presented phasic disorders and 1.6% of them (n=4) reported the necessity to increase their initial antiepileptic treatment. Of the 85 patients with seizures at presentation, a worsening of seizures was observed in 4.7% (n=4) while 35 patients were seizures free at last follow-up without any antiepileptic drug. One patient among the 48 asymptomatic patients (2.1%) developed permanent new neurological deficit. The rest

of patients described transient symptoms with complete disappearance during the follow-up period. No patient presented radionecrosis or cyst at last follow-up.

Predictive factors for AVM obliteration

The presence of a deep venous drainage ($p=0.002$) and the nidus volume ($p=0.001$) were the two independent predictive factors of obliteration failure (figure 3-4). VBAS and Spetzler-Martin grading system ($p=0.0029$ and $p=0.001$ respectively) were predictive of occlusion rate after univariate analysis but they didn't reach a significant value after multivariate analysis. Table 2 and 3 detail the univariate and multivariate Cox proportional regression analyses for predictors of AVM obliteration after one GKRS session. The optimal maximum nidus volume (1.815 cc) and size (14.65 mm) cut-off were determined and proven to be statistically significant for obliteration rate ($p=0.042$ and $p=0.009$ respectively) (figure 3).

DISCUSSION

Natural history of AVM has to be taken into account in the decision-making process of the interdisciplinary neurovascular board. To better select between different managements: medical management, microsurgery, embolization or GKRS, several factors must be considered. The hemorrhage risk is estimated from 2 to 4% per year with a higher risk if the venous drainage is exclusively deep, in presence of venous stenosis or if there is an intranidal aneurysm. After AVM bleeding the morbidity rate is estimated at 2.7% per year and the mortality rates at 1% per year²⁸.

AVM was one of the first historical indications of GKRS: the first treatment was performed in Sweden in the 1970s³¹. Nowadays, unruptured AVM management is still remains controversial.

Microsurgery management needs a craniotomy and dural opening and allows an overall obliteration rate of 96.9% with a mortality and morbidity rate of 3.3% and 8.6% respectively^{5,7,8}.

Embolization alone recently experienced a major development with new microcatheter and new liquid embolic agents. This procedure leads to an obliteration rate of 16 to

20%, a nidus volume reduction in 75% of procedures and a morbidity and mortality rate of 4.6 to 12% and 1.3 to 2.3% respectively ^{8,14,33}.

SRS allows a total obliteration rate of 62% to 78.9% with an annual hemorrhage rate before obliteration of 1.1 to 1.6% and permanent-symptomatic-RIC evaluated between 2 to 4% ⁸.

This study focuses on the subpopulation of AVMs with a volume ≤ 5 cc, which are good candidates for upfront GKRS, and aims at comparing its efficacy and safety in the group of patients recruited with the same inclusion criteria of ARUBA trial (i.e. unruptured malformation in adults without prior treatments).

Lang et al ¹⁶ evaluated Gamma-Knife versus microsurgery for unruptured adult brain AVMs but they included patients with multimodal treatment without distinction of volume AVM size. They found on the GKRS arm an obliteration rate of 47.5% (mean follow-up 45 months) with a post-operative stroke or death annual rate of 1.2%.

Al Shahi et al.³ and ARUBA trial ¹⁸ evaluated outcomes comparing intervention versus conservative management for adult unruptured AVM (from 16 years for Al Shahi and from 18 years for ARUBA trial) but they also included patients with multimodal treatment without distinction of volume AVM size. They concluded that conservative management was associated with better clinical outcomes with a hemorrhagic rate of 16.5% compared to 21.9% in the treated AVMs. Post-intervention neurological deficit rate was evaluated at 14.6% by Shahi et al. and 56.1% in ARUBA trial. The obliteration rate was not available for ARUBA trial.

Ding et al. ⁹ evaluated one session Gamma-Knife radiosurgery for unruptured brain adult AVMs but they included AVM without distinction of volume and without distinction of prior treatment (embolization, surgery, fractionated external beam radiation therapy). The overall obliteration rate was evaluated at 65% with an annual post-GKRS hemorrhage of 1.4% and permanent-symptomatic-RIC of 3%.

Karlsson et al. ¹⁵, in a multicentric study evaluating 1351 unruptured and untreated adult AVMs treated by GKRS, included all AVM size but also evaluated outcomes for AVM nidus under 5 cc and compared their results to the conservative arm from ARUBA

trial. They evaluated that both the mortality rate and the incidence of permanent deficits in patients with small AVMs were the same as in untreated patients for the first 2 to 3 years after GKRS, after that GKRS treated patients did better. Their results about obliteration rate (61%), hemorrhage post-GKRS rate (8.7%) and permanent-symptomatic-RIC (4.4%) were given without distinction of AVM size.

In our study we described an obliteration rate of 67% after one GKRS session which can improve to 76.7% obliteration after a second GKRS session. With an overall result of 77.1% obliteration rate at last follow-up, the efficacy of GKRS in our study is comparable to the previous reported studies ^{3,9,15}. Results are directly compared to Ding et al. and Aruba trial in table 4. During follow-up, hemorrhage rate was evaluated at 3.2% (n=8) for patients treated and permanent-symptomatic RICs were estimated at 2% (n=5) with only 2.1% of neurological deficit (n=1). Also in terms of safety our results are not so different from those previously reported ^{3,9,15}.

To the best of our knowledge, this unruptured and untreated AVM cohort treated by Gamma-Knife is one of the largest series in the literature with a good follow-up by DSA for 89.2% of patients.

The procedural toxicity rate is low in this study: 85 patients had a seizure as first clinical presentation and only 4.7% worsened their seizure. Only one patient had new neurological deficit after GKRS. It is important to note that our approach is to deliberately optimize safety in this population of non-bleeding small AVM.

This philosophy is leading us to be spreadly conservative on the definition of the evaluation target volume and to challenge as much as possible quality of dosimetric plan gradient. This approach's benefit is to allow us to be quite "aggressive" in term of marginal dose prescription with a median marginal dose of 24 Gy (range 15-25) compared to Ding et al. ⁹ with a median marginal dose of 21 Gy (10-36). As a matter of fact, in their study occlusion rate was 65.5% after one session, bleeding rate was 8.4%, permanent symptomatic rate was 2.8% and worsening seizure was 4.7% compared to 67%, 3.2%, 2% and 4.7% respectively in our study.

Rutledge et al.²⁵ reported that good outcomes (obliteration of the nidus, absence of post-radiosurgery hemorrhage, and no permanent-symptomatic RIC) are significantly associated with smaller AVM size and higher marginal dose²⁵. Our results support that a mean marginal dose of 24 Gy could be enough to achieve optimal results. Flickinger et al.¹¹ analyzed a cohort of 197 patients treated by radiosurgery with an angiographic follow-up ≥ 3 year and showed that the radiosurgical marginal dose (minimum target dose from 12 to 25.6 Gy; median dose: 20 Gy) was directly correlated with the obliteration rate.

In our experience, independent predictor factors of obliteration failure were an AVM with deep venous drainage ($p=0.002$) and the nidus volume ($p=0.001$). The only study in line with our results about deep venous drainage as a negative predictor factor was realized by Dalyai and al.⁶ ($p=0.001$). They evaluated a multimodality approach staged endovascular embolization with subsequent SRS for the management of larger AVM. Nerva et al.²¹ showed no significant differences in clinical outcome in patients undergoing radiosurgery between grades I/II Spetzler-Martin and grades III to V Spetzler-Martin AVM. Radiographic cures were achieved in 80% of grade I/II patients ($n=8$), in 67% of grade III patients ($n=4$), and in 25% of grade IV/V patients ($n=1$). In our study, radiographic cure was achieved in 77.8% of grade I/II ($n=119$), in 49.4% of grade III patients ($n=39$), and in 47.1% of grade IV/V patients ($n=8$). After one GKRS session, total obliteration was achieved in 67% of patients at last follow-up, which is comparable to the rate achieved in the intervention cohort of the SAIVM AVM study (63% and 71%, respectively, for monotherapy and multimodality)³. Postoperative obliteration rate was not reported in ARUBA trial¹⁸. VBAS and RBAS were evaluated as significant of poor obliteration rate after univariate analysis but were not identified as independent predictor factors of poor obliteration rate in multivariate analysis. In this study only adults patients were included, whereas both adult and pediatric patients were included in the study of Pollock and Flickinger²³ that first established the RBAS as predictor factor of obliteration rate.

The standard follow-up protocol for our center was to perform regular MRI and DSA confirmation. Many non-observant patients did not respond to this follow-up and thus contributed to a large part of the incomplete files (12 patients; 3.2%). DSA remains the gold-standard for evaluation of nidus after GKRS, but it was not used to confirm the

obliteration in 10.8% of occluded cases (18 patients). We could not impose follow-up arteriography to patients who did not want invasive imaging. Besides the cerebral DSA procedure can lead to some complications risk. MRI allows reasonable accuracy to evaluate the nidus obliteration after GKRS. Pollock et al ²² found that, compared to angiography, MRI had a specificity of 100%, a sensitivity of 80% and a predictive value of 91% in the evaluation of the obliteration of a AVM after radiosurgery.

Weaknesses and Limitations of Our Study

Due to the retrospective nature of the study: patients were followed also by peripheral centers with different levels of rigor in neurological and imaging follow-up. Most correspondents sent us the reports of follow-ups and thus allowed us to know the GKRS evolution. Another limitation is the short period of follow-up even if the mean delay (2 to 3 years) to complete obliteration after radiosurgery is taken into account. A prospective study with a longer follow-up should be considered.

CONCLUSION

GKRS is a safe and effective procedure especially in small AVMs and should be proposed as an upfront treatment for small unruptured and untreated adult AVMs. The overall obliteration rate can reach 77.1%.

BIBLIOGRAPHY

1. Abecassis IJ, Xu DS, Batjer HH, Bendok BR: Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review. **Neurosurg Focus** 37:E7, 2014
2. Al-Shahi R, Fang JS, Lewis SC, Warlow CP: Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture-recapture analysis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 73:547–551, 2002
3. Al-Shahi Salman R, White PM, Counsell CE, du Plessis J, van Beijnum J, Josephson CB, et al: Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations. **JAMA** 311:1661–1669, 2014
4. Berman MF, Sciacca RR, Pile-Spellman J, Stapf C, Connolly ES, Mohr JP, et al: The Epidemiology of Brain Arteriovenous Malformations. **Neurosurgery** 47:389–397, 2000
5. Castel JP, Kantor G: Postoperative morbidity and mortality after microsurgical exclusion of cerebral arteriovenous malformations. Current data and analysis of recent literature. **Neurochirurgie** 47:369–383, 2001
6. Dalyai R, Theofanis T, Starke RM, Chalouhi N, Ghobrial G, Jabbour P, et al: Stereotactic Radiosurgery with Neoadjuvant Embolization of Larger Arteriovenous Malformations: An Institutional Experience. **BioMed Res Int** 2014:1–8, 2014
7. Davidson AS, Morgan MK: How safe is arteriovenous malformation surgery? A prospective, observational study of surgery as first-line treatment for brain arteriovenous malformations. **Neurosurgery** 66:498–504, 2010
8. Derdeyn CP, Zipfel GJ, Albuquerque FC, Cooke DL, Feldmann E, Sheehan JP, et al: Management of Brain Arteriovenous Malformations: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke** 48:e200-e224, 2017
9. Ding D, Starke RM, Kano H, Lee JYK, Mathieu D, Pierce J, et al: Radiosurgery for Unruptured Brain Arteriovenous Malformations: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. **Neurosurgery** 80:888–898, 2017
10. Ding D, Yen C-P, Xu Z, Starke RM, Sheehan JP: Radiosurgery for Primary Motor and Sensory Cortex Arteriovenous Malformations: Outcomes and the Effect of Eloquent Location. **Neurosurgery** 73:816–824, 2013
11. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD: A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 36:873–879, 1996
12. Goldberg J, Raabe A, Bervini D: Natural history of brain arteriovenous malformations: systematic review. **J Neurosurg Sci** 62:437-43, 2018
13. Gross BA, Du R: Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. **J Neurosurg** 118:437–43, 2013
14. Jayaraman MV, Marcellus ML, Hamilton S, Do HM, Campbell D, Chang SD, et al: Neurologic complications of arteriovenous malformation embolization using liquid embolic agents. **AJNR Am J Neuroradiol** 29:242–246, 2008
15. Karlsson B, Jokura H, Yang H-C, Yamamoto M, Martinez R, Kawagishi J, et al: The NASSAU (New ASSESSment of cerebral Arteriovenous Malformations yet Unruptured) Analysis: Are the Results From The ARUBA Trial Also Applicable to Unruptured Arteriovenous Malformations Deemed Suitable for Gamma Knife Surgery? **Neurosurgery**: nyy391, 2018

16. Lang M, Moore NZ, Rasmussen PA, Bain MD: Treatment Outcomes of A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformation-Eligible Unruptured Brain Arteriovenous Malformation Patients. **Neurosurgery** **83**:548–555, 2018
17. Lee S, Vilela P, Willinsky R, TerBrugge K: Spontaneous regression of cerebral arteriovenous malformations: clinical and angiographic analysis with review of the literature. **Neuroradiology** **44**:11–16, 2002
18. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al: Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. **The Lancet** **383**:614–621, 2014
19. Mohr JP, Moskowitz AJ, Stapf C, Hartmann A, Lord K, Marshall SM, et al: The ARUBA Trial: Current Status, Future Hopes. **Stroke** **41**: e537-e540, 2010
20. Murthy SB, Merkler AE, Omran SS, Gialdini G, Gusdon A, Hartley B, et al: Outcomes after intracerebral hemorrhage from arteriovenous malformations. **Neurology** **88**:1882–1888, 2017
21. Nerva JD, Mantovani A, Barber J, Kim LJ, Rockhill JK, Hallam DK, et al: Treatment outcomes of unruptured arteriovenous malformations with a subgroup analysis of ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations)-eligible patients. **Neurosurgery** **76**:563–570, 2015
22. Pollock BE, Kondziolka D, Flickinger JC, Patel AK, Bissonette DJ, Lunsford LD: Magnetic resonance imaging: an accurate method to evaluate arteriovenous malformations after stereotactic radiosurgery. **J Neurosurg** **85**:1044–1049, 1996
23. Pollock BE, Flickinger JC: A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. **J Neurosurg** **96**:79–85, 2002
24. Rinaldi M, Mezzano E, Berra M, Parés H, Olocco R, Papalini F: Arteriovenous malformations - checking and descriptive analysis of 52 AVMs treated for the 2000-2010 period. **Surg Neurol Int** **6**:S511-23, 2015
25. Rutledge WC, Abula AA, Nelson J, Halbach VV, Kim H, Lawton MT: Treatment and outcomes of ARUBA-eligible patients with unruptured brain arteriovenous malformations at a single institution. **Neurosurg Focus** **37**:E8, 2014
26. Shotar E, Debarre M, Sourour N-A, Di Maria F, Gabrieli J, Nouet A, et al: Retrospective study of long-term outcome after brain arteriovenous malformation rupture: the RAP score. **J Neurosurg** **128**:78–85, 2018
27. Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. **J Neurosurg** **65**:476-83, 1986
28. 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** **66**: 1350-1355, 2006
29. Starke RM, Ding D, Kano H, Mathieu D, Huang PP, Feliciano C, et al: International multicenter cohort study of pediatric brain arteriovenous malformations. Part 2: Outcomes after stereotactic radiosurgery. **J Neurosurg Pediatr** **19**:136–148, 2017
30. Starke RM, Yen C-P, Ding D, Sheehan JP: A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients. **J Neurosurg** **119**:981–7, 2013
31. Steiner L, Leksell L, Forster DM, Greitz T, Backlund EO: Stereotactic radiosurgery in intracranial arterio-venous malformations. **Acta Neurochir (Wien) Suppl** **21**:195–209, 1974

32. van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi S, Kappelle J, Rinkel JE, et al: Treatment of Brain Arteriovenous Malformations: A systematic review and meta-analysis. **JAMA** **306**: 2011-9, 2011
33. van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN: Brain AVM embolization with Onyx. **AJNR Am J Neuroradiol** **28**:172–177; 2007
34. Vilalta J, Arikian F, Torné R, Najarro R, Lopez D, Rodriguez-Hernandez A, et al: Causes of hospital mortality due to brain haemorrhage in patients with arteriovenous malformation. **Rev Neurol** **64**:538–542, 2017

FIGURES ET TABLEAUX

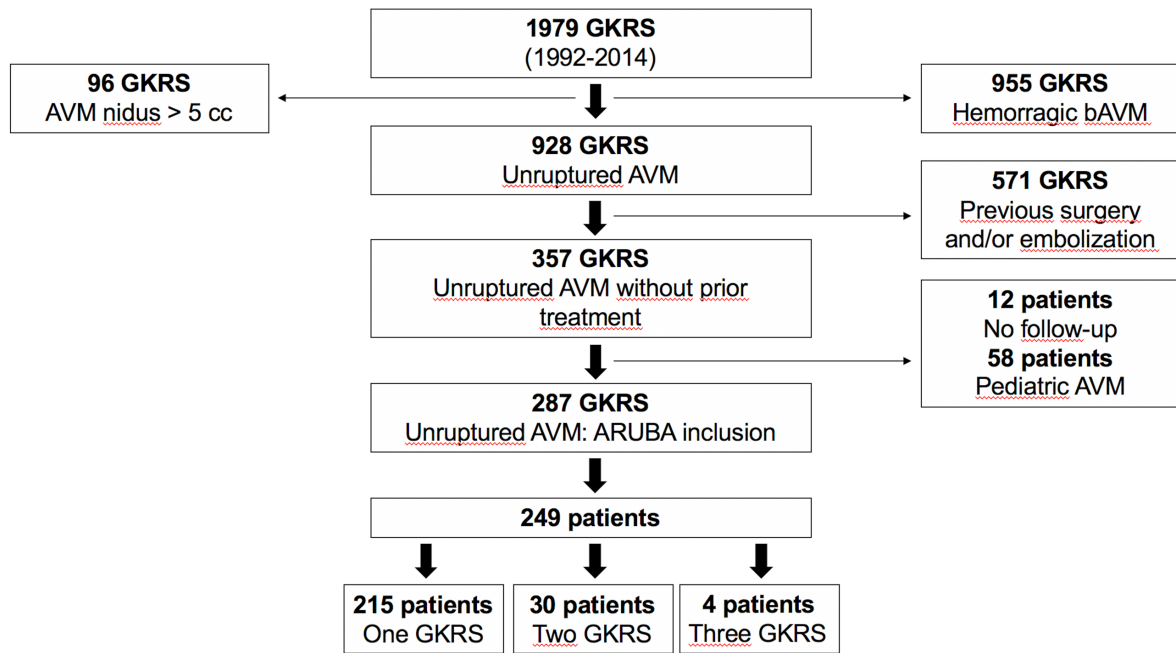


Figure 1: Flow chart showing AVM population included in this study

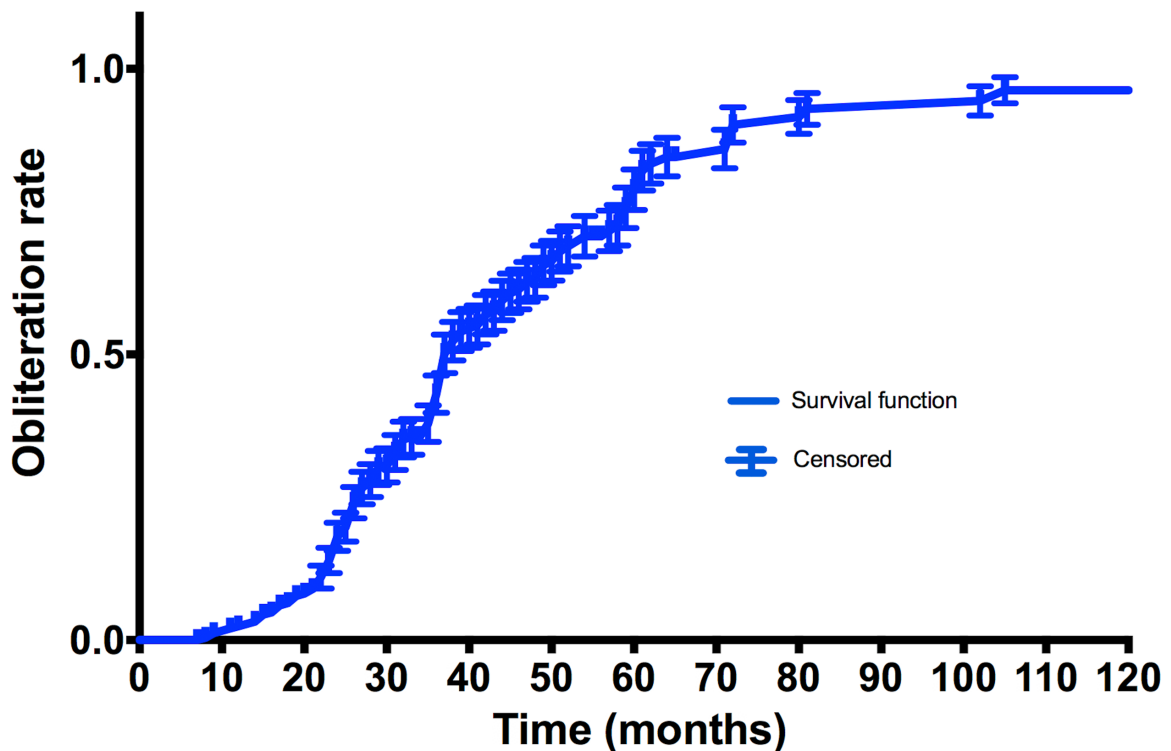


Figure 2: Kaplan-Meier curve demonstrating the overall probability of obliteration over time. The actuarial obliteration rates at 1, 2, 3, and 5 years were 2.4%, 18.1%, 43.1%, and 78.9%, respectively.

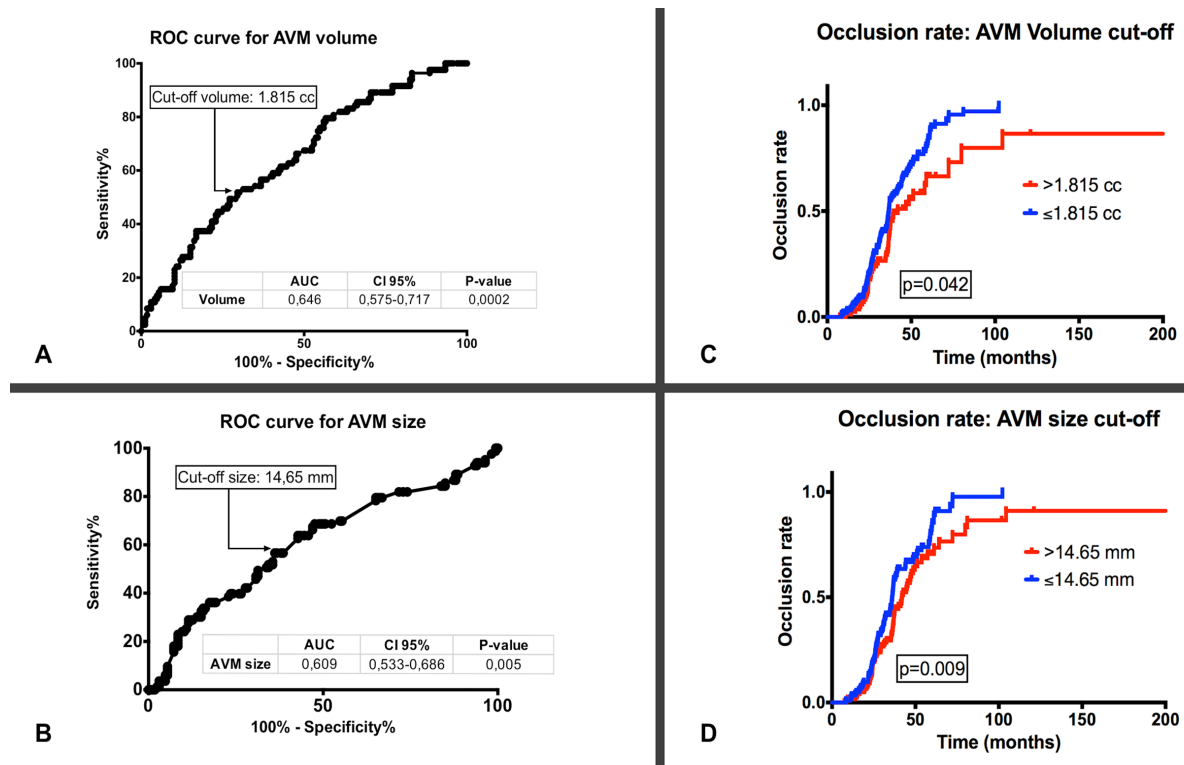


Figure 3: ROC curve for obliteration according to AVM's nidus size (A) and volume (B). Kaplan-Meier curves showing the overall probability of obliteration with a 1.815 cc cut-off (C) and the overall probability of obliteration with a 14.65 mm cut-off (D) (p-values are reported).

Variables		Population N=249 (%)
Sex HM : F		132 :117
Age, median (range)		36 (18-78)
Maximum AVM nidus diameter (mm), median (range)		14 (1.6-44)
Maximum AVM nidus volume (cc), median (range)		1.2 (0.4-5)
AVM Maximum diameter (cm)		
< 3 cm		216 (87)
3-5 cm		33 (13)
Clinical presentation	Seizure	85 (34)
	Headache	89 (36)
	Neurological deficit	27 (11)
	Asymptomatic	48 (19)
AVM localization	Lobar	182 (73)
	Basal ganglia/Thalamus	23 (9)
	Brainstem	12 (5)
	Cerebellum	12 (5)
	Corpus Callosum	4 (2)
	Insula	16 (6)
Eloquent of adjacent brain		157 (63)
Venous drainage		
Exclusive		29 (12)
Deep		105 (42)
Spetzler-Martin grade	I	52 (21)
	II	101 (41)
	III	79 (32)
	IV	14 (5)
	V	3 (1)
VBAS Score	0-1	187 (75)
	2	51 (20)
	3-4	11 (5)
RBAS score, median (range)		1.2 (0.7-2.2)
<1		46 (19)
1-1.8		190 (76)
>1.8		13 (5)
Marginal dose in Gy, median (range)		24 (15-25)
Maximum dose in Gy, median (range)		48 (30-50)

Table 1: Clinical and demographic characteristics of patients included in the study

Variable n (%)		Total Obliteration (One session) N= 166 (%)	No total obliteration N= 83 (%)	P
Sex M		88 (53)	44 (53)	0,554
Age, median (range)		37.3 (18-78)	31.4 (18-75)	0.096
Number of AVM, median (range)		1 (1-3)	1 (1-2)	0.163
AVM size				
≤ 3cm		155 (93)	61 (73)	
>3 cm		11 (7)	33 (27)	
AVM presentation	Seizure	62 (37)	23 (28)	0.121
	Headache	52 (31)	37 (45)	
	Neurological deficit	21 (13)	6 (7)	
	Asymptomatic	31 (19)	17 (20)	
Maximal nidus size (mm), median (range)		14.3 (1.6-44)	14.3 (2.7-42)	0.011
Maximal volume nidus (cc), median (range)		1.1 (0.4-5)	1.7 (0.4-5)	0.001
Localization	Lobar	121 (73)	61 (73)	0.718
	Thalamus/Basal ganglia	15 (9)	8 (10)	
	Brainstem	7 (4)	5 (6)	
	Cerebellum	9 (5)	3 (4)	
	Corpus callosum	2 (1)	2 (2)	
	Insula	13 (7)	4 (4)	
Eloquent of adjacent brain		100 (60)	57 (69)	0.154
Deep venous drainage		61 (37)	44 (53)	0.014
Exclusive venous drainage		19 (11.4)	10 (12)	0.889
Nidal aneurysm		18 (11)	11 (13)	0.361
Spetzler-Martin grade	I	40 (24)	12 (14)	0.001
	II	79 (48)	22 (26)	
	III	39 (23)	40 (48)	
	IV	8 (5)	6 (7)	
	V	0	3 (4)	
VBAS Score	0-1	133 (80)	54 (65)	0.029
	2	28 (17)	23 (28)	
	3-4	5 (3)	6 (7)	
RBAS Score				0.959
<1		30 (18)	16 (19)	
1-1.8		127 (76)	63 (76)	
>1.8		9 (5)	4 (5)	
Marginal dose in Gy, median (range)		24 (15-25)	24 (18-25)	0.457
Maximum dose in Gy, median (range)		48 (30-50)	48 (35-50)	0.413

Table 2: Univariate analysis of factors influencing AVM obliteration after one GKRS session

Data	Hazard-ratio	95% IC	p
Deep venous drainage	1.9	(1.3-3.2)	0.022
Maximal volume size	1.2	(1.1-1.4)	0.001

Table 3: Multivariate analyses according to the regressive model of Cox for Predicting Factors of Obliteration of AVM after radiosurgery. Only factors with p <0.15 in univariate analysis were listed

		ARUBA ¹⁸		Ding et al. ⁹	Our study
		Natural history (n=109)	Intervention (n=114)	n=938	n=249
Median Follow-up (range)		33.3 (19.7-33.2)		70.9 (12.0-275.6)	45.04 (36–205.28)
Occlusion rate		NA	NA	65.5% (n=614)	67% (n=166)
Hemorrhage rate		5.5% (n=6)	21.9% (n=25)	9.5% (n=89)	3% (n=9)
RIC		NA	NA	27.3% (n=256)	34.1% (n=85)
Symptomatic rate		37.6% (n=41)	56.1% (n=64)	9.5% (n=89)	10% (n=20)
Permanent symptomatic rate	All	NA	NA	2.8% (n=26)	2% (n=5)
	Seizure de novo	NA	NA	0.2% (n=1)	0% (n=0)
	Worsening seizure	NA	NA	4.7% (n=18)	4.7% (n=4)
	Neurologic deficit	0.9% (n=1)	3.5% (n=4)	2.8% (n=26)	2.1% (n=1)
Mortality		0% (n=0)	1.8% (n=2)	5.1% (n=48)	0% (n=0)

Table 4: Comparison of safety and efficacy with ARUBA trial and Ding et al. Follow-up is expressed in months.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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 leur 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 les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.