

UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

ANNEE : 2018

THESE n°177

PRISE EN CHARGE RADIOCHIRURGICALE DES CAVERNOMES INTRACRÂNIENS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

Par

M^{lle}. Mouna SBIHI

Née le 9 septembre 1992 à Rabat

Pour l'obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cavernomes Intracrâniens –Malformations caverneuses

cérébrales –Radiochirurgie – Leksell Gamma Knife –Hémorragie intracrânienne

Jury

Mr. W. MAAZOUZI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Président

Mr. Y. ARKHA

Professeur de Neurochirurgie

Rapporteur

Mr. M. GAZZAZ

Professeur de Neurochirurgie

Mr. A. MELHAOUI

Professeur de Neurochirurgie

Juges

M^{me}. M. FIKRI

Professeur de Radiologie

وَقُلْ أَعْمَلُوا فِى سَبِيلِ اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَى
عِلْمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ ﴿١٠٥﴾

سورة البقرة



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie

Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

;Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation

Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale



Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*

Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique



(mise en disponibilité)

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie



Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGDR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHAKOUR Mohammed *

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. L'KASSIMI Hachemi*

Pr. LAMSAOURI Jamal*

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie orthopédique

Hématologie biologique

Chirurgie vasculaire périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Microbiologie Directeur Hôpital My Ismail

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-phtisiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Pr. BOUAITY Brahim*

Pr. CHADLI Mariama*

Pr. CHEMSI Mohamed*

Pr. DAMI Abdellah*

Pr. DARBI Abdellatif*

Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL HAFIDI Naima

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation

Médecine interne

Physiologie

ORL

Microbiologie

Médecine aéronautique

Biochimie chimie

Radiologie

Chirurgie pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie



Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryiem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR Abdellah
BENCHAKROUN Mohammed
BOUCHIKH Mohammed
EL KABBAJ Driss
EL MACHTANI IDRISSE Samira
HARDIZI Houyam
HASSANI Amale
HERRAK Laila
JANANE Abdellatif
JEAIDI Anass
KOUACH Jaouad
LEMNOUER Abdelhay
MAKRAM Sanaa
OULAHYANE Rachid
RHISSASSI Mohamed Jmfar
SABRY Mohamed
SEKKACH Youssef
TAZL MOUKBA. La.Kla.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM Rachid'
AIT BOUGHIMA Fadila
BEKKALI Hicham
BENAZZOU Salma
BOUABDELLAH Mounya
BOUCHRIK Mourad
DERRAJI Soufiane
DOBLALI Taoufik
EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
EL GHADBANE ABDEDAIM Hatim
EL MARJANY Mohammed
FEJJAL Nawfal
JAHIDI Mohamed
LAKHAL Zouhair
OUDGHIRI Nezha
RAMI Mohamed
SABIR Maria
SBAI IDRISSE Karim

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane Meryem
Tahri Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU Amine
EL ASRI Fouad
ERRAMI Noureddine
NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines



DEDICACES

A mes bien aimés parents, je dédie ce travail au nom de l'amour inconditionnel, du soutien inébranlable et de la bienveillance dont vous m'avez bercée depuis la naissance. Ces quelques mots ne sauraient exprimer l'infinie reconnaissance, le respect et l'affection profonde que je vous porte.

Voyez en ce modeste travail la culmination de longues années d'études, fruit de vos efforts, prières et dévouement. Mes succès sont les vôtres. Je vous dois mon éducation, je vous dois ce que je suis, et ce que je serai. Grâce à vous, je deviens aujourd'hui médecin. Mais je serai, avant toute chose, toujours votre petite fille.

A ma très chère maman

Mère et amie, confidente et conseillère, alliée de chaque instant. Ton soutien, tes prières et ta présence constante m'ont porté durant les moments difficiles, et ton sourire a récompensé chaque réussite. Ton éducation pétrie de sagesse, de patience et d'amour inconditionnel ont fait de moi la personne que je suis. Tu m'as donné sans compter, protégée de tous et de tout, et m'a appris avec douceur et bienveillance les valeurs qui me sont à présent si chères. Ton soutien et ta bénédiction ont épaulé chacun de mes pas, et tes conseils éclairé ma voie.

A la plus merveilleuse des mamans, mon souhait le plus cher est de toujours te rendre fière.

A mon très cher papa

Protecteur farouche, l'éducation que tu m'as proférée n'a été que douceur et amour, confiance et patience. Tu as su m'inculquer le sens du travail, de la responsabilité et de l'indépendance. Rigueur et curiosité scientifiques ont été tes premiers et plus durables enseignements. Garant de ma sécurité, de ma paix et de mon éducation, pilier de ma patience. Tu as été un havre calme durant les passages difficiles, et m'a appris à endurer les tempêtes de la vie avec courage et persévérance. Tu m'as toujours encouragée à exceller, et j'espère pouvoir te couronner de mes succès.

Merci au meilleur, au plus doux et aimant des pères.

Puisse Dieu vous préserver de tous les maux et vous accorder prospérité, longévité et bonheur pérennes. Je vous aime.

A mes tantes maternelles : Fatima et sa petite famille, Mamatata, Naima, Aïcha, Mina

Personne au monde ne pourrait se vanter d'avoir tant de mamans. J'ai grandi entre vos bras, enveloppée de votre amour et épaulée par votre inconditionnel support. Vous avez façonné la personne que je suis, et je vous dois chacune de mes réussites. Voyez en ce modeste travail l'expression de ma reconnaissance, de mon respect et mon amour sincère et profond.

A mes grands parents maternels, Haj Hamadi et Hajja Mouna

Votre amour, prières et encouragements ont été un inestimable soutien. Mes réussites sont les vôtres. Puisse Dieu vous préserver, et orner de votre fierté chaque étape de mon parcours.

A mes oncles maternels, Sidi Ahmed et Abderzak et leurs familles. A Nassereddine.

Merci pour votre support inconditionnel, votre joviale compagnie, et vos prières.

A la mémoire de mes défunts grands parents paternels

Que vos âmes reposent en paix, puisse Dieu le Tout Puissant vous accorder sa grâce et son infinie miséricorde.

A mes tantes et oncles paternels Touria, Maria, Najat, Rachid et leurs familles

Vous avez soucieusement suivi mon parcours, et m'avez épaulé par vos encouragements. Voyez en ce modeste travail l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Leïla, Amine, Camélia, Zineb

Ce modeste travail finalise un long parcours, riche en enseignements aussi bien académiques que personnels. J'espère qu'il sera à la mesure de vos attentes.

A Amti et tata Rachida. A mes tantes Touria, Samira, Jamila, Assia et leurs familles.

A hibi Noureddine

Cette première étape prend fin, après de longues années ponctuées par vos prières et encouragements. Merci pour votre affection et support, et vos bénédictions pour les étapes à venir.

A mes cousins et cousines,

Merci pour tous les souvenirs d'enfance, moments chéris d'insouciance innocente. Je vous souhaite tout le succès et le bonheur que vous méritez.

A Oussama

Il n'y a que peu de moments, et peu d'épreuves que j'aie traversé durant le long parcours d'études médicales sans ta constante présence et ton inconditionnel support. Rires et doléances ont été partagés, et le souvenir des moments ardu comme des meilleurs est riche en enseignements que je n'échangerais pour rien au monde. Avec toute mon affection et mon estime, puissent les liens solides qui nous unissent résister à l'épreuve du temps et aux intempéries de la vie.

A Khalti Samira, Ammi Bouabid, Alae, Khalti Atika, Khalti Sabah, Khalti Latifa, Khali Abdellah et leurs familles. A ma belle-famille.

J'ai trouvé en vous le support et l'affection inconditionnels d'une famille soudée et solidaire. Vos prières et encouragements ont été d'un soutien inestimable. Puissiez-vous trouver dans ce modeste travail le témoin de mon affection et respect les plus profonds, et puissent les liens bienveillants qui unissent nos familles prospérer, pérennes et immuables.

A mes amis, aussi rares que précieux

A ma très chère Amale,

Ma sœur d'une autre maman, confidente et complice. Les moments que nous avons partagé sont aussi nombreux qu'inestimables. Merci pour ton amour, ton support inconditionnel et ton amitié inébranlable. Je te souhaite bonheur et santé, et je prédis plus que je ne te souhaite le parcours brillant et prospère que tu mérites.

A Hasnaa, Nawfal, Linda et Wadoud

Les moments partagés au cours de notre parcours commun sont innombrables. Votre support, affection et sens de l'humour ont fait de ces longues années d'études médicales une traversée joviale et ponctuée de précieux souvenirs. Veuillez accepter par ce modeste travail l'expression de ma profonde gratitude et sincère affection. Je vous souhaite succès et prospérité, et je souhaite une paisible longévité aux liens qui nous unissent.

A Issam, Dahab, et Hamza

Notre amitié a passé l'épreuve du temps et de longues séparations, et les rares moments qui nous rassemblent aujourd'hui n'ont pas perdu de leur jovialité initiale. Je vous souhaite tout le succès du monde, puisse notre amitié durer encore.

A tata Amina, tata Farida et tata Fatiha

Votre aide précieuse, vos promptes réponses à chacune de mes doléances et votre généreuse bienveillance ont marqué chaque étape de mon parcours. Vos prières et encouragements m'ont épaulé aux moments les plus difficiles. Recevez, par ce modeste travail, l'expression de toute ma sincère affection et profonde gratitude

A tous ceux qui me sont chers, amis et famille, et que j'ai omis de citer

Je vous dédie ce travail.

REMERCIEMENTS

A mon Maitre et Président De Jury de Thèse,

Monsieur MAZOUZI Ahmed Wajdi

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Permettez-moi d'exprimer ma plus sincère gratitude, pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de ce jury de thèse.

Ayant eu l'occasion d'apprendre sous votre tutelle, je n'ai qu'admiration et respect pour vos qualités professionnelles et humaines. Votre grande compétence n'a d'égale que votre sympathie et joviale disposition.

Ce modeste travail est pour moi l'occasion de vous faire part de ma plus respectueuse considération, et de ma reconnaissance pour vos enseignements et votre bienveillance.

A mon Maitre et Directeur de Thèse

Monsieur ARKHA Yasser

Professeur de Neurochirurgie

Vous m'avez honoré par votre confiance et votre générosité en me confiant ce travail. Les conseils et directives que vous m'avez prodigué, de la conception à l'élaboration et finalisation de cette étude, ont été marqués par vos qualités scientifiques et personnelles.

Vous m'avez guidé avec rigueur et méticulosité, mais toujours avec bienveillance, compréhension et patience.

J'ai pu être témoin de votre sens professionnel, de votre compétence, de votre modestie et de votre rare bonté, qualités qui ne m'inspirent pour vous que le plus profond des respects et la plus sincère gratitude. Ce fut un honneur et un rare plaisir que de travailler sous votre tutelle

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma reconnaissance et de mon admiration pérennes.

A mon Maitre et Juge de Thèse

Monsieur MELHAOUI Adyl

Professeur de Neurochirurgie

Je vous remercie, Professeur, pour la spontanéité et la bienveillance de votre accueil, et d'avoir si gracieusement accepté de juger ce travail.

J'ai été profondément touchée par votre bienveillance, et par la flexibilité et la patience dont vous avez fait preuve à mon égard. Votre méticulosité et professionnalisme ont joué un rôle déterminant dans la réalisation de ce travail, qui est pour moi l'occasion de vous témoigner de ma plus haute estime et de mon plus profond respect.

A mon Maitre et Juge de Thèse

Madame FIKRI Meryiem

Professeur de Radiologie

Je vous suis particulièrement reconnaissante, Professeur, pour votre amabilité et votre promptitude à accepter de siéger au jury de ce travail. Votre bonté, patience et vos compétences professionnelles sont sujettes à ma profonde admiration. Malgré la brièveté de nos interactions, votre grande modestie et affabilité restent mémorables, reflétées par la grâce et simplicité de votre accueil.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et de ma haute considération.

A mon Maitre et Juge de Thèse

Monsieur Le Colonel GAZZAZ Miloudi

Professeur de Neurochirurgie

Permettez-moi, Professeur, de vous exprimer ma plus sincère reconnaissance pour la promptitude de votre accueil, et pour l'honneur que vous m'octroyez en acceptant de siéger au jury de ce modeste travail.

J'ai été marquée par votre bienveillance et cordialité, qualités humaines qui n'ont d'égales que votre professionnalisme et grande rigueur scientifique. Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect.

A mon Maître et Professeur

Monsieur EL KHAMLIHI Abdelham

Professeur de Neurochirurgie

Président du Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences

Je dois ce travail à votre éminente expertise, à votre grand dévouement au domaine neurochirurgical et à la recherche scientifique. Votre rigueur et perpétuelle quête d'excellence sont des qualités qui sont vôtres, léguées aux générations futures dont vous avez forgé le sens de la déontologie et du professionnalisme.

Veillez trouver dans ce travail, Professeur, l'expression de ma haute considération et de mon plus profond respect.

A mon Maître et Professeur

Madame REGRAGUI Asmaa

Professeur d'Anatomo-Pathologie

Je vous particulièrement reconnaissante, Professeur, pour votre précieuse aide si gracieusement fournie. Votre promptitude, obligeance et professionnalisme, ainsi que l'exhaustivité des clarifications apportées m'ont profondément touchée. Pour le temps et méticulosité que vous avez accordé à mes requêtes, veuillez agréer, Professeur, l'expression de sincère gratitude et de mon plus profond respect.

A tous les enseignants qui ont participé à mon éducation, à ma formation, et ont consolidé en moi l'amour du domaine médical. Professeurs, guides et mentors. Vous avez été une source d'interminable inspiration, de motivation et d'enseignements, et avez toute ma gratitude, mon respect et ma plus haute estime.

Mes remerciements iront enfin à tout le personnel que j'ai contacté au cours de l'élaboration de ce travail, et au personnel que j'ai eu le plaisir de côtoyer au cours de mes stages au sein de différents établissements médicaux. J'ai trouvé auprès de vous l'accueil chaleureux, et toute l'aide et l'assistance dont j'ai eu besoin. Ma reconnaissance envers vous est sans faille, et je vous adresse tous mes souhaits de bonheur, de prospérité, de santé et d'épanouissement.

LISTE DES FIGURES, TABLEAUX, ANNEXES ET ABBREVIATIONS

LISTE DES ABBREVIATIONS :

IRM	Imagerie par résonnance magnétique
TDM	Tomodensitométrie
CNRNS	Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences
MVAO	Malformations vasculaires occultes à l'angiographie
MAV	Malformation artérioveineuse
AVD	Anomalie veineuse de développement
SWI	« Susceptibility-weighted Imaging » ou Imagerie en susceptibilité magnétique
ES	Echo de spin
EG	Echo de gradient
GNRS	Radiochirurgie Stéréotaxique Gamma Knife
SRS	Radiochirurgie stéréotaxique

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Répartition des patients par tranche d'âge</i>	<i>14</i>
<i>Figure 2: Répartition des patients selon le sexe.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 3: Répartition des manifestations cliniques</i>	<i>16</i>
<i>Figure 4: Répartition des manifestations cliniques selon le sexe.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 5: Identification d'une hémorragie radiologiquement détectable selon la symptomatologie manifestée</i>	<i>18</i>
<i>Figure 6: Répartition selon les caractéristiques sémiologiques sur l'IRM.....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 7: Répartition selon l'identification de signes hémorragiques sur l'IRM</i>	<i>19</i>
<i>Figure 8: Récapitulatif des volumes lésionnels</i>	<i>20</i>
<i>Figure 9: Répartition selon le nombre de lésions</i>	<i>20</i>
<i>Figure 10: Schéma représentatif des localisations sur une image d'IRM cérébrale, coupe sagittale en séquence T1</i>	<i>21</i>
<i>Figure 11: Schéma représentatif des localisations sur une image d'IRM cérébrale, coupe axiale en séquence FLAIR</i>	<i>22</i>
<i>Figure 12: Nombre de traitements annuels réalisés par radiochirurgie Gamma Knife au CNRNS entre 2008 et 2014.....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 13: Répartition des lésions traitées par radiochirurgie au CNRNS entre 2008 et 2014.....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 14: Répartition de l'échantillon selon le dispositif Gamma Knife employé durant l'intervention.....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 15: Répartition de l'échantillon selon la version du logiciel Leksell Gamma Plan employée pour la planification dosimétrique</i>	<i>24</i>
<i>Figure 16: Répartition des lésions traitées selon l'isodose périphérique à 50% prescrite.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 17: Répartition des lésions traitées selon la dose totale administrée.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 18: Répartition des lésions traitées en fonction du nombre total des tirs utilisés, en précisant le collimateur de tir</i>	<i>26</i>
<i>Figure 19: Dégression de la dose rate dans le temps entre l'installation de la source d'irradiation en 2008 et son remplacement en 2017</i>	<i>27</i>

Figure 20: Répartition de l'échantillon selon la réalisation d'un contrôle post-radiochirurgical.....	28
Figure 21: Récapitulatif des présentations cliniques post-radiochirurgie	29
Figure 22: Evolution des patients ayant initialement présenté une épilepsie selon la classification d'Engel.....	30
Figure 23: Evolution des patients ayant initialement présenté un déficit neurologique	31
Figure 24: Graphique récapitulatif de l'évolution post-radiochirurgie en fonction des manifestations clinique initiales	32
Figure 25: Graphique récapitulatif des aspects post-radiochirurgicaux des lésions	33
Figure 26: Variations volumétriques des lésions post-radiochirurgie	34
Figure 27: Graphique récapitulatif des variations volumétriques des lésions pré et post-radiochirurgie	34
Figure 28: IRM d'une lésion avant et après radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife à 25 mois d'intervalle post-thérapeutique (H.M).....	38
Figure 29: IRM d'une lésion avant et après radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife à 38 mois d'intervalle post-thérapeutique montrant une DVA adjacente à la malformation caverneuse (R.L)	39
Figure 30: IRM d'une lésion non traitée. En rouge: imagerie à l'admission. En orange: imagerie à 2 mois d'évolution. En violet: imagerie à 8 mois d'évolution	41
Figure 31: IRM d'une lésion non traitée. En rouge: imagerie à l'admission. En bleu: imagerie à 3 ans d'évolution. En vert: imagerie à 5 ans d'évolution.....	42
Figure 32: Répartition des patients selon le sexe sur différentes tranches d'âge	52
Figure 33: Répartition des localisations lésionnelles	63
Figure 34: Aspect macroscopique des malformations caverneuses	64
Figure 35: Parenchyme cérébral gliotique en périphérie d'une malformation caverneuse....	66
Figure 36: Coupe focalisée sur la périphérie de la malformation caverneuse	66
Figure 37: Détail de la structure des loges caverneuses.....	67
Figure 38 : Coupe de la partie centrale d'une malformation caverneuse.....	67
Figure 39 : Zone périphérique d'une malformation caverneuse.....	67
Figure 40 : Aspect TDM des malformations caverneuses.....	78

<i>Figure 41 : Aspect d'une malformation caverneuse sur différentes séquences IRM</i>	<i>84</i>
<i>Figure 42 : Aspect d'une malformation caverneuse sur une séquence d'écho de spin pondérée en T1 et une séquence d'écho de gradient pondérée en T2*</i>	<i>84</i>
<i>Figure 43 : Aspect d'une malformation caverneuse du noyau lenticulaire droit sur différentes séquences IRM.....</i>	<i>85</i>
<i>Figure 44 : Aspect d'une malformation caverneuse du Pulvinar sur différentes séquences IRM</i>	<i>86</i>
<i>Figure 45 : Cas familial de cavernomatose cérébrale multiple.....</i>	<i>87</i>
<i>Figure 46 : Lésion intraventriculaire imitant l'aspect d'une malformation caverneuse.....</i>	<i>91</i>
<i>Figure 47 : Hémorragies multifocales d'étiologies variables, évoquant l'aspect des malformations caverneuses multiples (typiquement familiales).....</i>	<i>91</i>
<i>Figure 48: Ebauche du premier dispositif Gamma Knife® (à gauche). Photographie du premier appareil Gamma Knife® avec son inventeur, Lars Leksell. (à droite)</i>	<i>98</i>
<i>Figure 49 : Photographie montrant le positionnement du patient dans de dispositif, ainsi que les points repères utilisés pour la fixation non-invasive au masque, innovation apportée par le Gamma Knife Icon™</i>	<i>99</i>
<i>Figure 50 : Photographie de l'appareil Gamma Knife Icon™ du CNRNS de Rabat, montrant l'unité de rayonnement et le lit du patient. [178]</i>	<i>102</i>
<i>Figure 51 : Photographie de la console de contrôle et de l'interface du logiciel de planification du Leksell Gamma Knife Icon™ du CNRNS de Rabat [178].....</i>	<i>102</i>
<i>Figure 52 : Photographie des sources de cobalt et des capsules les contenant [178].....</i>	<i>103</i>
<i>Figure 53: Schéma montrant la position du patient dans l'unité de rayonnement au cours du traitement</i>	<i>104</i>
<i>Figure 54: Collimateur en cône des appareils Gamma Knife [178]</i>	<i>105</i>
<i>Figure 55: Photographie schématisée montrant les trois axes de mouvement du lit du patient [178].....</i>	<i>106</i>
<i>Figure 56: A gauche : photographie du cadre stéréotaxique Leksell Coordinate Frame G. A droite : photographie du Leksell Frame Cap pour Gamma Knife Icon™ [178]</i>	<i>107</i>

<i>Figure 57: Photographie des marqueurs stéréotaxiques en forme de « N » sur les parois des casques pour le scanner à gauche et l'IRM à droite [178]</i>	<i>108</i>
<i>Figure 58: Système de coordonnées Leksell, appliqué sur Leksell Coordinate Frame G.....</i>	<i>109</i>
<i>Figure 59: Pathologies vasculaires cérébrales indiquées pour la radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife®.....</i>	<i>126</i>
<i>Figure 60 : Courbes montrant la dégression des taux hémorragiques en fonction du temps, pour des lésions non traitées après l'épisode hémorragique inaugural (ligne pleine) et des lésions ayant bénéficié de radiochirurgie Gamma Knife (courbe en pointillés) Hasegawa et al. , 2002 [44]</i>	<i>129</i>

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Répartition des localisations des malformations caverneuses	21
Tableau 2: Récapitulatif des modalités thérapeutiques	27
Tableau 3: Récapitulatif des dimensions lésionnelles pré et post-radiochirurgie.....	34
Tableau 4: Tableau récapitulatif des taux hémorragiques pré et post-radiochirurgie.....	36
Tableau 5: Tableau récapitulatif des taux d'incidence estimés par différentes études.....	48
Tableau 6: Tableau récapitulatif des âges moyens de présentation pour différentes études	51
Tableau 7: Tableau récapitulatif des âges moyens de présentation pour différentes études (2)	51
Tableau 8: Tableau récapitulatif des risques convulsifs et hémorragiques rapportés dans différentes études	62
Tableau 9 : Récapitulatif des présentations cliniques de malformations caverneuses dans différentes études.....	69
Tableau 10 : Aspects IRM des malformations caverneuses cérébrales selon le délai post-hémorragique et leur signification clinique : classification adaptée de Zabramski (1994) [25]	89
Tableau 11 : Tableau récapitulatif des résultats de plusieurs séries portant sur la prise en charge par radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife® des malformations caverneuses cérébrales [53]	121
Tableau 12 : Pathologies vasculaires cérébrales indiquées pour la radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife® : effectif traité entre 1968 et 2016.....	126

LISTE DES ANNEXES :

Classification d'Engel.....	116
-----------------------------	-----

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
--------------------------	----------

MATERIEL ET METHODES.....	5
----------------------------------	----------

1- Type et cadre de l'étude.....	6
2- Critères d'inclusion.....	6
3- Objectif de l'étude.....	6
4- Sources et collecte des données	6
5- Variables étudiées	7
5-1- Caractéristiques sociodémographiques	7
5-2- Données cliniques	7
5-3- Données radiologiques	7
5-4- Données thérapeutiques	8
5-5- Suites postopératoires et suivi des patients	9
6- Analyse statistique	9
7- Revue de littérature	9
8- Respect des principes éthiques	9

RESULTATS	13
------------------------	-----------

1- Epidémiologie.....	14
1-1- Age	14
1-2- Sexe	15
2- Caractéristiques Cliniques	15
2-1- Antécédents.....	15
2-2- Délai d'évolution	15

2-3- Manifestations cliniques	16
2-4- Imagerie par Résonnance Magnétique	18
3- Modalités thérapeutiques	22
4- Evolution post-thérapeutique et suivi des patients	28
5- Cas exceptionnel: Abstention thérapeutique	40

DISCUSSION 43

1 - Malformation caverneuses: Historique et évolution des idées.....	45
2 – Epidémiologie	48
2-1- Incidence et prévalence	48
2-2- Âge.....	50
2-3- Sexe	52
3 – Etiopathogénie : Formes sporadiques et familiales	53
4 – Physiopathologie	55
4-1- Mécanismes hémorragiques	55
4-2 - Risque hémorragique	57
4-3- Épileptogénicité	60
5 – Anatomopathologie.....	62
5-1-Localisations.....	62
5-2- Aspect macroscopique	64
5-3- Aspect microscopique	65
6- Présentation clinique	68
6-1- Epilepsie	69
6-2- Déficits neurologiques	71
6-3- Hémorragie intracrâniennes	72

7- Neuroimagerie.....	75
7-1- Tomodensitométrie.....	75
7-2- Imagerie par Résonnance Magnétique	78
7-2-a- Séquences en écho de spin	78
7-2-b- Séquences en écho de gradient	81
7-2-c- Imagerie en susceptibilité magnétique	83
7-2-d- Classification radiologique des malformations caverneuses	87
8- Diagnostic différentiel	90
9- Stratégies thérapeutiques : résection chirurgicale	92
9-1- Indications et modalités	92
9-2- Principes et considérations techniques	95
9-3- Limites du traitement chirurgical.....	96
10- Stratégies thérapeutiques : Intérêt de la Radiochirurgie Stéréotaxique Gamma Knife.....	97
10-1- Généralités sur la radiochirurgie Gamma Knife	98
10-1-1- Mode d'action de la radiochirurgie Gamma Knife.....	100
10-1-2- Description du dispositif	101
10-1-3- Spécificités de l'intervention.....	103
a) « Dynamic shaping »	103
b) Positionnement automatique.....	105
10-1-4- Déroulement de l'intervention radiochirurgicale.....	106
a) Fixation du cadre stéréotaxique	106
b) Imagerie	107
c) Planification du traitement.....	109
d) Application du traitement	111
e) Modalités de suivi post-radiochirurgie	111
10-2- Indications à la radiochirurgie Gamma Knife	112
10-3- Prise en charge radiochirurgicale des malformations caverneuses : un argumentaire convaincant.....	115
10-3-1- Effet de la radiochirurgie sur le risque hémorragique	117

10-3-2- Effet de la radiochirurgie sur l'épileptogénicité des malformations caverneuses cérébrales.....	122
--	-----

10-4- Dissensions autour de l'intérêt de la radiochirurgie dans le traitement des malformations caverneuses : une controverse infondée	125
---	-----

CONCLUSION.....	132
-----------------	-----

ANNEXES	134
---------------	-----

RESUMES.....	136
--------------	-----

REFERENCES.....	140
-----------------	-----

INTRODUCTION

Les malformations caverneuses cérébrales, précédemment classées sous le terme générique de « cavernomes » englobant hémangiomes caverneux et malformations caverneuses, sont des anomalies bénignes de l'architecture vasculaire constituées de cavités à parois fines où le sang circule à bas débit, sans interposition de parenchyme cérébral et sans grands vaisseaux nourriciers ni vaisseaux de drainage. Les parois vasculaires présentent une architecture fibreuse et un fin tissu conjonctif sans cellules musculaires lisses, une fragilité structurale qui expliquerait leur importante tendance hémorragique [1–4]. Une distinction claire a été établie entre les deux entités précédemment citées, basée sur des critères histopathologiques spécifiques [5].

Les malformations caverneuses cérébrales ont été décrites pour la première fois au cours du XVIII^{ème} siècle [6]. Ultérieurement, les rapports de Virchow en 1863 [7] ainsi que la classification édifiée par McCormick en 1966 [8] constitueront les piliers de nos connaissances sur cette pathologie. Indétectables sur les angiographies cérébrales, les malformations caverneuses sont reconnues comme l'une des quatre classes de Malformations Vasculaires Cérébrales Occultes à l'angiographie, [9–11] leur détection et diagnostic dépendant essentiellement de l'autopsie post-mortem [8] et d'une identification peropératoire [12]. Leur mécanisme d'apparition demeurerait néanmoins obscur [13]. Cependant, l'avènement de l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) en fin des années 1980 a permis la détection non-invasive des malformations caverneuses chez une plus importante tranche de la population et une meilleure connaissance de leur histoire naturelle [14–17].

Les malformations caverneuses représentent approximativement 5 à 15% des anomalies vasculaires du système nerveux central (SNC), avec une prévalence de 0,15-0,9% dans la population générale, un taux initialement apprécié par l'analyse de séries autopsiques et dont les fluctuations dépendent du profil ethnique de la population [8,15,18–20].

Une prédominante proportion des malformations caverneuses rapportées dans la littérature se manifeste de manière sporadique avec notion de lésions évolutives généralement uniques, les formes familiales représentant 30 à 50% des cas observés et impliquant au moins trois loci sur les chromosomes 3 et 7 [21–24]. Le processus pathologique évolutif des formes familiales reste néanmoins similaire à celui des malformations sporadiques, à l'exception d'une tendance marquée à la multiplicité des lésions, parmi lesquelles une seule lésion dominante est à l'origine des manifestations symptomatiques. [25,26]

Des antécédents d'irradiation crânienne sont également reconnus comme un facteur favorisant la survenue de malformations caverneuses qualifiées "*De Novo*" [27–29].

Localisées majoritairement au niveau de l'étage supra-tentorial avec une proportion allant de 10 à 23% identifiée au niveau de la fosse postérieure [2,15,18,25,30], les malformations caverneuses constituent la 2^{ème} plus importante cause d'hémorragie intracrânienne[1,2,15]. Elles se manifestent cependant le plus souvent par des épisodes épileptiques de sévérité variable [10,13,15,31,32]. Selon les localisations et hors découvertes fortuites, elles peuvent également engendrer des tableaux cliniques de déficit neurologique ou plus rarement, des céphalées. [33]

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est actuellement le pilier du diagnostic et du suivi radiologique non-invasif des malformations caverneuses. Elle permet de souligner le caractère évolutif structurel et volumétrique des lésions ainsi que leur multiplicité dans la majorité des formes familiales, mais aussi de faire ressortir les lésions survenues de novo. [34,35] Le caractère réticulé hyper- et hypo-intense des lésions sur les séquences conventionnelles pondérées en T1 et T2, ainsi qu'un halo hypo-intense mieux apprécié sur la séquence en écho de gradient sont hautement pathognomoniques. [16,17,25,31,34,36]

La résection chirurgicale complète est l'option thérapeutique de choix des malformations caverneuses. Elle a fait ses preuves en termes d'efficacité pour la prévention des récurrences hémorragiques et l'atténuation des manifestations symptomatiques, et demeure de ce fait prioritairement indiquée pour les lésions symptomatiques et hémorragiques, sus- et sous-tentorielles dont les voies d'abord et le pronostic post-opératoire assurent une balance bénéfice-risque avantageuse [33,37–40].

Cependant, la survenue de cas dont l'inéligibilité au traitement chirurgical impose la recherche d'alternatives thérapeutiques, auxquelles le recours est le plus souvent dicté par une localisation profonde difficile, voire impossible d'accès, ou au niveau de zones éloquentes avec hauts risques de détérioration neurologique post-opératoire, et ce particulièrement pour les lésions dont l'agressivité évolutive compromet le pronostic fonctionnel voire vital du patient. [41–43]

La radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife™ est l'une des alternatives les plus promues et adoptées, son efficacité quant à la réduction du risque hémorragique et son innocuité rapportées sur plusieurs publications durant les 20 dernières années en font une option secondaire de choix à la chirurgie conventionnelle, sous réserve de respecter de strictes conditions d'éligibilité et d'exécution de l'acte radiochirurgical.[41,44–49]

Cette technique demeure toutefois au cœur d'une controverse, son intérêt remis en question devant le risque de survenue de complications et morbidité radio-induites, mais aussi la meilleure connaissance de l'histoire naturelle des malformations caverneuses. [50,51] L'objectif de ce travail est de démontrer, à travers une série rétrospective de 23 patients sur une durée de 10 ans, l'intérêt, efficacité et innocuité de la Radiochirurgie Stéréotaxique Gamma Knife en tant qu'alternative thérapeutique à la résection chirurgicale dans le cadre de la prise en charge des malformations caverneuses cérébrales.

MATERIEL ET METHODES

1- Type et cadre de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective des patients admis pour malformation caverneuse cérébrale ayant bénéficié d'un traitement par Radiochirurgie Stéréotaxique Gamma Knife au niveau du centre de réhabilitations et de neurosciences, fondation Hassan II, unité de Radiochirurgie de Rabat entre 2008 et 2018, totalisant un échantillon de 23 patients.

2- Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre analyse toutes les malformations caverneuses ayant bénéficié d'un traitement radiochirurgical Gamma Knife entre 2008 et 2018, qu'ils aient été traités en première ou seconde intention. Toutes les localisations ont été prises en compte.

3- Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est de rapporter les résultats obtenus par l'équipe de Radiochirurgie du Centre National de Réhabilitation et Neurosciences (CNRNS) en exposant les différentes observations des patients pré et post-radiochirurgie, et de s'appuyer sur les données colligées à partir de la littérature afin de prouver l'efficacité de la radiochirurgie dans le traitement des malformations caverneuses

4- Sources et collecte des données

Nous avons recensé pour chacun des patients les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et les données du suivi à partir de:

- Les dossiers médicaux des patients,

- Les dossiers informatisés,
- La base de données *Leksell Gamma Plan*
- Les registres du service
- Par correspondance pour les patients suivis dans d'autres villes

Ces données ont été retranscrites dans une fiche d'exploitation.

5- Variables étudiées

5-1- Caractéristiques sociodémographiques

- Âge
- Sexe

5-2- Données cliniques

La consultation des dossiers nous a permis de recueillir les données cliniques des patients, dont nous avons recensé:

- Les antécédents personnels et familiaux neurologiques et neurochirurgicaux ainsi que des antécédents personnels ou familiaux de malformation caverneuse
- Les signes cliniques déclarant la pathologie
- Le délai d'évolution de la symptomatologie

5-3- Données radiologiques

Les patients ont tous réalisé une Tomodensitométrie (TDM) et d'une IRM cérébrale, une proportion minoritaire ayant bénéficié d'une angiographie cérébrale le plus souvent non concluante.

La TDM ayant pour nos patients la principale fonction de repérage osseux dans le cadre de la planification du traitement radiochirurgical. Considérant le rôle essentiel de l'IRM dans le diagnostic et suivi des malformations caverneuses, nous avons focalisé notre attention sur les caractères sémiologiques des lésions sur l'IRM. Nous avons ainsi retenu:

- Le nombre des lésions
- Le siège lésionnel
- Les dimensions
- L'intensité sur les différentes séquences (T1, T2, Echo de gradient)
- Le rehaussement après injection de produit de contraste
- La compression des structures de voisinage

5-4- Données thérapeutiques

Le traitement radiochirurgical fait suite à une minutieuse planification pré-thérapeutique, appuyée par un repérage stéréotaxique guidé par l'IRM et une délimitation infra-millimétrique des zones ciblées. Nous en soulignerons les détails suivants:

- La notion d'un traitement chirurgical et pharmacologique préalable
- La date du traitement radiochirurgical
- Le dispositif de radiochirurgie
- Le logiciel de planification
- Le dispositif de stéréotaxie
- La "Dose Rate" de la source d'irradiation
- L'Isodose périphérique prescrite et la dose totale délivrée
- Le nombre de tirs (selon les collimateurs employés)
- La durée du traitement

5-5- Suites postopératoires et suivi des patients

Le suivi a pris en compte, après un intervalle post-radiochirurgical variable selon les patients, l'état clinique des patients et l'atténuation ou survenue de novo d'une symptomatologie quelle qu'elle soit, ainsi que l'analyse des clichés IRM de contrôle. La date de relevé des données de suivi a été notée en nombre de mois écoulés après la radiochirurgie, en soulignant la stabilité ou l'évolution des lésions grâce aux données radiographiques, les séquelles contingentes radio-induites et les éventuels décès, en précisant le délai de survenue de ce dernier ainsi que sa cause.

6- Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel **IBM® SPSS™** (version 20).

7- Revue de littérature

Nous avons réalisé une revue exhaustive de la littérature sur le moteur de recherche PubMed en utilisant les mots clés "Medical Subject Heading" 'MeSH: Cavernous, Malformations, Angioma, Brain, Radiosurgery, Gamma Knife.

8- Respect des principes éthiques

Le respect de l'anonymat des patients et la confidentialité de leurs informations personnelles et médicales ont été méticuleusement observés au cours du recueil des données et de leur traitement.

MODELE DE FICHE D'EXPLOITATION:

1. Informations générales

Numéro de dossier	
Nom ; Prénom	
Numéro de téléphone	
Date de naissance ; âge	

2. Données épidémiologiques

Âge	
0 à 20 ans	
20 à 40 ans	
40 à 60 ans	
> 60 ans	

Sexe	
Masculin	
Féminin	

3. Antécédents

Pas d'antécédents	
-------------------	--

Antécédents personnels	
Antécédents neurologiques ou neurochirurgicaux	
Antécédents de Cavernomes	

Antécédents familiaux de cavernomes	
-------------------------------------	--

4. Données Cliniques

Date d'apparition des symptômes ://

- ☐ Epilepsie
 - ☐ Déficit neurologique
 - ☐ Hémorragie intracrânienne
 - ☐ Céphalées
-
-
-

Délai d'évolution des symptômes:

5. Données radiologiques

TDM

ANGIOGRAPHIE CEREBRALE

IRM:/...../.....				
Dimension(s)				
Localisation (s)				
Intensité	<u>T1 MPR-</u>	<u>T1 MPR+</u>	<u>T2</u>	<u>T2*</u>
Prise de Contraste				
Structures de voisinage				

6. Données Thérapeutiques

☐ Traitement Pharmacologique

☐ Chirurgie

RADIOCHIRURGIE GAMMA KNIFE			
Date de l'intervention			
Système de Radiochirurgie			
Dispositif de Stéréotaxie			
Logiciel de Planification			
Dose Rate (<i>en Gy</i>)			
Volume ciblé (<i>en cc/mm³</i>)			
Isodose périphérique (<i>en Gy à 50%</i>)			
Dose totale délivrée (<i>en Gy</i>)			
Nombre de tirs (selon collimateurs)	<u>4mm</u>	<u>8mm</u>	<u>16mm</u>
Délai de la Radiochirurgie (<i>en min</i>)			

7. Suites Postopératoires et suivi

- ☐ Evolution favorable -----
- ☐ Stagnation -----
- ☐ Détérioration -----
 - Clinique -----
 - Saignement -----
 - Resaignement -----
- ☐ Décès -----

Contrôle :

Délai (en mois):

Clinique: -----

IRM				
Dimension(s)				
Localisation(s)				
Intensité	<u>T1 MPR-</u>	<u>T1 MPR+</u>	<u>T2</u>	<u>T2*</u>
Prise de Contraste				
Structures de voisinage				

RESULTATS

Notre étude rétrospective, sur une période de 10 ans, a porté sur 23 patients de l'unité de Radiochirurgie de l'Hôpital des spécialités. Elle prend en compte les spécificités cliniques, diagnostiques et thérapeutiques, ainsi que l'évolution post-radiochirurgicale. L'exposé de quelques observations intéressantes figure en fin de chapitre.

1- Epidémiologie

1-1- Âge

Dans notre série, l'âge moyen des patients s'élève à 41,96 ans avec des extrêmes disparates de 8 et 65 ans. L'étude de la répartition des patients selon les tranches d'âge démontre une prédominance marquée de la tranche de 40-60 ans. La population pédiatrique représente près de 8,7% de notre échantillon, soit deux patients âgés de 8 et 12 ans.

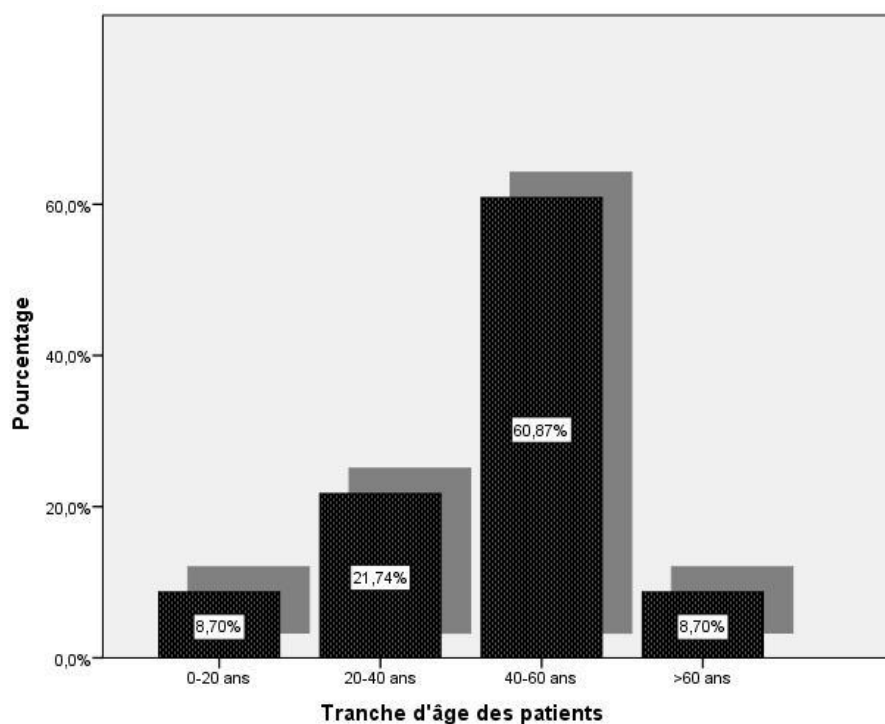


Figure 1: Répartition des patients par tranche d'âge

1-2- Sexe

Nous avons pu remarquer une relative égale répartition des sexes dans notre échantillon, malgré une légère prédominance féminine à près de 56,5%.

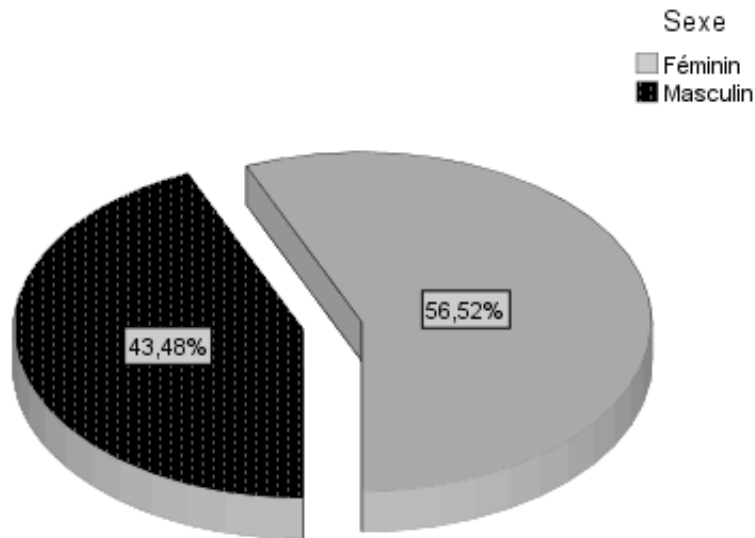


Figure 2: Répartition des patients selon le sexe

2- Caractéristiques Cliniques

2-1- Antécédents

6 patients ont rapporté des antécédents neurologiques ou neurochirurgicaux de nature variable, 2 d'entre eux ayant des antécédents personnels de cavernomes. Aucun de nos patients n'a présenté des antécédents de cavernomatose familiale.

2-2- Délai d'évolution des symptômes

Pour notre échantillon, une durée de 26,11 mois en moyenne s'est écoulée entre la première manifestation de la malformation caverneuse et le traitement radiochirurgical, avec un intervalle de 4,6 mois en moyenne écoulé entre la plus récente exacerbation symptomatologique documentée et l'intervention.

2-3- Manifestations cliniques

Nous recensons parmi nos patients quatre tableaux cliniques. La présentation hémorragique domine auprès de notre échantillon à un taux de près de 48%. L'épilepsie est la deuxième manifestation la plus représentée dans notre série avec un taux de 26%, et une proportion de 17,4% a présenté un déficit neurologique de sévérité et retentissement fonctionnel variable. Les céphalées sont la manifestation la moins représentée, seuls deux patients décrivant des épisodes intenses, intermittents et pharmacorésistants.

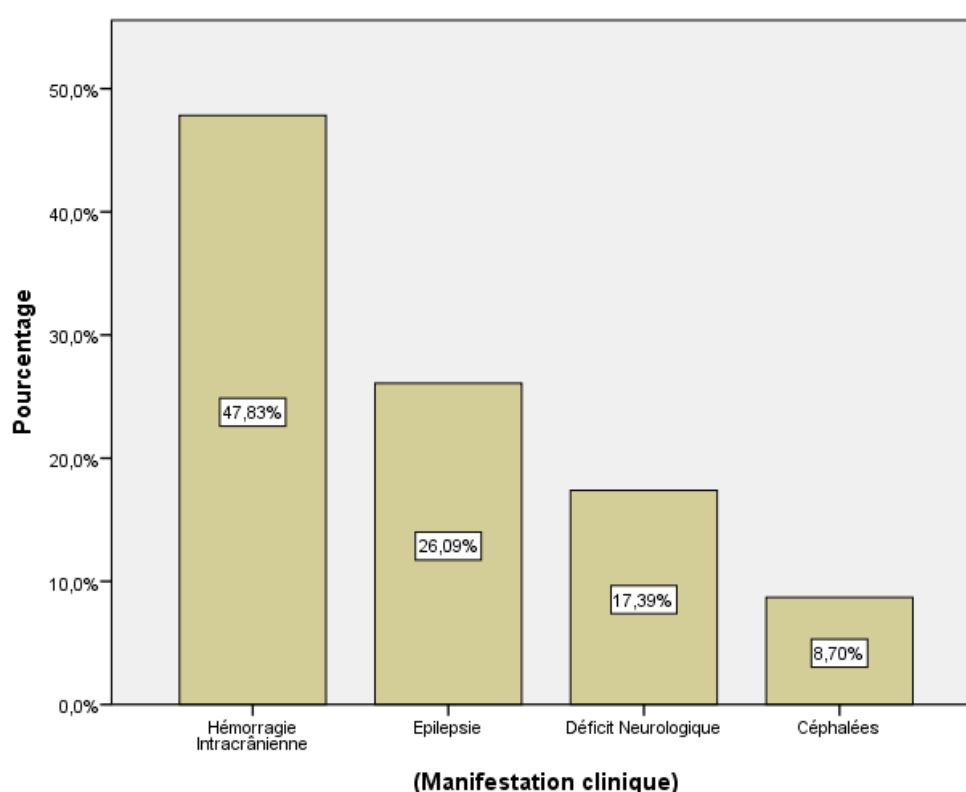


Figure 3: Répartition des manifestations cliniques

Nous avons pu noter une disparité de représentation des deux sexes pour chaque manifestation clinique. Comme illustré plus loin, une majorité masculine a présenté un tableau quasi exclusif d'hémorragie cérébrale alors que l'échantillon féminin a manifesté une symptomatologie plus diversifiée et de sévérité variable.

Pour la plupart des patients ayant présenté un tableau d'hémorragie ou de déficit neurologique, la sévérité de la symptomatologie initiale s'est spontanément amoindrie après un intervalle d'en moyenne 5 mois avec quelques séquelles fonctionnelles dans la majorité des cas. On note que les épilepsies et les déficits neurologiques dans notre série sont quasi-exclusivement présentés par la tranche féminine.

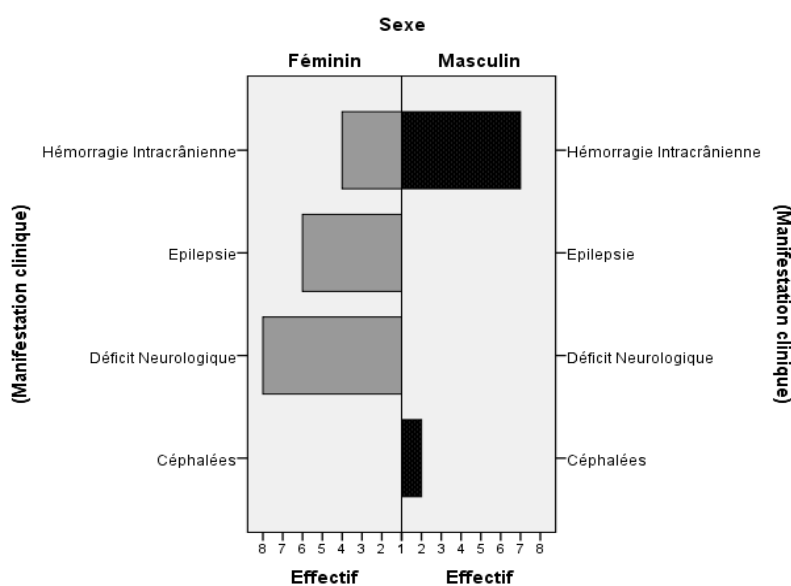


Figure 4: Répartition des manifestations cliniques selon le sexe

L'analyse des clichés d'imagerie de nos patients parallèlement à leurs données cliniques nous a permis de déduire une observation importante: bien que la symptomatologie des patients n'évoque pas la survenue d'un épisode hémorragique, des saignements actifs et hématomes d'âges différents peuvent être objectivés sur l'IRM. De ce fait, le taux initialement évalué à 47,8%, représentant les hémorragies cliniquement éloquentes, passe à un taux de 65,2% dès lors que sont prises en compte les hémorragies détectées à l'imagerie. Ceci témoigne de la nature polymorphe du saignement des malformations caveuseuses: une symptomatologie non pathognomonique n'écarte pas la probabilité d'une hémorragie active ou latente.

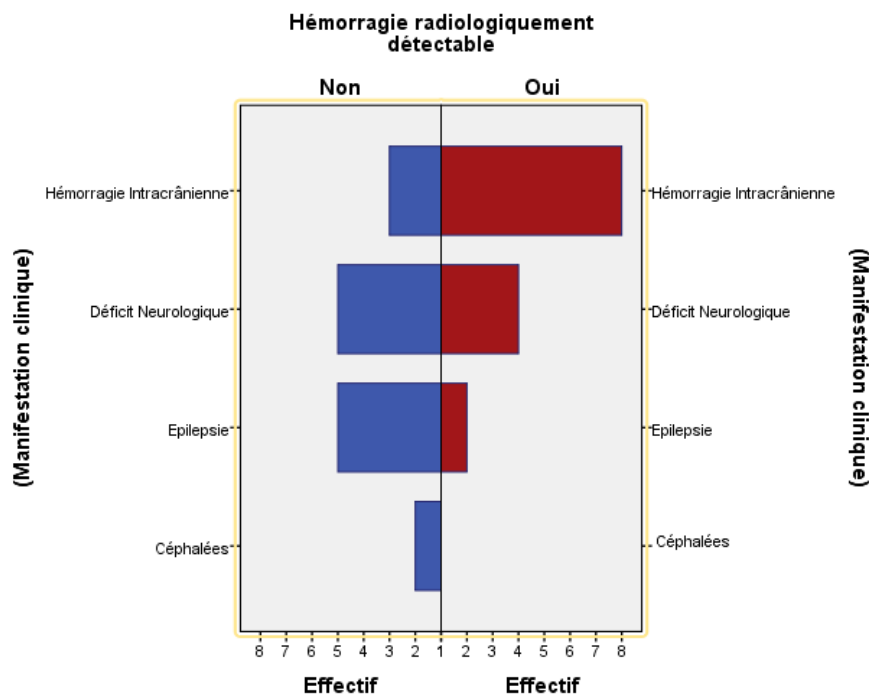


Figure 5: Identification d'une hémorragie radiologiquement détectable selon la symptomatologie manifestée

2-4- Imagerie par Résonnance Magnétique

Bien que certains patients aient bénéficié d'une angiographie cérébrale, le plus souvent non concluante, l'IRM a été l'outil diagnostique principal dans notre série. Tous les patients ont bénéficié d'une IRM, réalisée dans un premier lieu pour certains en dehors de notre établissement, et les images acquises transférées sur l'interface de planification *Leksell Gamma Plan* pour plus fine analyse par une équipe multidisciplinaire et expérimentée.

L'aspect typique de signal réticulé hypo- et hyperintense "*Poivre et Sel*" des malformations caverneuses a prédominé la variété des présentations à l'imagerie avec un taux de 69,6%. Une tranche minoritaire a présenté des lésions moins évocatrices en rapport avec un saignement récent voire actif, ou plus ancien, respectivement spontanément hyperintenses (13,04%) et hypointenses ou isointenses avec hypointensité périphérique (17,4%) sur les séquences pondérées T1 et T2.

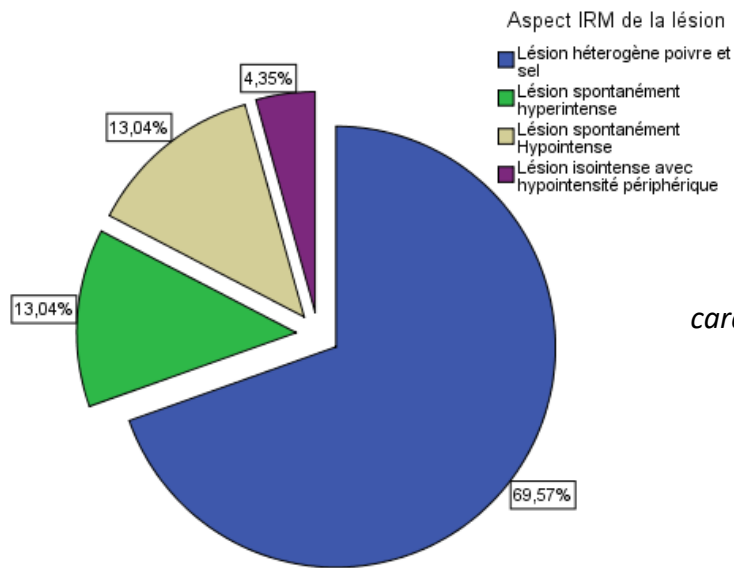
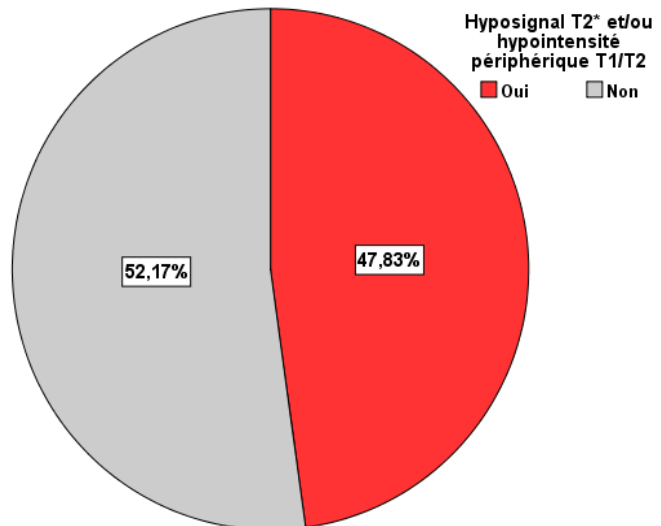


Figure 6: Répartition selon les caractéristiques sémiologiques sur l'IRM

Figure 7: Répartition selon l'identification de signes hémorragiques sur l'IRM



Un halo d'hyposignal spontané sur les séquences T1 et T2 et sur la séquence d'écho de gradient, aussi caractéristique des malformations caverneuses et témoignant de séquelles hémorragiques en cours de résorption, a été retrouvé sur 47,8% des lésions observées et essentiellement chez des patients présentant des tableaux évocateurs d'hémorragie cérébrale et des tableaux de déficit neurologique de retentissements marqués.

Le volume des malformations caverneuses de notre série varie entre des extrêmes de 0,12 cm³ à 22 cm³ avec un volume moyen de 2,5 cm³.

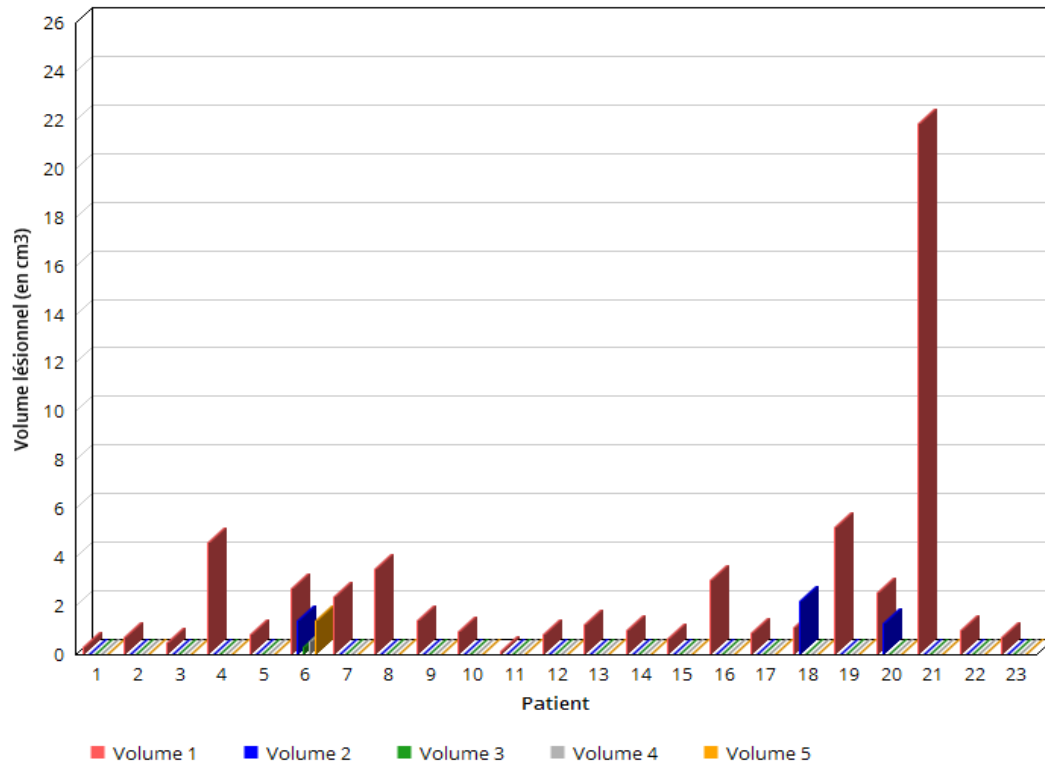


Figure 8: Récapitulatif des volumes lésionnels

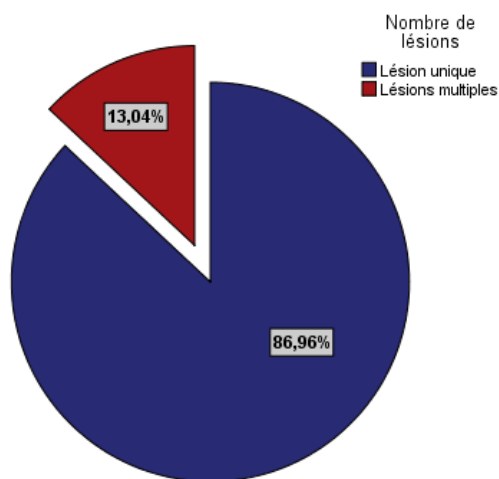


Figure 9: Répartition selon le nombre de lésions

Bien que la plupart de ces lésions soient uniques et isolées, 13% de nos patients ont présenté des lésions multiples, dont un patient chez qui nous avons objectivé une cavernomatose multiple avec plus de 30 lésions lenticulaires infracentimétriques et 2 lésions supracentimétriques à caractère épileptogène qui ont été traitées par radiochirurgie.

Nous avons traité dans notre série 29 lésions pour 23 patients dont une proportion prédominante (près de 69%) est localisée à l'étage supra-tentorial.

Le lobe frontal était une localisation préférentielle représentant seul 45% des malformations caverneuses supra-tentorielles, ces dernières occupant des régions hautement fonctionnelles et éloquentes. Le tronc cérébral représente exclusivement la localisation infra-tentorielle, totalisant 31,04% de l'effectif total.

	LOCALISATION	EFFECTIF	POURCENTAGES	
Supra-tentorielles	Frontal	9	31,04%	<u>68,96%</u>
	Temporal	3	10,34%	
	Pariétal	1	3,45%	
	Thalamo-diencephalique	3	10,34%	
	Ventriculaire	3	10,34%	
	Insulaire	1	3,45%	
Infra-tentorielles	Tronc cérébral	9	31,04%	<u>31,04%</u>

Tableau 1: Répartition des localisations des malformations caverneuses

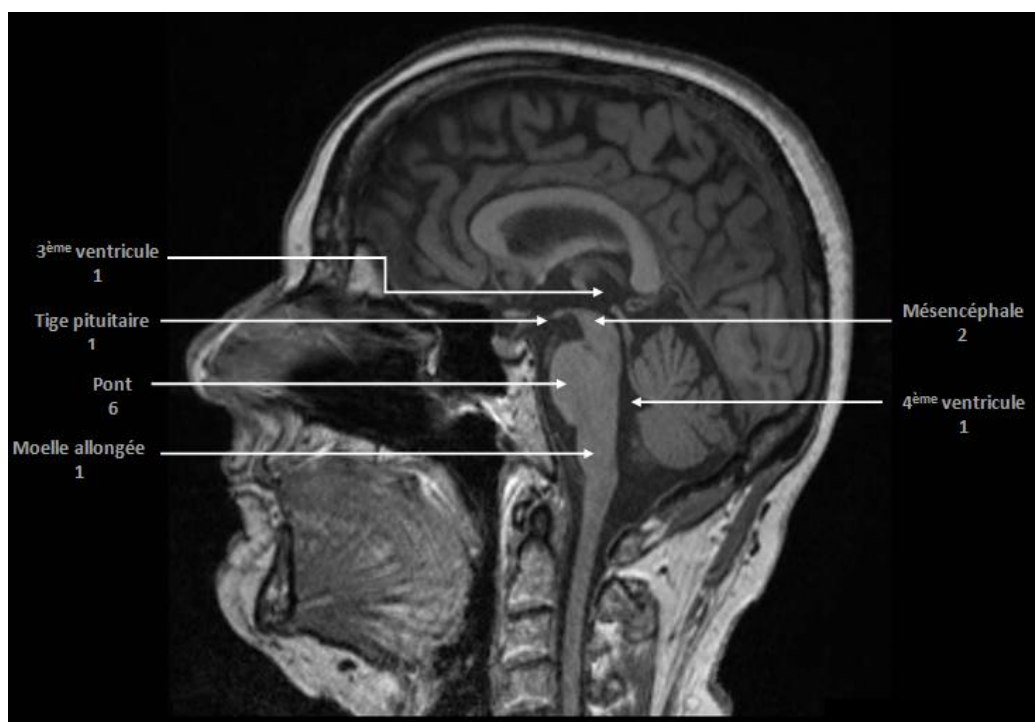


Figure 10: Schéma représentatif des localisations sur une image d'IRM cérébrale, coupe sagittale en séquence T1

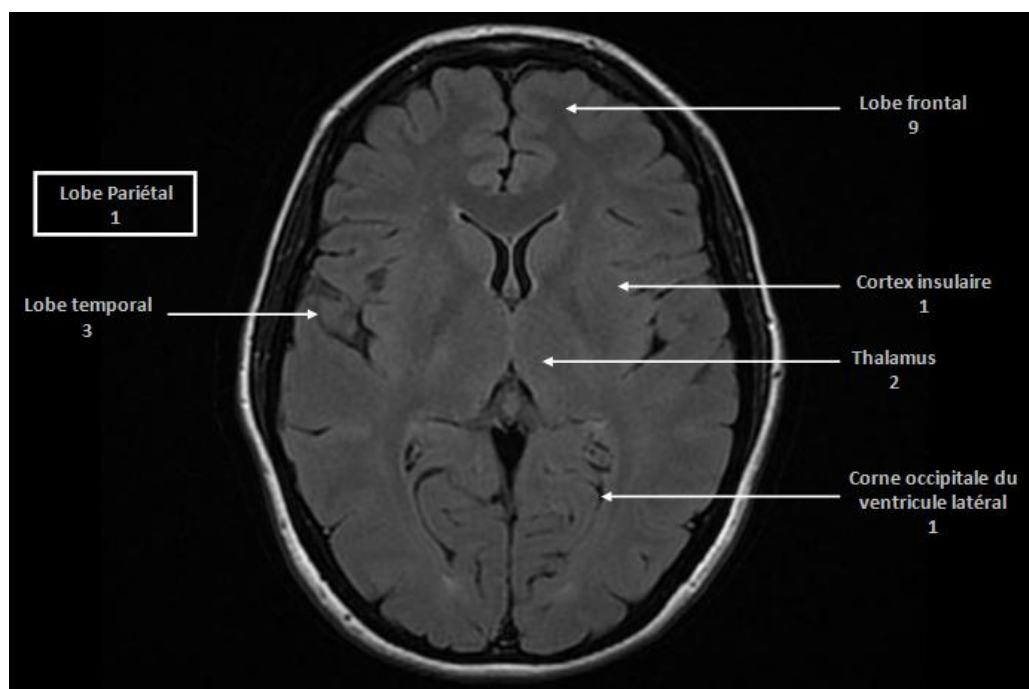


Figure 11: Schéma représentatif des localisations sur une image d'IRM cérébrale, coupe axiale en séquence FLAIR

3- Modalités thérapeutiques

Les malformations caverneuses constituent un échantillon minime des pathologies traitées au niveau de l'unité de radiochirurgie du Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences. Après recensement des pathologies traitées entre l'implémentation de l'unité en juin 2008 et décembre 2014, près de 69 patients ont été traités en 2008 pendant ses 6 premiers mois d'activité et l'unité totalise 205 traitements réalisés en 2014 avec une moyenne d'environ 14 traitements mensuels. 1640 patients ont bénéficié de traitements radiochirurgicaux au niveau du CRNS en près de 10 ans, entre son inauguration en juin 2008 et le mois d'avril 2018.

Tous nos patients ont bénéficié d'une radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife opérée par le dispositif *Leksell Gamma Knife™ PERFEXION®*, mis à jour en février 2017 à sa dernière version *Leksell Gamma Knife™ ICON®*, après repérage et planification dosimétrique sur l'unité *Leksell Gamma Plan®*.

La plupart des patients ont été opérés par le dispositif *PERFEXION®*, et seuls 2 patients ont été traités par radiochirurgie pour malformation caverneuse après mise à jour du dispositif.

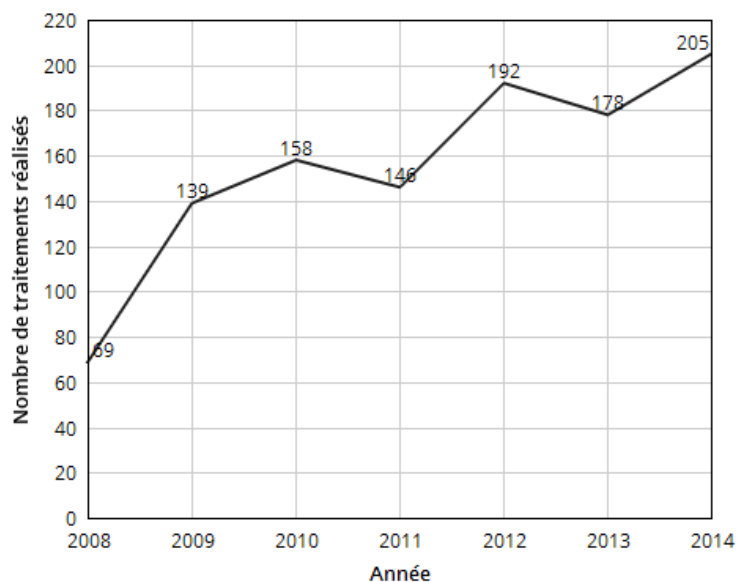


Figure 12: Nombre de traitements annuels réalisés par radiochirurgie Gamma Knife au CNRNS entre 2008 et 2014

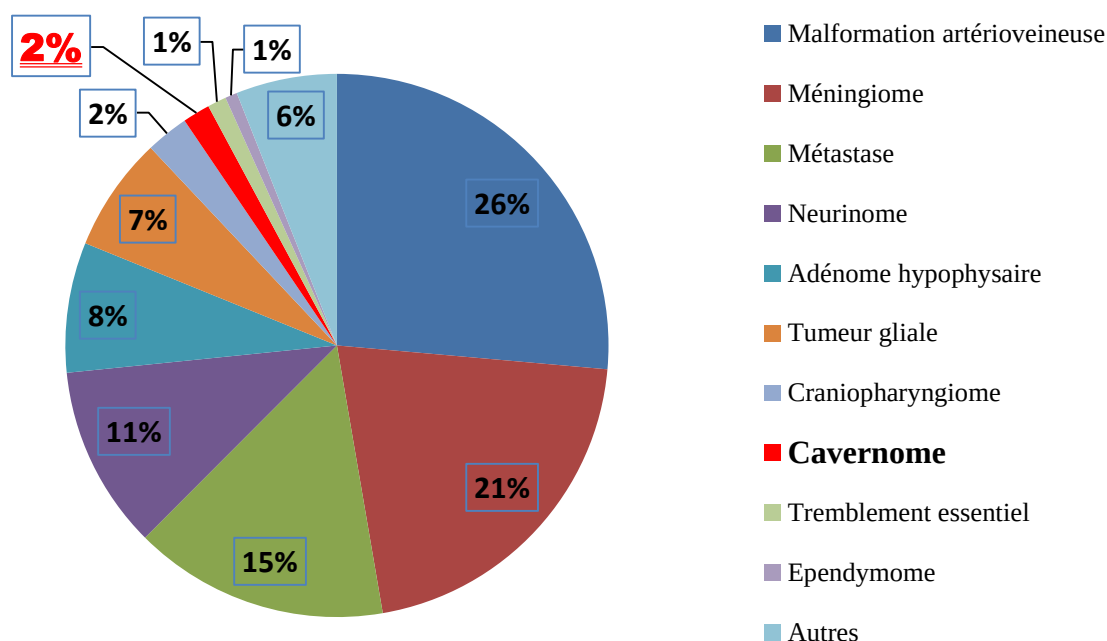


Figure 13: Répartition des lésions traitées par radiochirurgie au CNRNS entre 2008 et 2014

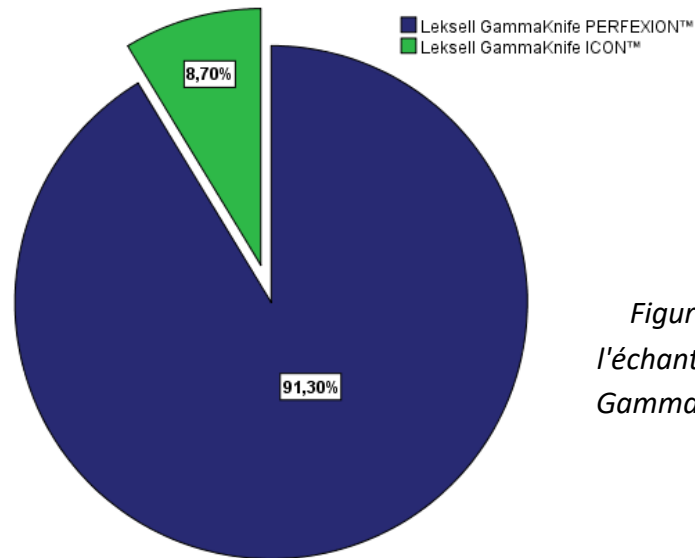


Figure 14: Répartition de l'échantillon selon le dispositif Gamma Knife employé durant l'intervention

L'unité de planification Leksell Gamma Plan a aussi bénéficié de mises à jour entre 2008 et 2018, avec implémentation de nouvelles fonctionnalités permettant l'exploitation optimale du potentiel de chaque dispositif. Le dispositif Gamma Knife Perfexion opérait sous versions 8.3.1 et 10.1.1 du Logiciel Gamma Plan, et le dispositif actuel Gamma Knife Icon opère sous la version 11.0.3 du logiciel.

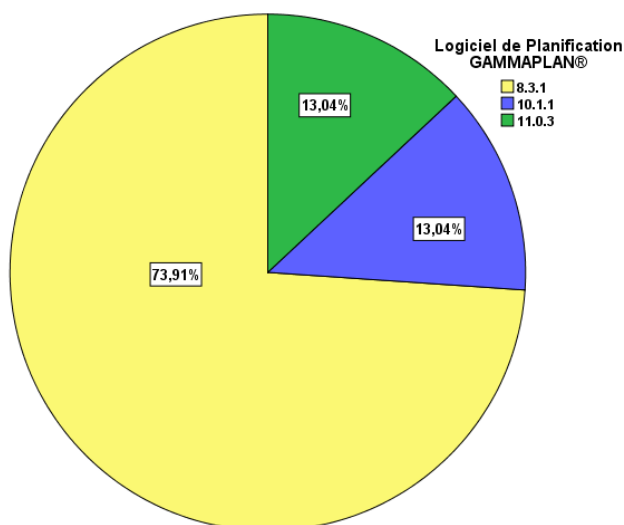


Figure 15: Répartition de l'échantillon selon la version du logiciel Leksell Gamma Plan employée pour la planification dosimétrique

Le volume irradié moyen était d'environ 2,25 cm³ pour des extrêmes allant de 0,12 à 22 cm³. Les lésions traitées ont toutes reçu des doses faibles entre 13 et 17 Gy à l'isodose de 50%, excepté une lésion frontale ayant reçu 24 Gy à l'isodose de 50%, fractionnées à travers des collimateurs de 4, 8 et 16 mm.

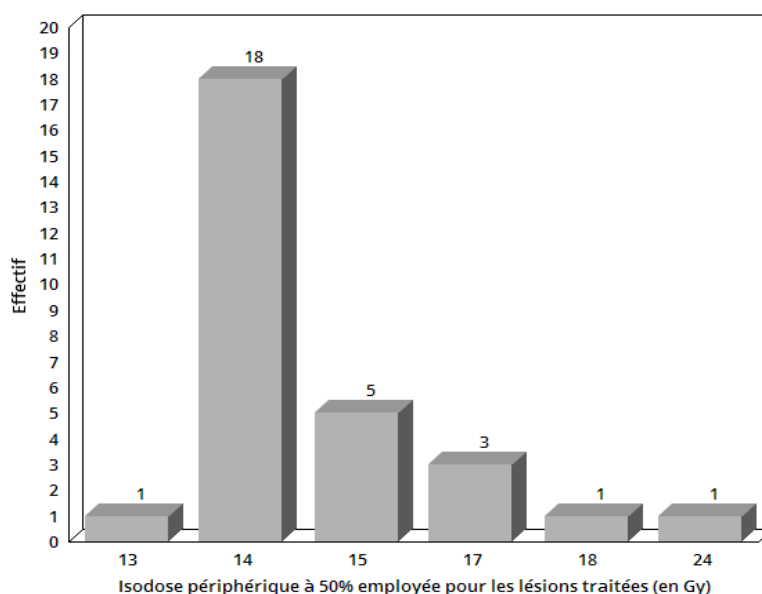


Figure 16: Répartition des lésions traitées selon l'isodose périphérique à 50% prescrite

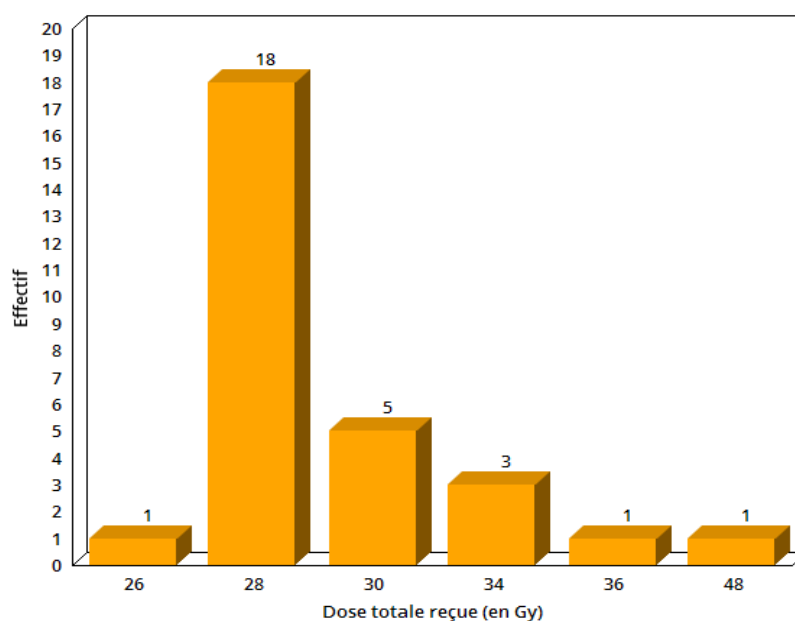


Figure 17: Répartition des lésions traitées selon la dose totale administrée

Le choix de la dose administrée dépend essentiellement de la localisation et du volume lésionnels. Les lésions au niveau du tronc cérébral et les plus volumineuses lésions ont toutefois imposé une grande prudence à la planification: la proximité de zones hautement fonctionnelles et d'émergences de paires crâniennes nécessite une extrême précision balistique et la prescription de doses réduites afin d'éviter au maximum la survenue de complication radio-induites.

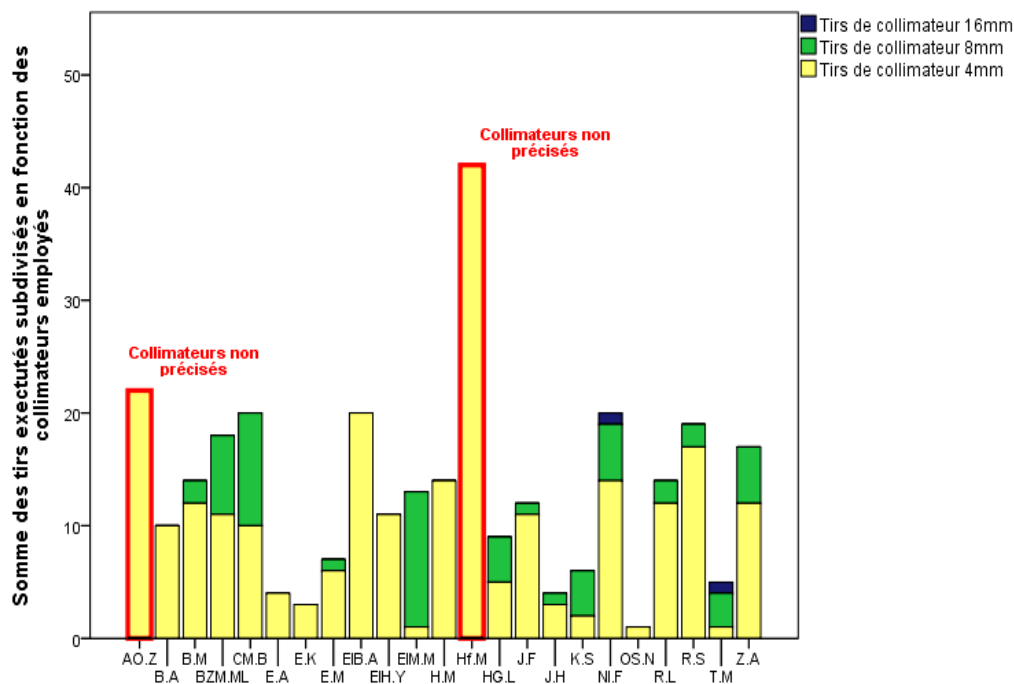
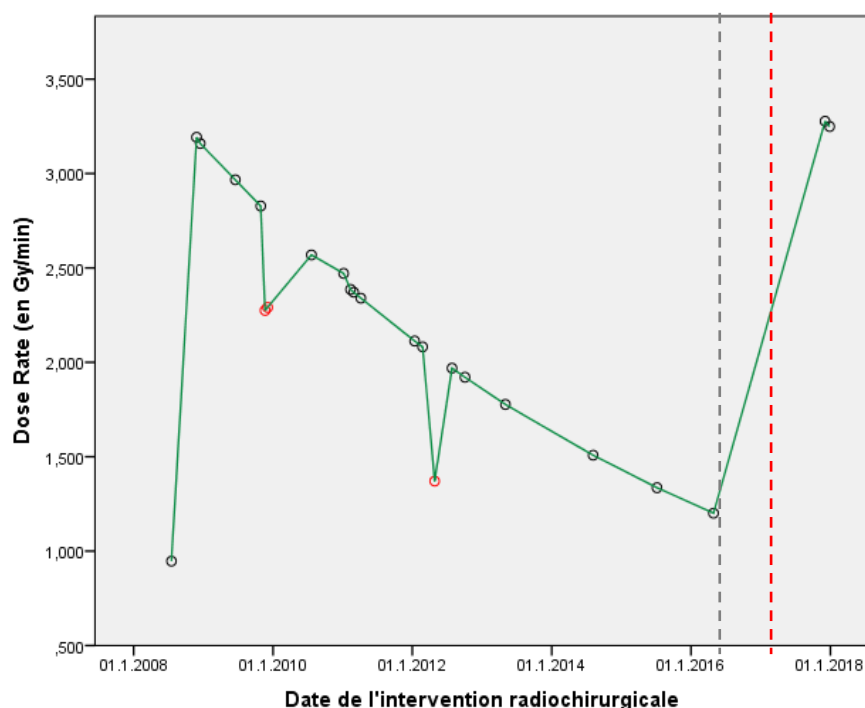


Figure 18: Répartition des lésions traitées en fonction du nombre total des tirs utilisés, en précisant le collimateur de tir

La durée de la procédure, qui était en moyenne de 58 minutes pour notre série, dépend essentiellement de l'ancienneté de la source d'irradiation et de la taille lésionnelle. Les sources n'ayant pas été changées entre 2008 et 2017, on note une diminution progressive du débit de dose « dose rate » de la source d'irradiation parallèle à l'allongement de la durée de la procédure pour des lésions uniques de tailles et doses prescrites comparables, et ce jusqu'au remplacement de la source à l'installation du dispositif mis à jour *Gamma Knife ICON®*.



On note la présence de quelques valeurs ne suivant pas la tendance générale, que nous attribuons à d'inévitables défauts matériels.

Le recul du point d'inflexion de la courbe (soit le remplacement de la source, ligne marquée en pointillés rouges) estimé par le graphique en mi-2016, s'explique par l'effectif limité de patients traités durant la période 2016-2017.

Figure 19: Dégression de la "dose rate" dans le temps entre l'installation de la source d'irradiation en 2008 et son remplacement en février 2017

Les patients étaient conscients durant la procédure, excepté la population pédiatrique qui a bénéficié d'une légère sédation, et ont généralement rapporté très peu d'inconfort.

	Volume de la lésion pré-Gamma Knife (en cm3)	Isodose périphérique à 50% (Gy)	Dose Totale délivrée (en Gy)	Durée de l'intervention (en minutes)
Moyenne	2,22576	14,93	29,86	58,38
Médiane	1,00000	14,00	28,00	50
Intervalle	0.3 - 22	13 - 18	26 - 36	23 - 129

Tableau 2: Récapitulatif des modalités thérapeutiques

4- Evolution post-opératoire et suivi des patients

Dans notre série, les patients ont été réévalués entre 6 et 72 mois d'intervalle post-radiochirurgical, pour une moyenne estimée à 37,8 mois.

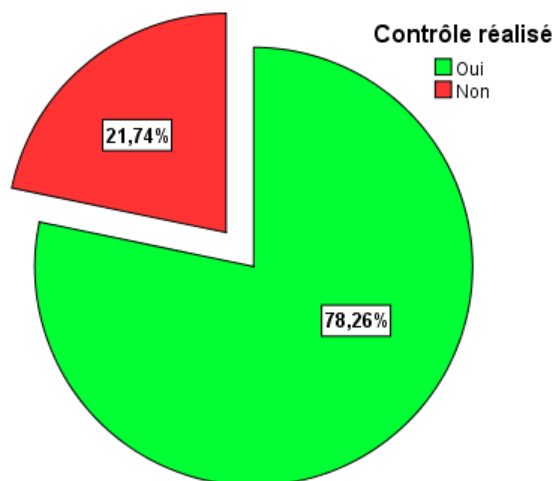


Figure 20: Répartition de l'échantillon selon la réalisation d'un contrôle post-radiochirurgie

Sur 23 patients ayant bénéficié de la procédure, 18 ont pu être contrôlés régulièrement, cliniquement et par imagerie, en personne et/ou par correspondance téléphonique avec le patient lui-même et/ou avec le médecin traitant ou référant.

3 patients de nationalité étrangère ont été perdus de vue, et 2 ont totalisé à peine 6 mois d'intervalle post-radiochirurgical et n'étaient donc pas éligible à un contrôle cliniquement et radiologiquement pertinent

Pour notre évaluation de l'évolution des patients, nous avons pris comme point de référence la fréquence et agressivité de la symptomatologie ainsi que le volume lésionnel initial, en tenant compte de la récurrence d'épisodes hémorragiques et l'occurrence de complications et morbi-mortalité radio-induites.

Dans l'échantillon, la majeure proportion des patients rapporte une amélioration de leur symptomatologie initiale avec stabilisation des épilepsies pharmacorésistantes et atténuation des déficits neurologiques.

Près de 78% des patients étaient cliniquement stables au moment de la consultation de contrôle, avec une mineure proportion de 16,6% ne présentant pas d'amélioration notable. Un patient (5,56%) a présenté une symptomatologie aggravée.

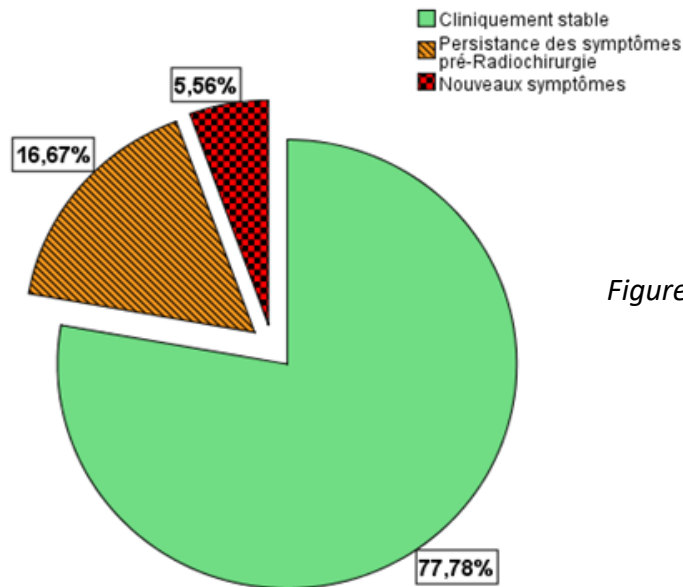


Figure 21: Récapitulatif des présentations cliniques post-radiochirurgie

Après élimination des patients non contrôlés de notre échantillon statistique, la répartition de l'effectif sur les 3 présentations cliniques classiques est égale, une proportion de près de 30% présentant chacune avec une tranche minoritaire d'environ 12% ayant manifesté des céphalées.

Une amélioration clinique a été l'issue post-thérapeutique pour la plupart des patients, mais a été particulièrement notée pour les sujets ayant initialement manifesté une épilepsie (pour la plupart pharmacorésistante) avec 25% d'un total de 30% ayant achevé après l'intervalle post-radiochirurgical une réduction satisfaisante de la fréquence et de la sévérité des crises avec ou sans traitement anticonvulsivant.

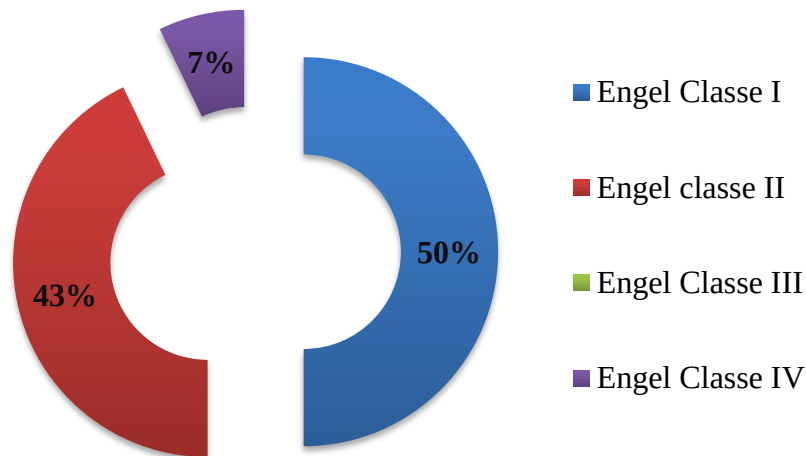


Figure 22: Evolution des patients ayant initialement présenté une épilepsie selon la classification d'Engel (voir annexes)

Chez les patients ayant initialement présenté un déficit neurologique focal, le bilan est moins positif que pour l'échantillon épileptique, avec 12,5% sur près de 30% des patients chez qui a été objectivée une régression notable du déficit neurologique pré-thérapeutique. Nous notons cependant que la tranche de 12,5% n'ayant pas manifesté d'amélioration marquée présentait une symptomatologie très discrète, maintenue après l'intervalle post-radiochirurgical et avec un très faible impact fonctionnel.

La proportion de 4,17% chez laquelle la radiochirurgie n'a pas eu d'effet notable représente un seul sujet de 47 ans et de sexe féminin, ayant initialement présenté un syndrome hypothalamique et des troubles visuels, qui a bénéficié d'une résection chirurgicale incomplète d'une malformation caverneuse infundibulaire rétrochiasmatique.

La grande prudence exercée durant le geste chirurgical n'a pas pu épargner des complications post-opératoires étant donné la proximité de l'hypothalamus. L'installation et persistance d'une obésité morbide dans le cadre d'un syndrome hypothalamique a persisté malgré le traitement radiochirurgical, et le volume résiduel de 1,2 cm³ est resté inchangé après un intervalle post-radiochirurgical de 14 mois.

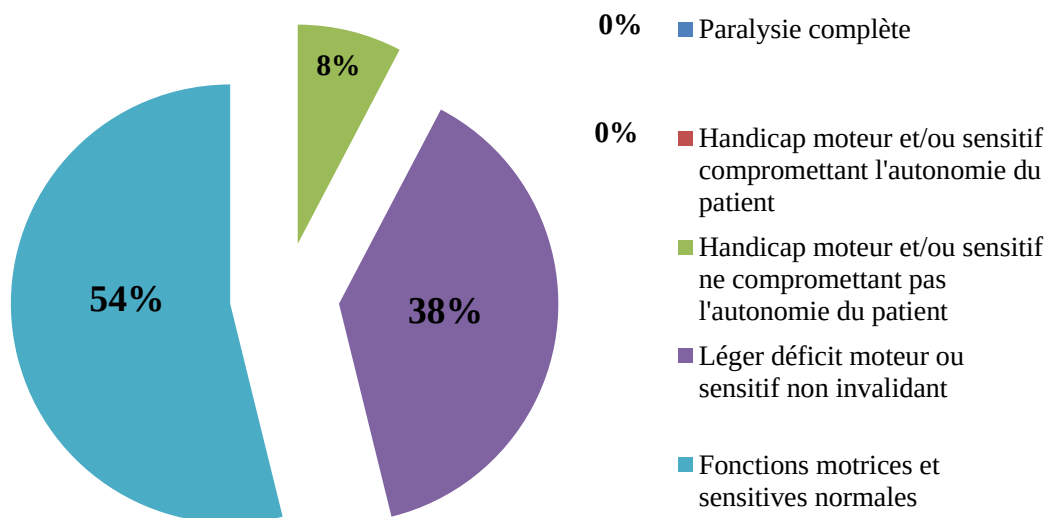


Figure 23: Evolution des patients ayant initialement présenté un déficit neurologique

Le bilan pour les patients hémorragiques est globalement positif, avec 20,83% sur un total de près de 30% présentant une régression de leur symptomatologie initiale. Pour deux de ces patients, le bilan a été mitigé pour l'un et péjoratif pour l'autre, ce dernier ayant été le seul à manifester un second épisode hémorragique dans notre série à 12 mois après radiochirurgie. Il est certain que la résorption physiologique de l'hématome joue un rôle considérable dans l'amélioration clinique et fonctionnelle des patients.

Mais étant donné l'histoire naturelle des malformations caverneuses, le taux de récurrence hémorragique après le premier épisode augmente considérablement parallèlement au risque d'installation de déficits permanents et de plus en plus sévères secondaires à ces saignements itératifs. La prévention des récurrences hémorragiques a été l'objectif principal du traitement radiochirurgical, et notre série rapporte globalement des résultats très positifs à cet égard.

Pour nos patients ayant présenté des céphalées, deux ont consulté pour céphalées comme seule manifestation clinique de la malformation caverneuse et un sujet a rapporté des céphalées secondairement à un tableau clinique d'hémorragie de tronc cérébral,. Un seul des trois sujets a rapporté une régression des céphalées avec adjonction occasionnelle de traitement médicamenteux antalgique. Pour nos deux autres patients, les céphalées demeurent récurrentes et résistantes aux antalgiques, mais peu handicapantes.

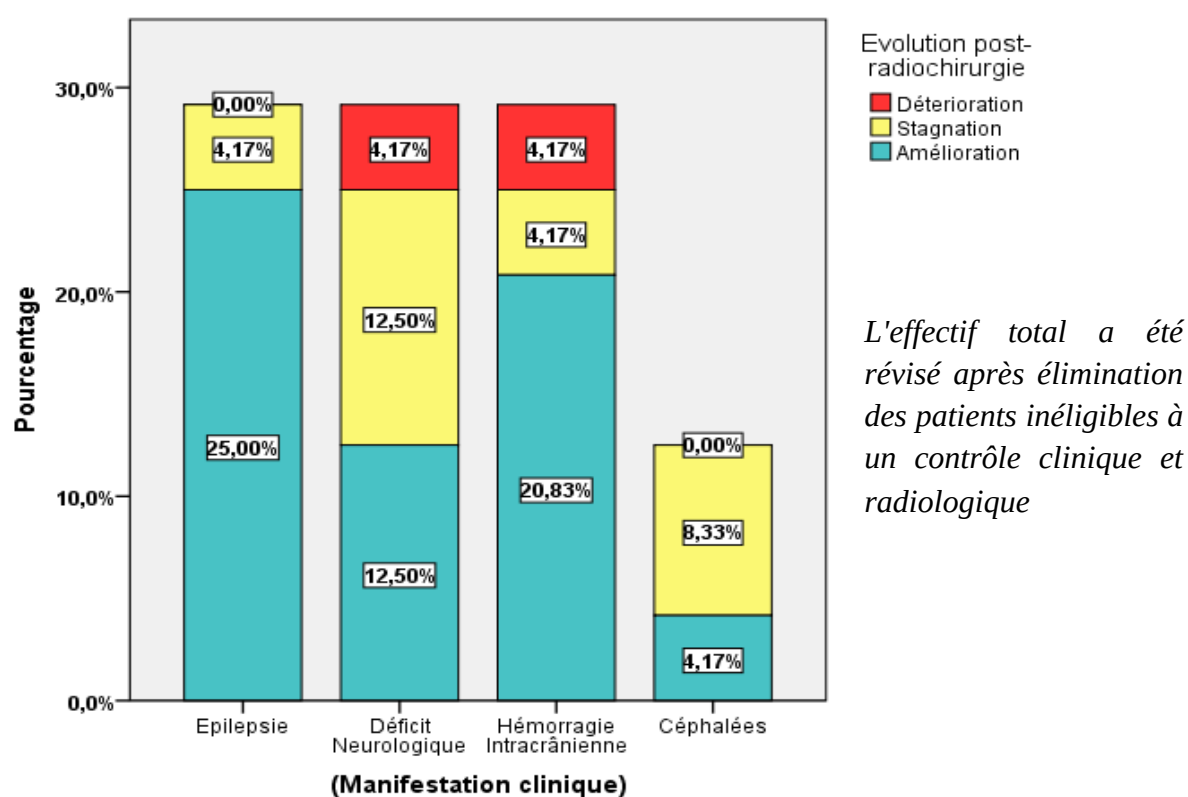


Figure 24: Graphique récapitulatif de l'évolution post-radiochirurgie en fonction des manifestations clinique initiales

Néanmoins, la modification de l'aspect de plusieurs lésions a pu être notée. L'aspect spontanément et uniformément hyperdense est une variante qui n'a pas été rencontrée au contrôle, avec modifications des taux de représentation des aspects IRM par rapport à la figure 6 illustrant les caractéristiques IRM pré-thérapeutiques.

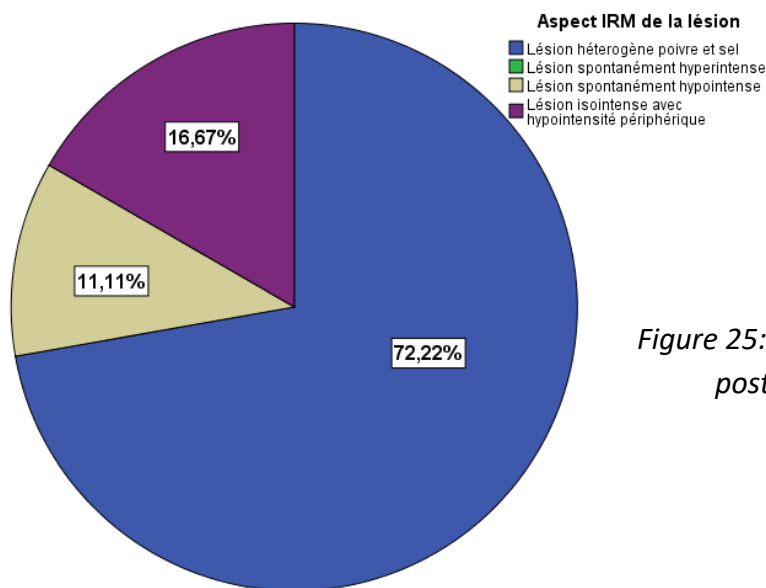


Figure 25: Graphique récapitulatif des aspects post-radiochirurgicaux des lésions

Les patients contrôlés ont pour certains bénéficié de plusieurs contrôles cliniques et radiologiques à des intervalle de 12 ou 18 mois. Notre récapitulatif tient compte du dernier contrôle réalisé, le recueil des données ayant été finalisé en janvier 2018.

Sur les images IRM de contrôle, les variantes sémiologiques observées sont similaires à celles observées sur les images pré-thérapeutiques. Pour une proportion de près de 44%, aucun changement de l'aspect des lésions n'a pu être observé.

Les variantes représentées au contrôle sont plus caractéristiques de saignements latents en cours de résorption ou déjà résorbés, qui conjointement à une clinique favorable, dénotent un faible risque hémorragique. On note notamment l'augmentation du taux de lésions hypo ou isointenses avec hypointensité périphérique de 4,35% à 16,6% après radiochirurgie, un aspect généralement associé à une stabilisation clinique et hémorragique (<0,5% risque hémorragique [25]). Le volume lésionnel a aussi été l'objet de modification après radiochirurgie: une proportion de près de 78% des lésions contrôlées à diminué de volume après radiochirurgie, 22% ayant conservé les dimensions initiales. Aucune lésion n'a augmenté de volume après l'intervalle post-thérapeutique.

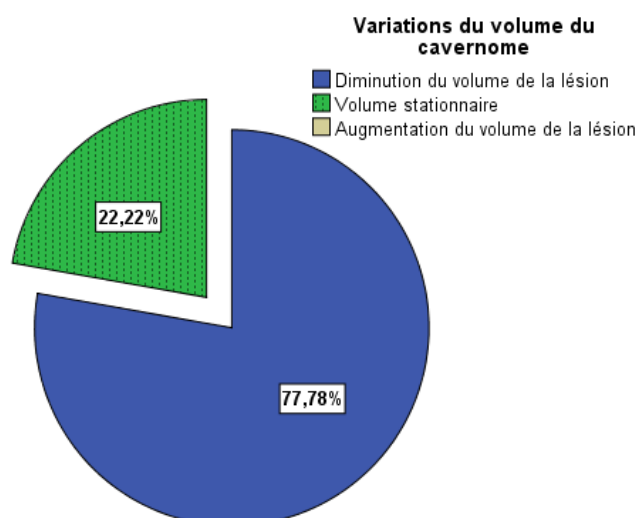
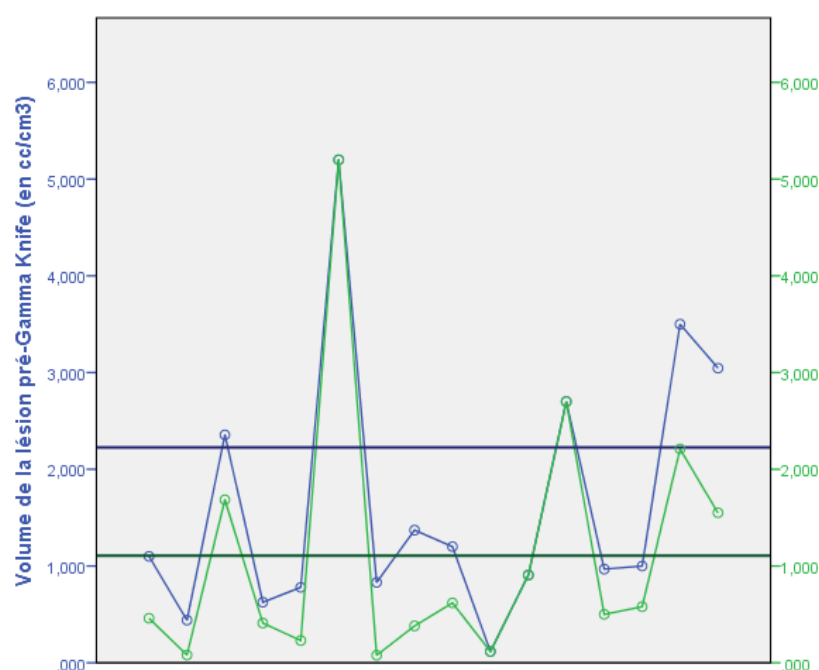


Figure 26: Variations volumétriques des lésions post-radiochirurgie

	Volume de la lésion pré-Gamma Knife (en cc/cm3)	Volume post-radiochirurgie (en cc/cm3)
MOYENNE	2,22576	1,10656
INTERVALLE	0.3 - 22	0,077 - 5,2

Tableau 3: Récapitulatif des dimensions lésionnelles pré et post-radiochirurgie

Ne tenant compte que des lésions contrôlées, la moyenne des volumes lésionnels post-radiochirurgie s'élève à 1,11 cm³ contre une moyenne pré-thérapeutique de 2,23 cm³, soit une diminution de près de 50% des moyennes volumétriques.



On dénote l'écart entre les courbes bleues et vertes, représentant respectivement les volumes pré et post-radiochirurgie, hors quelques points superposés,

Les courbes d'interpolation droites représentent les valeurs moyennes des lésions pré et post-radiochirurgie.

Figure 27: Graphique récapitulatif des variations volumétriques des lésions pré et post-

Le dernier et plus important paramètre ayant été évalué dans notre série a été la récurrence d'épisodes hémorragiques, dont la prévention est l'objectif premier de la prise en charge des malformations caverneuses.

Dans un souci d'obtenir des résultats comparables à ceux de la littérature, nous avons aligné nos paramètres de calculs à ceux retrouvés dans les publications retenues comme référentiel de comparaison. Nous calculerons ainsi le taux d'hémorragie post-radiochirurgie en terme de récurrence hémorragique en patient/année, mais aussi en lésion/année, considérant l'étendue de l'intervalle post-thérapeutique.

Nous pourrons dès lors estimer un taux global totalisant toutes les années de suivi, mais aussi une valeur isolée considérant les épisodes hémorragiques survenus avant le seuil de deux années après l'intervention, et une valeur pour ceux survenus après 24 mois d'évolution.

Sur l'échantillon des 18 patients évalués, seule une lésion unique infundibulaire de 5,2 cm³ jouxtant la circonvolution de Heschl chez une patiente de 48 ans a ressaigné. La patiente a reçu 17 Gy à l'isodose 50%, et près de 12 mois après l'intervention ont été objectivés sur les images IRM des signes de resaignement intra-cavernomateux, sans modification volumétrique ni aggravation de sa symptomatologie initiale.

L'existence de cette récurrence nous permet alors de calculer les taux précédemment décrits, que nous présentons comme suit.

	Taux de récurrence hémorragique calculé pour <i>Patient/année</i>	Taux de récurrence hémorragique calculé pour <i>Lésion/année</i>
Taux <u>Global</u>	1,78%	1,32%
Taux de récurrences hémorragiques survenues <u>avant le seuil de 24 mois</u> post- radiochirurgie	<u>1,78%</u>	<u>1,32%</u>
Taux de récurrences hémorragiques survenues <u>après le seuil de 24 mois</u> post-radiochirurgie	0,00%	0,00%
Taux <u>pré-thérapeutique</u> d'hémorragies cliniquement éloquentes en patient/année (à partir du premier épisode hémorragique): 47,8%	Taux pré-thérapeutique d'hémorragies radiologiquement identifiables en patient/année (à partir du premier épisode hémorragique): 65,2%	

Tableau 4: Tableau récapitulatif des taux hémorragiques pré et post-radiochirurgie

Globalement, nous constatons une régression significative des taux d'hémorragies, passant de près de 48% en pré thérapeutique à 1,78% durant l'intervalle des premiers 24 mois après radiochirurgie pour un bilan de 18 lésions suivies stabilisées après 24 mois d'évolution post radiochirurgie Gamma Knife.

Aucun patient n'est décédé au décours des suites opératoires, le taux de mortalité demeurant nul après une période d'évolution de 18 mois au minimum et 111 mois pour nos plus anciens patients. Quant aux complications létales iatrogènes, aucune symptomatologie radio-induite n'a été décrite par nos patient ni objectivée au cours des consultations de contrôle..

Des anomalies veineuses de développement (DVA) (anciennement "angiome veineux") peuvent être associées aux malformations caverneuses, une situation observée pour un patient représentant 4,35% de l'échantillon sur l'IRM diagnostique, ainsi que pour 2 autres patients ayant manifesté une DVA apparue post-radiochirurgie après régression de la taille cavernomateuse et des stigmates hémorragiques.

Bien que les malformations caverneuses soient des entité pathologiques de part leur potentiel hémorragique, le consensus dégagé par les sociétés de neurochirurgie a longtemps considéré l'anomalie veineuse de développement comme étant dénuée de risque pathogène propre. De ce fait, elles doivent être à tout prix respectées lors de la résection chirurgicale sous peine d'infarctissement veineux cérébral suite à une interruption du tronc collecteur de la DVA, dont les conséquences sont de gravité variable selon la localisation lésionnelle mais de pronostic invariablement péjoratif. Nous avons tenu compte de cette recommandation lors de la planification thérapeutique pour nos sujets.

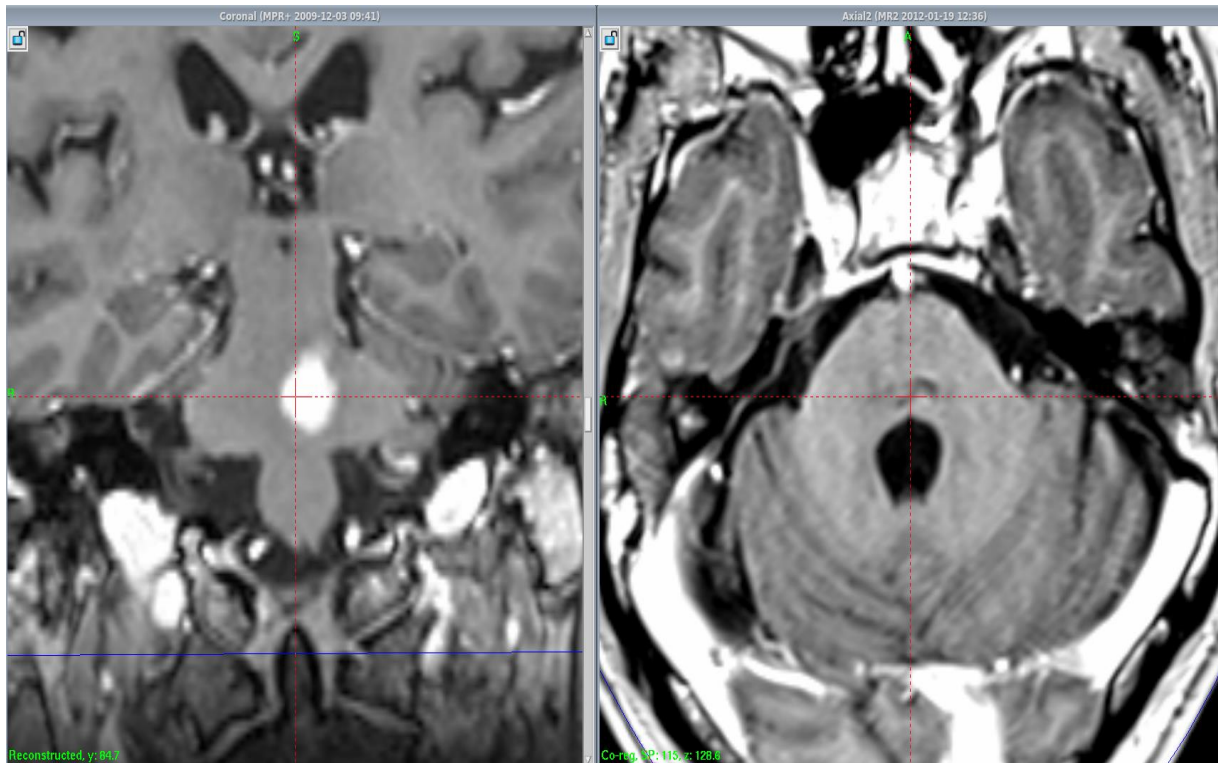


Figure 28: IRM d'une lésion avant et après radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife à 25 mois d'intervalle post-thérapeutique (H.M)

Nous illustrons ici quelques cas, dont celui du sujet H.M, âgé de 58 ans et sans antécédents particuliers ayant présenté initialement un tableau d'hémorragie intracrânienne avec hémianesthésie et trouble persistant de la marche, associées à des céphalées brutales, intenses et réfractaires. Le bilan radiologique objective sur l'IRM une malformation caverneuse hyperintense de la protubérance annulaire, de près de $0,8 \text{ cm}^3$.

Traité par une dose de 14 Gy à l'isodose 50% délivrée par 14 tirs de collimateur 4mm, le patient a bénéficié d'un contrôle radiologique et clinique à 25 mois d'intervalle post-radiochirurgical.

L'imagerie de contrôle met en évidence la disparition complète de l'hypersignal avec une réduction importante du volume lésionnel, laissant alors une lésion isohypointense de $0,077 \text{ cm}^3$. La régression des déficits initiaux et des céphalées a été significative, et le patient asymptomatique à la date de son dernier contrôle.

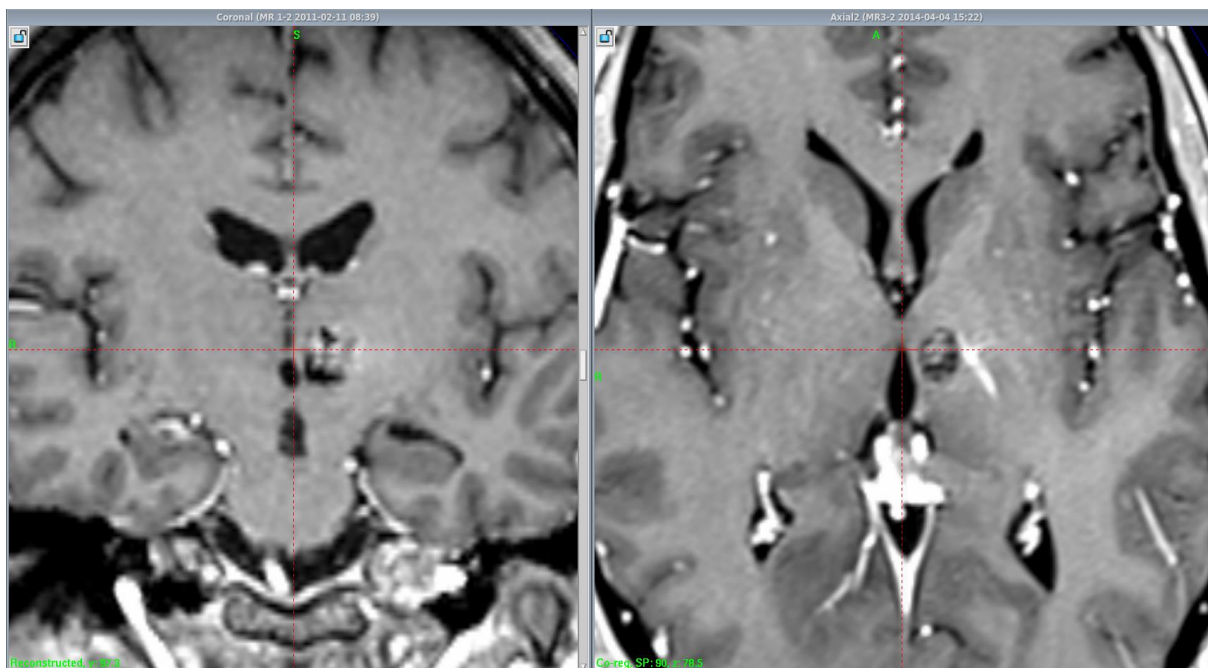


Figure 29: IRM d'une lésion avant et après radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife à 38 mois d'intervalle post-thérapeutique montrant une DVA adjacente à la malformation caverneuse (R.L)

Nous présentons un autre de nos cas les plus marquants, celui d'une patiente de 41 ans, ayant présenté 4 mois avant son intervention en 2011 une hémiparésie droite. L'imagerie objective une lésion unique, thalamique gauche réticulée hyper et hypointense "Poivre et Sel" typique de 0,968 cm³, traitée par 14 tirs de collimateurs 4 et 8 mm dosés à 14 Gy à l'isodose 50%.

Le contrôle clinique et IRM réalisé 38 mois après l'intervention objective une diminution de volume de près de 50% avec un volume résiduel à 0,5 cm³. La lésion a gardé son aspect réticulé sur les séquences pondérées T1 et T2 mais la régression des dimensions permet alors la découverte d'une Anomalie Veineuse de Développement, qui bénéficie depuis d'un suivi régulier. L'évolution clinique a été favorable.

5- Cas particulier d'abstention thérapeutique

Bien que notre étude se focalise sur un échantillon de patients dont les malformations caverneuses ont été traitées par radiochirurgie Gamma Knife, certaines situations ont imposé une grande prudence devant la gravité de la symptomatologie présentée, mais aussi devant les spécificités sémiologiques de la lésion en cause.

Nous présentons le cas de B.M, jeune patiente de 21 ans présentant à son admission en 2013 un sévère syndrome alterne du tronc cérébral compliqué d'une insuffisance respiratoire. La patiente a été admise en réanimation pour ventilation assistée et l'imagerie réalisée a objectivé une massive malformation caverneuse du tronc cérébral, de plus de 30 cm³ spontanément hyperintense avec un halo hyperintense témoignant de son caractère hémorragique agressif.

Après quelques semaines, une évolution favorable spontanée tant sur le plan clinique que radiologique a été notée, avec notion d'une régression spontanée de l'hématome qui quasi-totalement disparu sur l'IRM de contrôle à 2 mois (figure 28). La patiente a pu être transférée hors unité de soins intensifs et sa sortie de l'hôpital approuvée après régression totale de sa symptomatologie, sous réserve de contrôles réguliers.

Les contrôles illustrés plus loin ont été réalisés à 2 mois, 8 mois, 3 ans et 5 ans de l'imagerie initiale, la plus récente IRM datant de février 2018. La lésion a subi des modifications aussi bien volumétriques que sur le plan des caractéristiques sémiologiques de la lésion, qui perd au fur et à mesure des années plus de 70% de son volume initial et tous signes de suffusion hémorragique, et prend l'aspect typique réticulé hyper et hypointense des malformations caverneuses. Aucune récurrence symptomatique n'a été notée durant les 5 années d'évolution et la patiente est actuellement bien portante, sans séquelles fonctionnelles mais demeure sous surveillance radiologique régulière.

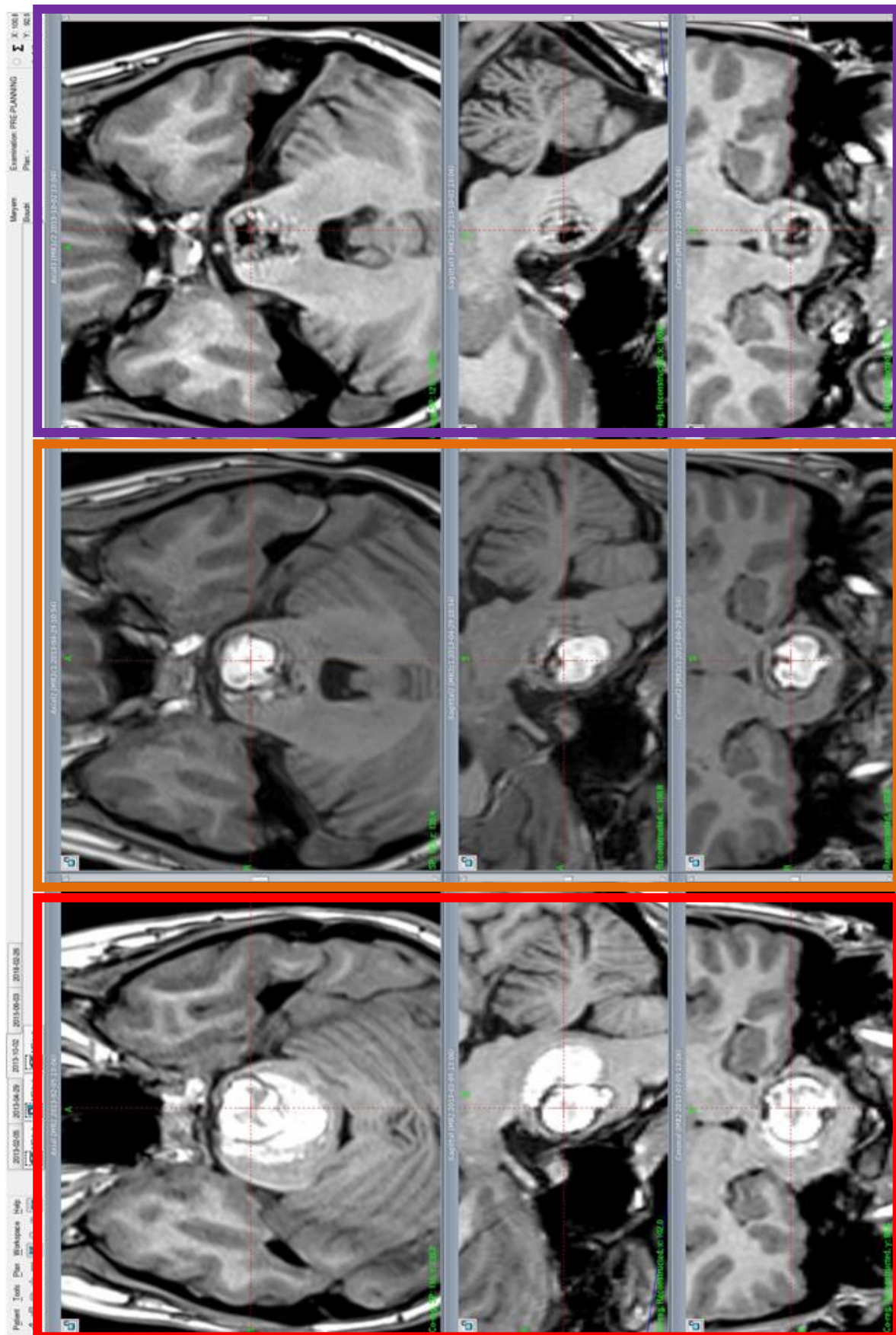


Figure 30: IRM d'une lésion non traitée. En rouge: imagerie à l'admission. En orange: imagerie à 2 mois d'évolution. En violet: imagerie à 8 mois d'évolution.

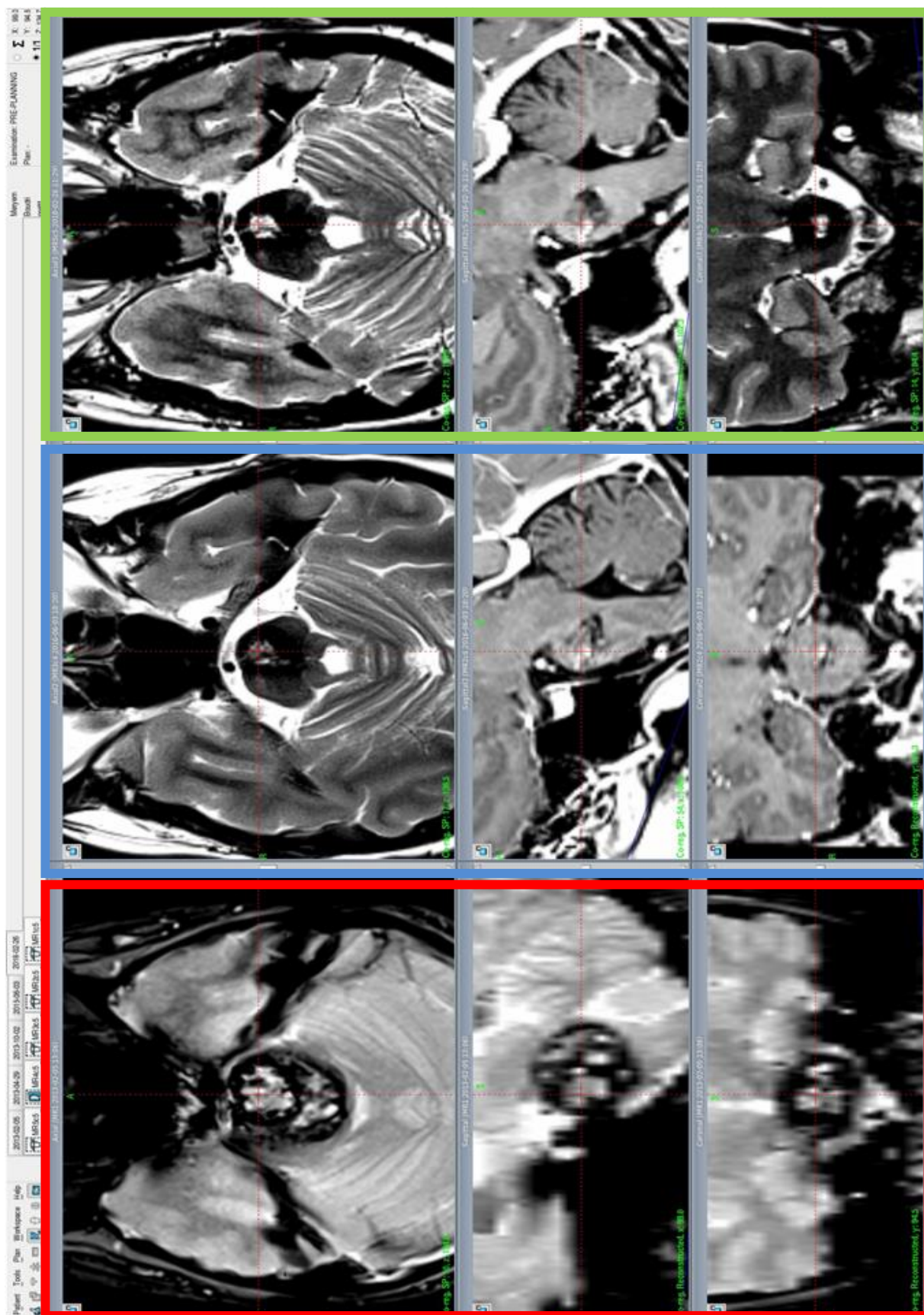


Figure 31: IRM d'une lésion non traitée. En rouge: imagerie à l'admission. En bleu: imagerie à 3 ans d'évolution. En vert: imagerie à 5 ans d'évolution.

DISCUSSION

Les malformations caverneuses sont des entités encore méconnues de nos jours, leur mécanisme de formation demeurant obscur malgré une connaissance plus approfondie de leurs présentations cliniques et aspects radiologiques. Depuis leur première identification par Plenck en 1776 [6], leur description dans les rapports de Virchow en 1863 [7] et la classification de McCormick en 1966 [52] ont constitué les bases de nos connaissances actuelles sur les malformations caverneuses. De présentation symptomatique polymorphe, elles sont à l'origine de tableaux cliniques complexes associant parfois des crises convulsives, imputées à la nature irritative de la fuite érythrocytaire en périphérie de la malformation, à d'autres manifestations neurologiques allant de déficits focaux à des céphalées. Les malformations caverneuses peuvent d'emblée ou secondairement rompre et engendrer un tableau éloquent d'hémorragie intracrânienne de sévérité variable. [11,13,40,53]

L'avènement de la neuroimagerie en coupes par Tomodensitométrie (TDM) au cours des années 1970 et par résonnance magnétique (IRM) à partir de 1985 [14,15,54] a marqué un tournant dans la reconnaissance des malformations caverneuses, l'IRM étant actuellement considérée comme leur outil diagnostique de choix . De lésions considérées comme angiographiquement occultes [8,52] et ne pouvant être objectivées qu'au cours d'interventions chirurgicales et de dissections autopsiques [9,55], l'identification in vivo des lésions a amené à une meilleure connaissance des paramètres épidémiologiques, cliniques, radiologiques et de leur histoire naturelle [15,18,33,34] , mais a surtout permis d'envisager une possible prise en charge des lésions et de considérer différentes alternatives thérapeutiques.

1- Malformations caverneuses: Historique et évolution des idées

La première notion de malformations caverneuses revient à Plenck en 1776 [6]. Elles seront par la suite mieux documentées d'abord par Luschka en 1854 [56], puis par Virchow dans ses rapports de 1863 [7] qui s'attellera à l'analyse anatomopathologique des cavernomes, pour enfin intégrer l'étude nosologique de Crawford et Russell en 1956 qui propose le terme de "Malformation Vasculaire Cryptique" désignant "de petits hamartomes vasculaires cliniquement muets et mesurant moins de 2 à 3 cm de diamètre" [57,58], puis celle de Russell et Rubinstein en 1963 [59] .

L'étude de McCormick en 1966 [8,52] les classera parmi les "Malformations Vasculaires Cérébrales Angiographiquement Occultes", au même titre que les télangiectasies capillaires, malformations artérioveineuses et angiomes veineux [59].

La nosologie des malformations caverneuses a longtemps porté à confusion. Les classifications précédemment citées ont rangé les malformations caverneuses sous le terme "d'angiome caverneux", eux même faisant partie des "hamartomes vasculaires", ces derniers entrant dans le groupe des affections désignées par le vocable de "Tumours and tumour-like lesions of maldevelopmental origin" [58].

Introduit en 1904 par Albrecht, le terme d'hamartome désigne selon Russel et Rubinstein en 1989 "des anomalies congénitales qui, bien qu'elles ne soient pas de vrais néoplasmes, ressemblent quelquefois à des tumeurs de part leurs caractères clinique et macroscopique". Ils ne sont donc "pas de vrais néoplasmes, bien qu'ils soient, par leur potentiel de croissance et leur modifications de structure, capables d'altérer et même de détruire le parenchyme cérébral qui leur est adjacent" [60].

Cette description souligne le caractère dynamique évolutif des malformations caverneuses sur le plan volumétrique aussi bien que sur le plan structurel, confirmé par des acquisitions contemporaines, et constitue une base fondamentale à la meilleure connaissance de leur histoire naturelle.

L'avènement de l'imagerie en coupes par TDM et IRM rend les malformations caverneuses, autrefois "cryptiques" ou "angiographiquement occultes", évidentes et aisément visualisables, l'IRM permettant même une fine analyse structurale et la détection de lésions millimétriques. La nomenclature employée se doit donc de désigner plus clairement la nature nosologique des malformations caverneuses, les termes "occultes" et "cryptiques" actuellement sans pertinence devant l'existence de puissants outils diagnostiques.

La spécificité de la nomenclature employée pour désigner les malformations caverneuses prend tout son sens et s'avère impérative après revue de la littérature. Des confusions persistent entre différentes entités lésionnelles, notamment entre "Malformations Caverneuses" et "Hémangiomes Caverneux" ou "Hémangioblastomes", dérivant de l'appellation initiale d' "Angiomes Caverneux" leur ayant été attribuée, mais aussi de leurs similarités structurales et histologiques.

L'origine tumorale des malformations caverneuses a de ce fait souvent été remise en question, et des études immunohistochimiques ont été menées afin d'élucider la question, appuyées par des dosages protéiniques afin de corréler une éventuelle surexpression à un processus prolifératif néoplasique. Notelet et al. objectivent en 1997 la présence de cellules endothéliales exprimant la protéine PCNA (protéine de longue durée de vie, régulée lors du cycle mitotique cellulaire) au niveau des malformations caverneuses étudiées.

Cette caractéristique est partagée par les hémangiomes caverneux, avec une surexpression continue de la PCNA et une croissance agressive tout au cours de leur processus évolutif dont résulte une compression et déformation des tissus cérébraux ou spinaux de voisinage. Leur localisation est essentiellement extra-axiale et ils sont souvent retrouvés au niveau du sinus caverneux, au niveau orbitaire ou extradural, contrairement aux malformations caverneuses qui sont quasi-totalement intra-axiales [5,61,62].

Les malformations caverneuses, selon Rigamonti et al, cessent d'exprimer la PCNA après un long processus évolutif et un ralentissement de l'angiogénèse lésionnelle avec la notion de parois vasculaires épaissies, corrélant donc la présence de la PCNA aux propriétés dynamiques des lésions et leur potentiel d'évolutivité structurale et volumétrique. [63]

Des études génétiques viennent corroborer ces théories quant à la nature malformative des lésions, la genèse cavernomateuse impliquant des mutations sur 3 à 4 gènes sur les chromosomes 3 et 7 [21,22,64–67] retrouvées aussi bien dans les formes familiales que sporadiques. [68]

Ainsi, malgré qu'elles soient souvent appelées "cavernomes", la terminaison "ome" imputée classiquement aux entités de nature tumorale désigne donc ici la nature dynamique des malformations caverneuses et non une potentielle origine néoplasique, la distinction constituant un paramètre primordial à considérer dans toute approche thérapeutique.

La nomenclature actuellement pertinente se limite donc à "Malformation caverneuse" et "Cavernome cérébral". Le terme d' "Angiome Caverneux" est de moins en moins employé.

2- Epidémiologie

2-1- Incidence et prévalence

De part leur nature angiographiquement occulte, la détection des malformations caverneuses dépendait historiquement de découvertes per-chirurgicales et de dissections autopsiques. Le taux d'incidence dans la population générale a été estimé entre des extrêmes de 0,02 - 0,13% sur les séries autopsiques [52,55,69], bien que largement faussé par l'existence éventuelle de lésions quiescentes asymptomatiques, avant que l'avènement de l'imagerie contemporaine en coupes par TDM initialement puis par IRM au milieu des années 1980 ne marque un tournant dans leur diagnostic non invasif in vivo.

De nos jours, l'utilisation de l'IRM a significativement amélioré la sensibilité et spécificité du diagnostic des malformations caverneuses et a infailliblement mené à une détection plus fréquente des lésions au sein de la population générale, donc à une conséquente meilleure appréciation des taux d'incidence [15,18,36,70]. Estimés entre 0,15 et 0,56 pour 100 000 personnes par année avec un taux de prévalence de 0,17 à 0,9% [2,15,18,20,55,69], les taux d'incidence varient entre les auteurs et diffèrent selon la population étudiée, certaines origines ethniques (notamment hispanique) constituant une proportion représentative importante d'un échantillon de population. [71,72]

Study	Incidence rate
McCormick, 1984	0.34%
Otten et al., 1989	0.53%
Del Curling et al., 1991	0.39%
Robinson et al., 1991	0.47%
Brown et al., 1996b	0.17%
Al-Shahi et al., 2003	0.56%
Morris et al., 2009	0.16%

Tableau 5: Tableau récapitulatif des taux d'incidence estimés par différentes études

Il reste néanmoins nécessaire de préciser que les études rapportant les taux d'incidence et de prévalence précédemment cités présentent la problématique du biais de sélection: la prévalence est calculée à partir d'un échantillon de patients dont la sélection était secondaire à une symptomatologie déclarée ayant mené à une consultation, ou à une imagerie justifiée par une présentation clinique évocatrice.

D'autres études de cohorte, incluant une méta-analyse de large échelle, ont objectivé un éventail de pathologies neurologiques et neurochirurgicales chez des échantillons d'individus aléatoires ayant bénéficié d'une IRM sans justification clinique ni but diagnostique.

Bien que manquant de précisions sur les tableaux cliniques présentés par les sujets participants ainsi que sur les caractéristiques sémiologiques des lésions observées, le taux de prévalence des malformations caverneuses cérébrales a été estimé à 0,16 et 0,7%, des valeurs non dénuées de cohérence par rapport aux études dont le potentiel biais de sélection pourrait remettre en question la pertinence. [73–75]

L'étude récente menée par Flemming et al. entre janvier 2004 et décembre 2015 recense les malformations caverneuses découvertes chez un échantillon de patients sans impliquer de biais de sélection, et retrouve un taux de prévalence de 0,46% pour des participants âgés de 50 à 89 ans avec des caractéristiques radiologiques similaires à celles objectivées sur les études de cohorte de grande échelle (concordantes avec les aspects typiques de la classification de Zabramski). Le taux s'inscrit dans l'intervalle précédemment défini entre 0,16 et 0,7%. [76]

Concernant la population pédiatrique, des études autopsiques datant des années 1980 retrouvent des taux de prévalence entre 0,4 et 0,5% [15,55].

Les malformations caverneuses représentent 2 à 18% des malformations vasculaires pédiatriques, dont 25% sont observées chez des sujets âgés de moins de 18 ans [33,77].

En l'absence d'un registre national des malformations vasculaires cérébrales, l'incidence et la prévalence dans notre population ne peuvent être correctement estimées.

2-2 – Age

Les malformations caverneuses sont observées à tous les âges de la vie, avec un pic de fréquence entre 30 et 50 ans. Pour une grande majorité des études menées, l'âge moyen des patients ayant présenté des cavernomes cliniquement éloquentes varie entre 30 et 40 ans, avec un âge moyen de présentation pour la population pédiatrique variant entre 9,1 et 10,2 ans. [2,15,18,25,32,55,78–80]

Dans notre série, l'âge moyen des patients s'élève à 41,96 ans avec des extrêmes disparates de 8 et 65 ans. L'étude de la répartition des patients selon les tranches d'âge démontre une prédominance marquée de la tranche de 40 à 60 ans. La population pédiatrique représente près de 8,7% de notre échantillon, soit deux patients âgés de 8 et 12 ans.

Authors & Year	No. of Pts	No. of CMs	Female/Male	Mean Age (yrs)	Presentation	Location	No. w/ Multiple CMs	No. w/ DVAs	Study Design
Aiba et al., 1995†	110		52:58		62 hemorrhage; 25 seizures; 23 incidental	52 lobar; 8 BG/T; 2 callosal; 15 brainstem; 5 cerebellar			prospective
Cantu et al., 2005	133		66:67	34.3	78 hemorrhage; 64 seizure; 62 focal deficit; 57 headache; 3 incidental	73 lobar; 13 BG/T; 25 brainstem; 8 cerebellar; 9 supra-/infratentorial; 5 spinal	17	12	retrospective
Del Curling et al., 1991	32	76	15:17	37.6	3 hemorrhage; 16 seizure; 11 headache; 7 focal deficit; 6 incidental	65 supratentorial; 11 infratentorial	6		retrospective
Kim et al., 1997‡	62	108	24:38	32.2		31 lobar; 5 BG/T; 10 brainstem; 3 cerebellar	13		retrospective
Kondziolka et al., 1995	122		62:60	37.3	61 hemorrhage; 28 seizure; 18 headache	59 lobar/cerebellar; 43 brainstem; 20 BG/T	25	2	prospective
Labauge et al., 2000	40	232	19:21	33.3	19 hemorrhage; 12 seizure; 5 incidental; 4 focal deficit	176 supratentorial; 26 brainstem; 30 cerebellar			familial retrospective
Moriarty et al., 1999§	68	228	44:24	34.6	9 hemorrhage; 44 headache; 33 seizure; 31 focal deficit; 1 incidental	77 lobar; 13 BG/T; 16 brainstem; 5 cerebellar	25	13	prospective
Porter et al., 1997	173		85:88	37.5	44 hemorrhage; 62 seizure; 35 focal deficit; 11 headache; 21 incidental	96 lobar; 12 BG/T; 2 insular; 1 callosal; 52 brainstem; 10 cerebellar	31	22	prospective
Robinson et al., 1991	66	76	30:36	34.6	6 hemorrhage; 34 seizure; 30 focal deficit; 20 headache; 9 incidental	55 lobar; 4 BG/T; 8 brainstem; 9 cerebellar	7	3	prospective
Zabramski et al., 1994	31	128	18:13	25.0	16 headache; 12 seizure; 5 focal deficit; 12 incidental	107 lobar; 6 BG/T; 5 callosal; 5 brainstem; 5 cerebellar	26	2	familial retrospective

* BG/T = basal ganglia or thalamus; Pts = patients.

† Data on CM location were only provided for a subset of patients.

‡ Data on clinical presentation and hemorrhage on presentation were not provided for all patients. Data on CM location were provided for 49 lesions.

§ Data on CM location were provided for 111 lesions.

Tableau 6: Tableau récapitulatif des âges moyens de présentation pour différentes études

Authors	Year	Patients	M/F	Mean Age (years)	Symptoms (%total)	Location	Study design
Del Curling et al.	1991	32	17/15	37.6	50S, 34HA	86C, 16B/CB	Retrospective
Kim et al.	1997	108	38/24	32.2	40.8S, 8.2FD, 6.1HA	63.3C, 20.4B, 10.2BG	Retrospective
Kondziolka et al.	1995	122	60/62	37.3	23S, 15HA	48C/CB, 17BG	Prospective
Moriarty et al.	1999	68	24/44	34.6	65HA, 49S, 46FD, 13H	22F, 26T, 9P, 9Occ, 14B, 5C	Prospective
Porter et al.	1997	173	88/85	37.5	36S, 25H, 6HA	27.7F, 17.3T, 7P, 3.5Occ	Prospective
Zabramski et al.	1994	31	13/18	25	52HA, 39S, 39AS	37F, 21T, 12P, 11Occ	Familial retrospective

H, hemorrhage; S, seizures; HA, headache; I, incidental; FD, focal deficit; AS, asymptomatic; M, male; F, female; Location (C, cortex; F, frontal; T, temporal; P, parietal; Occ, occipital; B, brainstem; CB, cerebellum; BG, basal ganglia).

Tableau 7: Tableau récapitulatif des âges moyens de présentation pour différentes études (2)

2-3 - Sexe

Dans l'ensemble, la littérature retrouve unanimement des prévalences égales pour les deux sexes pour les adultes aussi bien que pour la population pédiatrique [15,18,55,69] , une donnée avec laquelle notre série semble concorder: nous avons relevé une répartition plus ou moins égale malgré une légère prédominance de la tranche féminine qui a représenté 56,5% de notre échantillon total.

Des divergences sont néanmoins notées dans la littérature quant aux âges de présentation clinique, avec une tendance masculine à manifester symptomatiquement les malformations caverneuses au cours de la deuxième et troisième décennie, alors que la tranche féminine manifeste les cavernomes plus tardivement entre 40 et 60 ans. Nos données épidémiologiques concordent avec cet acquis, avec une répartition inégale des sexes selon l'âge de présentation symptomatique.

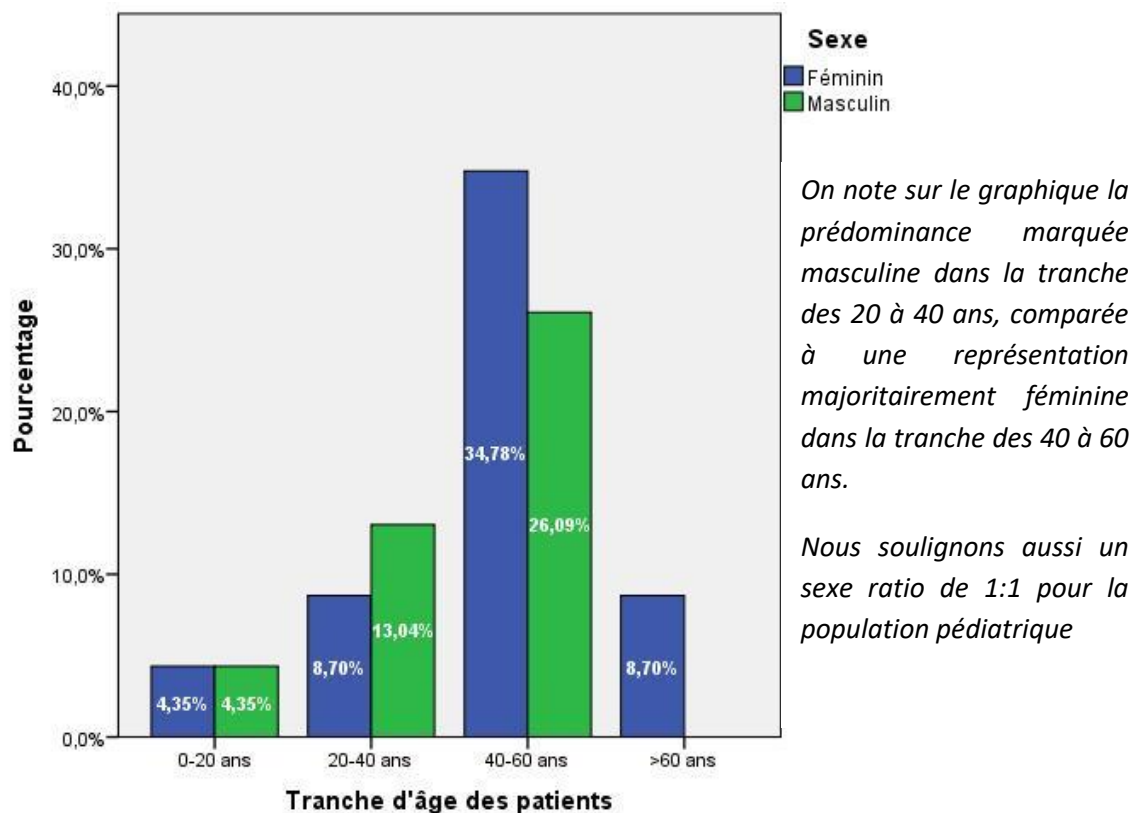


Figure 32: Répartition des patients selon le sexe sur différentes tranches d'âge

3 – Etiopathogénie : Formes sporadiques et familiales

Les malformations vasculaires cérébrales sont un groupe de pathologies de spécificités physiologiques et pathologiques variables. Certaines sont caractérisées par des shunts artérioveineux (ex: malformations artérioveineuses, fistules artérioveineuses dures, fistules carotido-veineuses...), et d'autres ne manifestent pas des shunts artérioveineux telles que les malformations caveuses, les anomalies veineuses de développement et les télangiectasies capillaires.

Les malformations caveuses sont l'une des plus communes malformations vasculaires cérébrales, constituées de loges sinusoïdes à parois fines remplies de sang dénommées "cavernes" et dont dérive le terme les désignant. Leur formation est quasi-unanimement imputée à des anomalies embryologiques de l'angiogénèse, liées à l'expression de gènes impliqués dans le développement, la prolifération et le potentiel hémorragiques des malformations caveuses dans leurs formes tant familiales que sporadiques et de novo.

Trois gènes ont été isolés et identifiés comme principaux responsables de la genèse des malformations caveuses: CCM1 (K-Rev interaction trapped 1 (KRIT1)) impliqué dans les mécanismes d'adhésion cellulaire et particulièrement l'adhésion imperméable des cellules endothéliales dans les cas des malformations caveuses, le gène CCM2 (MGC4607/osmosensing scaffold for MEKK3/malcavernin), et CCM3 (programmed cell death 10 (PDCD10)) , tous trois exprimés avec un mode de transmission autosomique dominant et une pénétrance de 68 à 80%, 100% et 63% respectivement. [23,33,81]

Ces trois gènes/protéines sont exprimés dans une variété de cellules, notamment les neurones et astrocytes, et particulièrement dans l'endothélium vasculaire où leur expression est à l'origine de parois anormales présentant des défauts de structure et de perméabilité. L'intérêt exponentiel porté par plusieurs auteurs à l'histoire naturelle et aux mécanismes pathologiques des malformations cavernueuses a motivé plusieurs études qui ont démontré une importante corrélation entre le potentiel pathogène, hémorragique ou épileptogène des cavernomes et l'intégrité structurale compromise des parois les constituant.

Une des théories les mieux acceptées avance que l'immaturité des vaisseaux, la défaillance des jonctions serrées entre les cellules endothéliales ainsi que la composante musculaire lisse non exprimée de leur paroi donne lieu à des vaisseaux dysmorphiques prédisposés à rompre, en intra et extra-lésionnel, exacerbant l'angiogénèse pathologique et la prolifération lésionnelle. [3,82–84]

Certaines études portant sur les spécificités immunohistochimiques des lésions ont objectivé l'expression de facteurs de croissance vasculaire et marqueurs de prolifération au niveau des parois cavernomateuses pour une meilleure appréciation de la progression clinique de la pathologie.[82,85–87] La tenascine notamment est une protéine de la matrice extracellulaire exprimée au cours du développement embryonnaire, au niveau de plaies en cours de cicatrisation et de certaines tumeurs (gliomes). Elle est considérée comme un marqueur de prolifération vasculaire, et a été retrouvée dans les malformations cavernueuses. [88]

La protéine TGF- β , également retrouvée, est un facteur de croissance impliqué dans l'angiogénèse, tout comme la PDGF qui stimule la prolifération des tissus conjonctifs et des cellules neurogliales et est surexprimée dans les malformations cavernueuses .

Le rôle primordial de cette dernière dans la genèse lésionnelle a été démontré.[87,89,90] Enfin, l'expression du VGEF (estimée à 40-90% au niveau des lésions[85–87]), est considérée comme le facteur jouant l'un des rôles les plus significatifs dans l'angiogénèse cavernomateuse, et par conséquent dans l'évolutivité lésionnelle et la progression clinique[91]. La corrélation entre le titrage de la protéine et l'agressivité clinique demeure cependant controversée.

Ce raisonnement, appliqué aux malformations caveuseuses familiales comme sporadiques, garde sa pertinence pour les lésions formées "de novo". L'irradiation cérébrale est un catalyseur bien documenté de la formation de novo de malformations caveuseuses, particulièrement chez la population pédiatrique dont l'immaturité des structures cérébrales exacerbe la radiosensibilité. [29,92–96] Globalement, les théories avancées quant au mécanisme de formation radioinduite impliquent le déclenchement d'une angiogénèse réactionnelle post-irradiation, ou la survenue de mutations somatiques locales des gènes CCM au niveau du tissu cérébral exposé, dont résulterait une perte des fonctions des protéines CCM et une conséquente formation de cavernomes de novo après un intervalle de 4 à 22 ans. [97–101]

4 – Physiopathologie

4-1-Mécanismes hémorragiques

Comme sus-cité, les malformations caveuseuses sont des lésions multilobulées clairement circonscrites, formées de loges sinusoidales à fines parois ("cavernes") constituées d'un endothélium et d'une fine lame de tissu conjonctif rudimentaire et contenant du sang et des thrombi d'âges différents. Il n'existe pas de parenchyme cérébral s'interposant entre les cavernes comme on peut en retrouver dans les Malformations Artérioveineuses, et les cellules endothéliales tapissant les cavernes ne sont pas liées entre elles par des jonctions serrées.

[102] Outre cette fragilité structurale, le flux sanguin intra-cavernomateux sous très basse pression quasi-stagnant rend possible la thrombogénèse intra-lésionnelle et favorise la rupture des parois.

De part le flux sanguin ralenti, les épisodes hémorragiques sont rarement d'installation aigue, la suffusion sanguine extra-lésionnelle de très bas débit se manifestant le plus souvent par des tableaux cliniques de sévérité variable, dépendant essentiellement du siège de la malformation. L'extravasation du sang hors des cavernes est lent, plus limité et moins brutal que celle résultant de la rupture de malformations vasculaires où une fistule artérioveineuse sous haute pression (telles que les malformations artérioveineuses cérébrales) réaliserait un tableau éloquent et dévastateur. La régression du tableau clinique hémorragique est le plus souvent spontanée, suivant la résorption de l'hématome avec persistance variable de séquelles neurologiques.

Hors épisodes de rupture, la perméabilité des mailles du tissu endothélial cavernomateux dénué de son système de jonction serrées permet une diapédèse érythrocytaire chronique vers le parenchyme cérébral, où ils seront phagocytés et dégradés par les macrophages. La déficience chronique de la barrière hémato-encéphalique crée un halo périlésionnel de tissu gliotique, où des macrophages dont le cytoplasme chargé d'hémosidérine réalisent l'aspect d'hypointensité périphérique caractéristique à l'IRM des malformations caverneuses, mieux objectivé sur la séquence en écho de gradient T2*.

La survenue récurrente d'épisodes hémorragiques confinés à l'espace intra-cavernomateux provoque l'enclenchement de phénomènes de néoangiogénèse, avec expansion volumétrique de la lésion et création de nouvelles cavernes dont les parois rudimentaires et fragiles exposent à un risque hémorragique exponentiel.

L'agressivité évolutive est fortement corrélée à son potentiel pathologique et à un conséquent pronostic fonctionnel péjoratif, des caractéristiques qui font de la taille lésionnelle croissante et des récurrences hémorragiques les principaux critères d'éligibilité à une prise en charge thérapeutique.

4-2- Risque hémorragique

Le risque hémorragique des malformations caverneuses a été rapporté dans la littérature pour des études aussi bien rétrospectives [8,18,32,41,78] que prospectives [15,25,32,79]. Une comparaison pertinente des taux rapportés (nombre d'épisodes hémorragiques identifiés par personne par année) est une tâche dont la complexité dérive des définitions variables de ce que les auteurs considèrent comme "un épisode hémorragique", mais aussi de par la nature de l'étude et la méthode de calcul employée.

Globalement, un épisode d'hémorragie cavernomateuse est défini par "la mise en évidence à l'imagerie d'amas hémorragiques grossiers extra-lésionnels cliniquement éloquents" [15,25,32,103]. Les taux hémorragiques rétrospectifs sont calculés en partant de la prémisse selon laquelle les lésions identifiées sont présentes depuis la naissance, et de ce fait pourraient sous-estimer le taux hémorragique réel. Les taux prospectifs sont calculés à partir de la première manifestation et identification de la malformation caverneuse, et présentent la problématique du biais de sélection: seules les lésions symptomatiques sont comptabilisées. les cavernomes quiescents passés sous silence ce qui pourrait occasionner la surestimation du risque hémorragique.

Les taux hémorragiques prospectifs rapportés dans la littérature varient entre 0,7% et 6,5% par lésion/année[15,25,32,79].

Porter et al. rapportent un taux hémorragique prospectif de 4,2% par personne/année, avec un taux significativement plus important de près de 10,6% pour les lésions profondes, notamment au niveau du thalamus, tronc cérébral et noyaux gris centraux. Cette divergence met en évidence l'importance et la valeur prédictive de la localisation lésionnelle pour l'évaluation du risque hémorragique [79].

Kondziolka et al. ont réalisé en 1995 le suivi de 122 patients chez qui des malformations caverneuses ont été radiologiquement objectivées. Le taux hémorragique rétrospectif calculé pour ces patients s'élève à 1,3% par patient/année, et le taux prospectif évalué après un intervalle moyen de 34 mois était de 2,6%. Les auteurs ont conclu que l'existence d'un premier épisode hémorragique majore le risque de récurrence, une découverte appuyée par la comparaison parallèle du taux prospectif pour des patients sans antécédents hémorragiques évalué à 0,6%. [32]

Cette théorie, unanimement acceptée, est appuyée et développée par les découvertes de Barker et al. en 2001 qui démontre que la récurrence hémorragique après un premier épisode a tendance à se produire dans un intervalle de 2 à 3 ans, ce qu'il appellera un "*temporal clustering*", suite à quoi la lésion entre dans un état de relative quiescence avec raréfaction significative des évènements hémorragiques. [50]

Enfin, la comparaison des taux hémorragiques prospectifs calculés pour des lésions sporadiques et familiales permet de tirer des conclusions quant au comportement hémorragique des lésions selon leur contexte étiopathogénique.

Moore et al. ont prospectivement réalisé le suivi sur une moyenne de 12,5 ans d'un échantillon de 107 patients chez lesquels ont été objectivées des malformations caverneuses sporadiques. Seul un patient a présenté au cours du suivi un épisode hémorragique confirmé à l'imagerie, occasionnant un taux hémorragique de 0,08% par patient/année justifiant une attitude conservative "*wait and see*" quant à la prise en charge de lésions uniques sporadiques symptomatiquement quiescentes.[104]

Quant aux formes familiales, elles ont tendance à se manifester et suivre le même schéma évolutif que les formes sporadiques, avec la nuance d'une plus grande propension à la multiplicité des lésions. [25] La littérature rapporte des lésions multiples chez 80 à 90% des cas avec des antécédents de cavernomatose familiale [25,105,106], contre une proportion de 10 à 30% de cas sporadiques présentant plus d'une malformation caverneuse [25,105]. Cependant, même dans une situation de multiplicité lésionnelle, seules une ou deux lésions dominantes sont à l'origine des symptômes, et une proportion de près de 40% de patients avec des malformations caverneuses familiales multiples sont porteurs de lésions qui demeurent quiescentes. [25,26]

Malgré leur apparente innocuité, les malformations caverneuses cérébrales familiales asymptomatiques ont un taux hémorragique significativement plus important que celui des malformations caverneuses sporadiques, estimés en 2010 par Washington et al. à 4,3% par patient année et 0,6% par patient/année respectivement [107], ce qui suggère une agressivité plus importante des formes familiales. Il est donc primordial de rechercher des antécédents familiaux, documentés ou non, et d'instaurer un suivi régulier afin de guetter une détérioration clinique et la survenue d'épisodes hémorragiques.

4-3 - Epileptogénicité

Les cavernomes cérébraux sont constitués de vaisseaux malformés sans interposition de parenchyme cérébral entre les cavernes. Ils ne sont pas inhéremment épileptogènes, mais peuvent causer des crises convulsives de par leur effet sur le tissu cérébral adjacent. La fuite et la dégradation constantes de sang suites à des microhémorragies occasionnent un dépôt d'hémosidérine au niveau des tissus péri-lésionnels [103]. D'autres retentissements épileptogènes des malformations caveuseuses sur le tissu cérébral incluraient la gliose, l'hypertension veineuse et une réponse inflammatoire cellulaire et humorale péri-lésionnelle.

Certains de ces facteurs seraient liés à la présence même de la malformation caveuseuse et ne persisteraient pas après résection de la lésion. Mais des remaniements du tissu cérébral adjacent pourraient constituer des foyers épileptogènes permanents, et surtout indépendants.

L'effet épileptogène de dépôts ferreux au niveau des tissus cérébraux est documenté dans la littérature, expliqué par la gliose et perte neuronale secondaire aux effets de radicaux libres, d'inhibitions enzymatiques (particulièrement de la glutamate synthétase) et de peroxydation lipidique [108,109] . Ces pertes neuronales engendreraient des réorganisations synaptiques, un mécanisme à l'origine de l'instauration d'hypersynchronisations neuronales au niveau de foyers épileptogènes focaux et la propagation secondaire de ces signaux à des régions cérébrales distantes[110,111], qui par conséquent développeraient une certaine propension à générer des décharges anormales indépendantes de la lésion primaire. Le phénomène a été démontré par électroencéphalographie intracrânienne[112–114].

L'accumulation d'hémosidérine au niveau du parenchyme cérébral adjacent aux malformations caverneuses serait donc l'un des instigateurs principaux de l'épilepsie secondaire à ces lésions, particulièrement celles localisées au niveau supratentoriel. [112,115,116]

La littérature rapporte que la résection sélective de malformations caverneuses manifestées par une épilepsie ne permet pas le contrôle complet et satisfaisant des crises convulsives [117]. Cependant, la lésionectomie associée à la résection des tissus péri-lésionnels permet l'amélioration voire l'abolition des ces épilepsies réfractaires, appuyant la théorie selon laquelle les tissus gliotiques adjacents aux malformations caverneuses compromis par les dépôts d'hémosidérine sont à l'origine de l'activité épileptogène. Pour les formes multiples sporadiques et familiales présentant par des crises convulsives, les investigations radiologiques et neurophysiologiques à la recherche du foyer épileptogène sont d'une importance primordiale afin de guider la prise en charge thérapeutique. [118]

Les malformations caverneuses présentent par des crises convulsives chez 40% (23 - 50%) des patients en moyenne. [2,15,18,32,79,103] Del Curling et al. (1991) rapportent un risque convulsif de 1,5% par patient/année sur une analyse rétrospective de 32 patients, contre un taux prospectif de 2,4% par patient/année évalué par Moriarity et al. en 1999. Les lésions supratentorielles sont les plus susceptibles d'être épileptogènes, alors que les lésions localisées au niveau du tronc cérébral sont plus susceptibles de se manifester par des déficits neurologiques focaux. [103]

Study	No. of lesions	Mean follow-up	Seizure risk	Hemorrhage risk
Robinson et al., 1991	76	2.2 years	4.3% of patients who did not initially present with seizures developed seizures in the follow-up period	0.7% per lesion-year
Zabramski et al., 1994	128	2.2 years		1.1% per lesion-year
Aiba et al., 1995b	110	3.1 years		22.9% per lesion-year in patients initially presenting with hemorrhage; 0.39% in patients initially presenting with seizures
Kondziolka et al., 1995	122	2.8 years		2.63% per person-year overall; 4.5% per person-year in patients with a prior hemorrhage; 0.6% per person-year in patients without a prior bleed
Kim et al., 1997	108	1.9 years		3.8% per person-year
Porter et al., 1997	173	3.8 years		4.2% per person-year
Moriarty et al., 1999	68	5.2 years		3.1% per person-year
Josephson et al., 2011	139	7.3 years		4–6% 5-year risk per person
Flemming et al., 2012	292	7 years		6.19% per person-year in patients initially presenting with hemorrhage; 2.18% per person-year in patients initially presenting with symptoms not related to hemorrhage; 0.33% in patients whose diagnosis was an incidental finding
Li et al., 2014	331	6.5 years		12.4–15.9% per person-year in patients initially presenting with hemorrhage; 8.7% per person-year in patients not initially presenting with hemorrhage
Moore et al., 2014	107	12.3 years		0.08% per person-year

Tableau 8: Tableau récapitulatif des risques convulsifs (en bleu) et hémorragiques (en rouge) rapportés dans différentes études

5 – Anatomopathologie

5-1 - Localisations

Plusieurs études tournent autour de l'analyse de l'histoire naturelle des malformations caverneuses. L'un des points focaux a été la localisation lésionnelle. En se fondant sur les données rapportées par ces études, l'étage supratentoriel est une localisation préférentielle rapportée dans 72 à 90% des cas. [1,2,12,15,18]

Les malformations sont typiquement retrouvées au niveau du lobe frontal (22%), lobe temporal (26%), lobe pariétal (9%) et au niveau du cortex insulaire (4%) [2]. Des localisations profondes thalamiques, au niveau du tronc cérébral et des noyaux gris centraux ont été rapportées avec des taux d'incidence entre 8% et 37% [2,32,79]. Les lésions infratentorielles ont été rapportées avec des taux d'incidence variant entre 10 et 22% [1,2,12,15,18].

Notre série rapporte des résultats concordant avec ceux de la littérature, la majorité des lésions (69%) retrouvées siégeant à l'étage supratentoriel. Les deux localisations prédominantes ont été le lobe frontal avec une proportion de 31% et le tronc cérébral avec une proportion similaire de 31%, ce dernier représentant la seule localisation infratentorielles dans notre série.

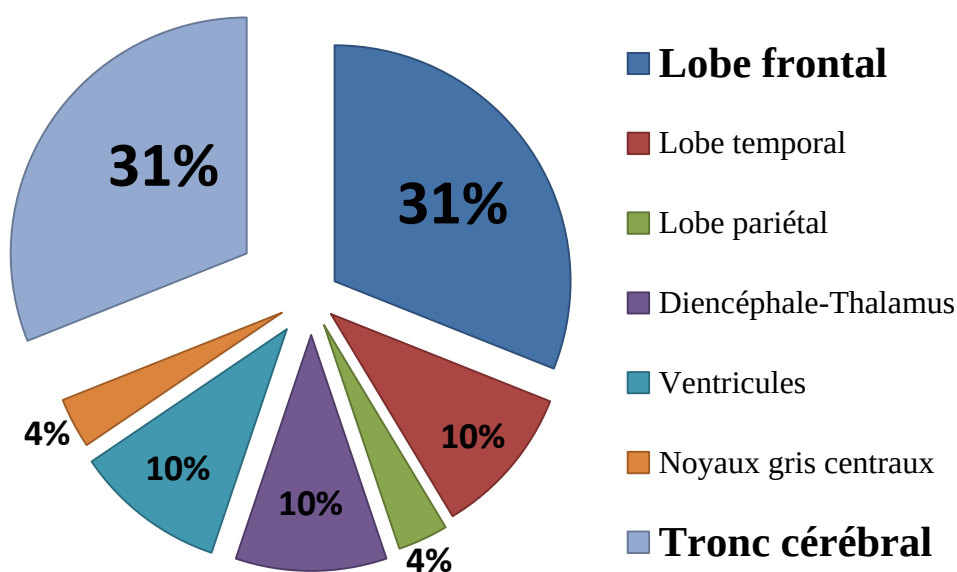


Figure 33: Répartition des localisations lésionnelles

5-2 - Aspect macroscopique

Macroscopiquement, des cavernes remplies de collections sanguines d'âges différents confèrent aux malformations caverneuses un aspect mûriforme de couleur rouge violacée [33].

Les lésions sont typiquement lobulées et bien limitées, refoulant le parenchyme cérébral sans le comprimer et sans interposition de capsule fibreuse, de diamètre variable pouvant aller de quelques millimètres à plusieurs centimètres.

A la coupe, ils présentent un aspect micro-kystique « en nid d'abeille » de par la présence de loges sanguines intercommuniquantes de taille variables. Ces cavités sont gorgées de sang et séparées par de fins septa fibreux, contenant parfois des thrombi organisés. Les lésions les plus volumineuses et anciennes peuvent être siège de calcifications, parfois même d'ossification.

Les lésions sont entourées d'un halo d'hémosidérose corticale consécutive à des hémorragies récurrentes. Cette altération des tissus péri-lésionnels est visualisable aussi bien à l'œil nu, les tissus prenant une coloration brune [4], que sur l'imagerie IRM, facilitant le repérage radiologique aussi bien que le repérage per-opératoire.



Figure 34: Aspect macroscopique des malformations caveuses [101]

A gauche : Aspect macroscopique « mûriforme » rouge-violacé des lésions

A droite : Coupe transversale montrant l'organisation lobulée des loges sanguines ou « cavernes »

5-3- Aspect microscopique

Les malformations caverneuses sont des structures vasculaires complexes constituées de loges sanguines intercommuniquantes de taille variable, organisées sous forme de lobules, sans présence de vaisseaux différenciés de structure normale, ni de vaisseaux nourriciers ou de veines de drainage. Le tissu interposé entre les cavités sanguines est strictement fibreux et acellulaire, hormis quelques sidérophages conséquents à des microhémorragies intra-lésionnelles.

Contrairement à des capillaires normaux, les « cavernes » sont tapissées d'un endothélium rudimentaire constitué d'une seule couche de cellules endothéliales sans association de membrane basale ni tissu musculaire lisse. Les parois vasculaires, dénuées de fibres élastiques, contiennent exclusivement du collagène et peuvent être siège d'hyalinisation voire même de calcification. Cette architecture vasculaire, n'assurant plus l'étanchéité de la barrière hémato-encéphalique, est à l'origine d'hémorragies intra et extra-lésionnelles. Le ralentissement du flux sanguin intra-cavernomateux favorise l'ectasie des loges vasculaires et une thrombogénèse intraluminale oblitérant les cavités vasculaires. Les thrombi d'âge et de degré d'organisation variables sont souvent sièges de fibrose et de calcifications, et peuvent entraîner une angiogénèse intraluminale.

Bien qu'un tissu cérébral gliotique puisse pénétrer la périphérie de la masse lésionnelle, la partie centrale de la lésion est faite d'espaces vasculaires contigües sans interposition de tissu neuroglial. Les malformations caverneuses sont des entités exclusivement vasculaires sans interposition de parenchyme cérébral fonctionnel, une qualité qui les distingue des télangiectasies capillaires classiques au sein desquelles le parenchyme cérébral s'interpose aux structures vasculaires au sein des lésions.

Une marge de tissu gliotique réactionnel entoure la périphérie des cavernomes, contenant des sidérophages chargés d'hémosidérine, des thrombi d'âges différents et des cristaux de cholestérol.

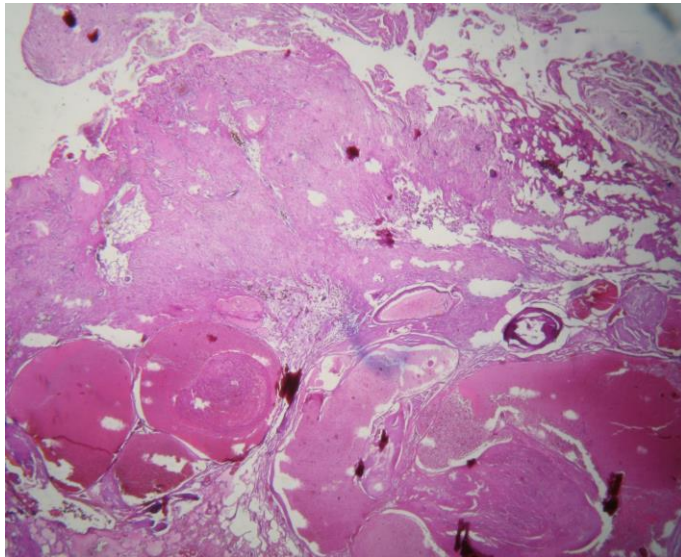


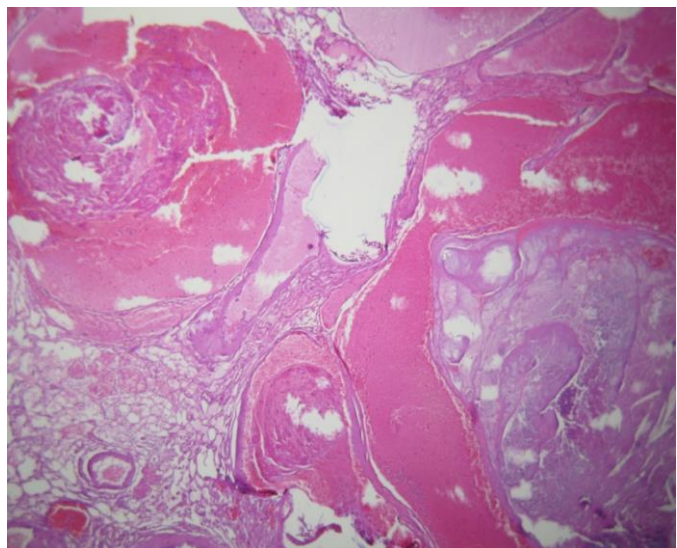
Figure 35: Parenchyme cérébral gliotique en périphérie d'une malformation caverneuse.

Mise en évidence d'une prolifération de vaisseaux capillaires intercommunicants non-encapsulés. Le parenchyme neuroglial est marqué par la présence de sidérophages.

(Hématéine éosine x100)

Figure 36: Coupe focalisée sur la périphérie de la malformation caverneuse. Les loges vasculaires sont très éctasiques, remplies d'hématies et centrées par une thrombose.

(Hématéine éosine x100)



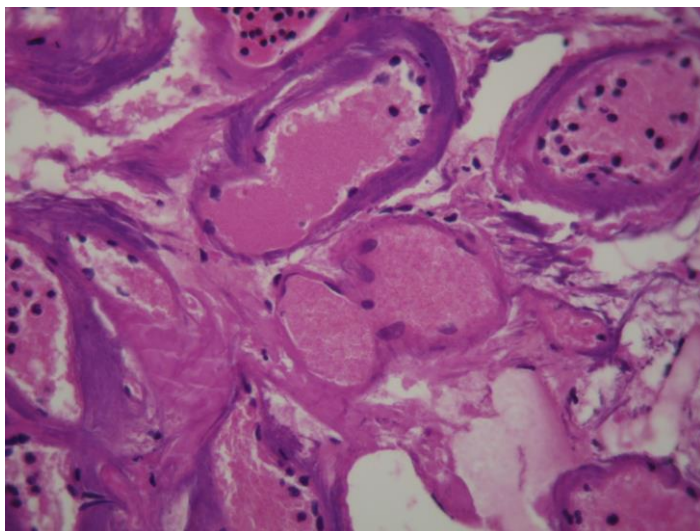


Figure 37: Détail de la structure des loges cavernueuses.

Les vaisseaux sont bordés d'une assise endothéliale. La paroi collagène est présente. On note l'absence de membrane basale et de muscles lisses.

(Hématéine éosine x400)

Figure 38 : Coupe de la partie centrale d'une malformation cavernueuse. La lésion est constituée de multiples cavités vasculaires éctasiques de taille variable, séparées par des septa de tissu conjonctif fibreux acellulaire. Présence de quelques sidérophages (cellules brunes).

(Hématéine éosine x200)

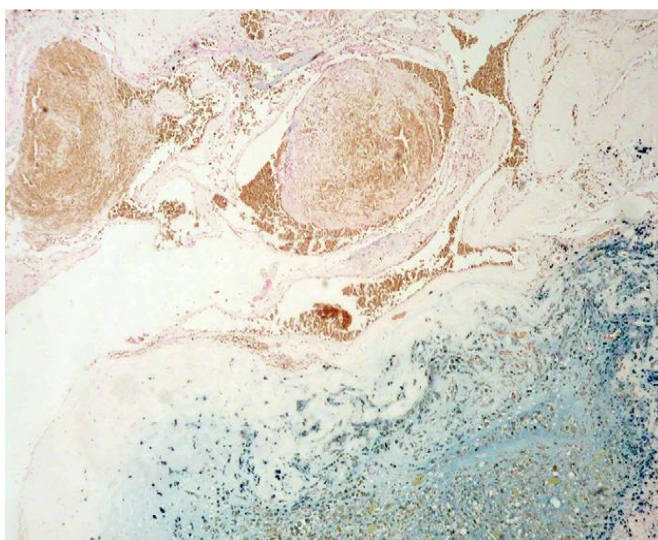
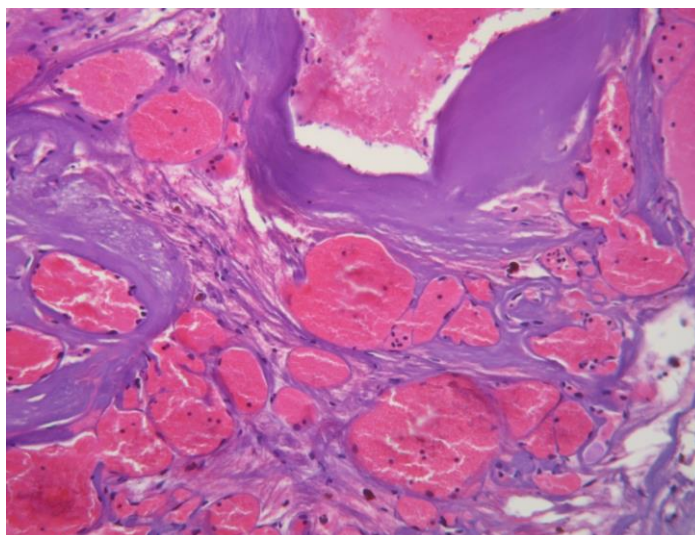


Figure 39 : Zone périphérique d'une malformation cavernueuse. Le parenchyme neuroglial périlésionnel est teinté d'hémosidérine qui apparaît en bleu avec la coloration de Perls. (x200) [4]

6- Présentations cliniques

Les malformations caverneuses sont des entités de présentation clinique polymorphe étroitement corrélée à leur localisation et évolutivité. La large prédominance des localisations corticales supra et infra-tentorielle fait de l'épilepsie le mode de révélation le plus fréquent rapporté dans la littérature. A l'inverse, les lésions profondes et en particulier celles du tronc cérébral se manifestent essentiellement par des déficits neurologiques, souvent spontanément régressifs.[119,120]

Des épisodes d'hémorragie cérébrale sont également un mode de présentation fréquent, une des manifestations révélatrices les moins communes et souvent concomitantes voire secondaire à un tableau clinique plus évocateur étant des céphalées réfractaires. Dans certains cas, il existe une association symptomatique simultanée ou dissociée dans le temps.

La découverte fortuite de malformations caverneuses asymptomatiques est rare mais documentée [121,122], de plus en plus fréquente de part l'indication d'examen radiologiques à visée diagnostique n'ayant aucune corrélation avec la malformation caverneuse. Le taux d'incidence de ces lésions quiescentes est estimé entre 1,5 et 19% dans plusieurs études attelées à l'histoire naturelle de la pathologie. [2,15,18,33,79,103]

AUTEURS	EPILEPSIE	DEFICIT NEUROLOGIQUE	HEMORRAGIE	CEPHALEES
Del Curling et al. (1991) [18]	50%	...	...	34%
Kim et al. (1997) [103]	40,8%	8,2%	...	6,1%
Kondziolka et al. (1995) [32]	23%	...	...	15%
Moriarity et al. (1999) [2]	49%	46%	13%	65%
Porter et al. (1997) [79]	36%	...	25%	6%
Zabramski et al. (1994) [25]	39%	39% ASYMPTOMATIQUES		52%

Tableau 9 : Récapitulatif des présentations cliniques de malformations cavernueuses dans différentes études (NB :un patient peut manifester plusieurs symptômes et tableaux cliniques)

6-1- Epilepsie

L'épilepsie est rapportée dans plusieurs études comme étant le mode de présentation le plus fréquent, manifesté en moyenne par 40,6% (23-70%) [2,15,18,32,79,123] des patients dans plusieurs études aussi bien rétrospectives que prospectives. Le risque épileptique est estimé à 4,8% par patient/année en moyenne. Souvent réfractaires, comme il est fréquemment le cas pour les crises convulsives secondaires à une lésion tumorale, les épilepsies secondaires aux malformations cavernueuses sont polymorphes et se présentent sous toutes les formes sémiologiques, malgré une certaine prédominance des crises partielles élémentaires et complexes [101] ainsi qu'une tendance à la généralisation secondaire. [124]

Les crises comitiales varient de par leur mode d'évolution, tantôt ponctuelles et se manifestant par poussées entrecoupées de périodes d'accalmie, tantôt régulières et fréquentes, souvent pharmacorésistantes. Certaines caractéristiques sémiologiques lésionnelles semblent favoriser l'épileptogenèse secondaire aux malformations caverneuses, notamment la taille lésionnelle importante, la localisation corticale supratentorielle particulièrement au niveau du lobe temporal et de l'hippocampe, zones notoirement vulnérables à toute agression épileptogène. [125–127]

Les cavernomes du lobe frontal sont souvent associés à des crises convulsives généralisées lorsqu'ils se manifestent par une épilepsie, avec une tendance des malformations caverneuses du lobe temporal à manifester par des crises partielles réfractaires, parfois secondairement généralisées par des phénomènes d'extension locale du foyer d'activité ou de propagation secondaire de l'activité synaptique anormale. [125,128]

La zone corticale épileptogène peut s'étendre à quelques centimètres en périphérie du foyer lésionnel par les altérations synaptiques et neuronales que les phénomènes micro-hémorragiques engendrent. Plus la lésion est ancienne, plus le foyer d'activité épileptogène risque d'être extensif, limitant l'effet d'une éventuelle stratégie thérapeutique chirurgicale. [129] Des structures sous-corticales profondes telles que le thalamus et les noyaux gris centraux, ainsi que le lobe occipital sont rarement des localisations épileptogènes.

Dans notre série, l'épilepsie a été le maître symptôme pour 7 patients, la plupart ayant manifesté une longue histoire de comitialité, pour la plupart généralisée et réfractaire. Les localisations étaient pour la majeure partie frontales corticales.

Un des patients était porteur d'un cavernome de l'opercule rolandique droit, et un patient rapportant 7 ans d'épilepsie pharmacorésistante était porteur de deux cavernomes , rétrocapsulaire droit pour l'un et parahippocampique droit pour l'autre.

6-2- Déficits neurologiques

Bien que moins communs, les déficits neurologiques sont l'un des modes de présentation les plus fréquents des malformations caverneuses. Rarement occasionnés par des lésions supratentorielles hormis celles localisés au niveaux de zones corticales hautement fonctionnelles, les déficits neurologiques focaux sont l'apanage des lésions infratentorielles. Toutes formes sémiologiques peuvent être exprimées, notamment une paralysie de paire crânienne, une hémiparésie, une hémiparesthésie, une ataxie locomotrice et une aphasie sont les plus communes.[107]

Les cavernomes du tronc cérébral sont les plus fréquents et les éloquents, responsables de céphalées et de signes neurologiques focaux réalisant plusieurs tableaux cliniques en fonction de la localisation au tronc (bulbaire, mésencéphalique ou pontique) et de la taille de la lésion. [130–133] Certaines formes peuvent engendrer une instabilité cardiovasculaire et une instabilité respiratoire pouvant compromettre le pronostic vital des patients. [134]

Les malformations caverneuses localisées au niveau des noyaux gris centraux et/ou du thalamus se manifestent le plus souvent par des déficits sensitivomoteurs. De rares tableaux d'hémiballisme et d'hydrocéphalie ont également été rapportés dans la littérature. [135]

Près de 17% de nos patients ont présenté des déficits neurologiques de caractères sémiologiques et de sévérité variables. La localisation préférentielle a été le tronc cérébral, suivie par des localisations corticales supratentorielles au niveau de zones hautement fonctionnelles.

Nous citerons également, en dehors de notre série, le cas d'une patiente (dont l'observation a été précédemment détaillée à la page 36) admise pour un syndrome alterne compliqué d'insuffisance respiratoire chez laquelle l'imagerie a retrouvé une malformation caverneuse massive du tronc cérébral.

6-3- Hémorragie intracrânienne

Les hémorragies sont la conséquence directe des caractéristiques structurales des malformations caverneuses. Tantôt minimales et inaperçues, liées à des phénomènes de diapédèse des hématies à travers les parois vasculaires perméables des cavernomes ou par micro-suffusions sanguines, et tantôt importantes réalisant un véritable tableau d'accident vasculaire cérébral hémorragique par rupture d'une caverne et extravasation intraparenchymateuse ou méningée de sang.

La rupture d'une caverne intralésionnelle, bien que n'affectant pas directement le parenchyme cérébral avoisinant, a des conséquences directes sur la taille lésionnelle qui augmente de par la constitution d'un hématome intracavernomateux. La malformation caverneuse occasionne dès lors un effet de masse sur les structures de voisinage, exprimé cliniquement selon la localisation lésionnelle. Le saignement peut récidiver spontanément à l'occasion de poussées hypertensives, de traumatismes crâniens et de troubles de la crase sanguine.

Évalué par plusieurs études aussi bien rétrospectives que prospectives, le taux hémorragique est estimé prospectivement entre 0,7 et 6,5% par lésion/année [15,25,32,41,79] Une analyse systématique de la littérature montre cependant une définition inconsistante des épisodes hémorragiques conséquents à la rupture de malformations caverneuses.

Al-Shahi Salman s'attelle en 2008 à l'élaboration de critères cliniques et radiologiques de définition des hémorragies, qu'il décrit alors comme :

« Un évènement clinique impliquant à la fois :

-L'installation aiguë ou subaiguë de symptômes

-Des signes radiologiques, anatomopathologiques ou per-chirurgicaux d'hémorragie récente extra- ou intralésionnelle. Sera rarement considérée la présence d'hématies au niveau du liquide céphalo-rachidien.

L'existence seule d'un halo d'hemosidérine, ou la seule augmentation du volume de la malformation caverneuse sans autre preuve d'hémorragie récente ne seront pas considérés comme signes indicateurs d'une hémorragie. » [136]

Les caractéristiques cliniques d'un saignement peuvent comprendre une installation aiguë ou subaiguë de céphalées, de comitialité, de troubles de conscience ou de déficits neurologiques (pouvant déjà exister, majorés par l'hémorragie) dépendant étroitement de la localisation lésionnelle.

La survenue d'un épisode hémorragique semble avoir un impact négatif sur l'histoire naturelle et l'évolution de la malformation caverneuse. Aiba et al. [13] démontrent dans leur étude rétrospective de 1995 que les patients ayant initialement présenté un tableau révélateur d'hémorragie intracrânienne sont plus à risque d'un nouvel épisode hémorragique que les patients ayant manifesté leur malformation caverneuse par une épilepsie et les patients diagnostiqués de manière fortuite.

Le risque hémorragique est alors de 22,9% par patient/année, contre 0,39% par patient/année respectivement. Cette découverte est appuyée par l'étude combinée rétrospective et prospective de Kondziolka et al. [32] qui retrouve des taux hémorragiques de 0,6% par patient/année pour les patients sans antécédents hémorragiques, contre un taux de 4,5% par patient/année pour les patients de mode de présentation hémorragique.

Le risque hémorragique majoré pour les patients après un premier épisode de saignement est toutefois limité dans le temps. Bien que suspecté par plusieurs cliniciens le précédant, Barker décrit pour la première fois en 2001 le « temporal clustering » [50], soit un déclin spontané et drastique du risque de récurrence près de deux ans après l'épisode hémorragique initial. Le phénomène a dès lors été régulièrement documenté dans la littérature. [134]

Des facteurs de risque hémorragique tels que l'âge, la localisation profonde et infratentorielle ainsi que le sexe féminin ont été évoqués. [13,15,79,103,137]

Dans notre série, près de 48% des patients ont manifesté une hémorragie cérébrale initiale, manifestée par des tableaux cliniques variables, et de siège lésionnel aussi bien supra- qu'infratentoriel.

7- Neuroimagerie

Préalablement à l'avènement des techniques actuelles d'imagerie (TDM et IRM), la détection des malformations caverneuses était une tâche souvent ardue, et le diagnostic non invasif était rare. Les radiographies crâniennes n'étaient ni sensibles ni spécifiques, et le flux sanguin ralenti –voire stagnant- intralésionnel profère aux malformations caverneuses leur caractère occulte à l'angiographie cérébrale. [34,52]

La sensibilité significativement accrue de la tomodensitométrie a donné un aperçu plus réaliste et exact des taux d'incidence réels des cavernomes, étant donné que près de 40% des cas étaient symptomatiquement quiescents. [138]

L'IRM est de nos jours le moyen diagnostique le plus sensible pour les malformations caverneuses qui permet la mise en évidence d'aspects caractéristiques permettant de poser le diagnostic de certitude, et de déterminer les caractéristiques sémiologiques des lésions.

7-1- Tomodensitométrie

Avec l'avènement de la tomodensitométrie, la sensibilité du diagnostic préopératoire a significativement augmenté. La TDM est supérieure à l'angiographie et à la radiographie standard pour la détermination de la morphologie, la délimitation, ainsi que pour la détermination de la localisation lésionnelle. [139,140] Des séries antérieures ont rapporté des taux de détection quasi-infaillibles [137,140–142], malgré une résolution limitée ne permettant pas l'identification de petites lésions [14,143], et parfois même de plus larges lésions. De faux négatifs ont été rapportés dans environ 10% des cas. [144]

Les acquisitions sans produit de contraste mettent typiquement en évidence des lésions hyperdenses, et moins communément, des lésions mixtes hyper- et isodenses. Des calcifications intralésionnelles, un léger effet de masse ainsi qu'une prise de contraste modérée sont aussi des caractères associés aux malformations caverneuses. [19,34,36,137] La prise de contraste, bien que modérée, a été décrite dans la littérature comme un facteur améliorant la délimitation des contours lésionnels et la visualisation de malformations isodenses. [137,140]

Pozzati et al. proposent en 1980 les aspects tomodensitométriques suivants comme caractéristiques des malformations caverneuses[145] :

- Lésion de forme arrondie, bien délimitée, hyperdense légèrement inhomogène dans le spectre des calcifications
- Rehaussement minime ou absent
- Absence d'effet de masse et d'œdème perilésionnel (hors épisodes hémorragiques)

Les images acquises sur TDM demeurent toutefois non spécifiques. Il est par exemple particulièrement difficile de différencier entre une malformation caverneuse et un gliome de bas grade avasculaire partiellement calcifié uniquement sur l'imagerie tomodensitométrique [141]. Tagle et al. et Vaquero et al. rapportent que la TDM a permis un diagnostic de certitude pour 1 cas sur 13 [142] et 7 sur 16 [137] respectivement. Rigamonti et al. ont similairement rapporté que la TDM a permis d'identifier correctement 14 sur 27 lésions dans leur étude de 1987 [144] et 20 sur 56 dans leur étude de 1988 [14].

Ultimement, l'introduction de la TDM à l'arsenal diagnostique des neurocliniciens et neurochirurgiens a significativement amélioré la détection non invasive, préopératoire voire même fortuite des malformations caverneuses, et a permis de nourrir le débat (toujours d'actualité) autour des stratégies thérapeutiques, aussi bien chirurgicales conventionnelles que radiochirurgicales.

En ce qui concerne la radiochirurgie stéréotaxique, la tomodensitométrie est un examen relativement obsolète de par la remarquable spécificité, sensibilité et précision de l'imagerie par résonance magnétique. Cette dernière permet en effet des acquisitions détaillées aussi bien sur le plan anatomique que du point de vue de la morphologie lésionnelle.

Cependant, la TDM garde une place indétrônable dans la planification du traitement radiochirurgical des malformations caverneuses par Gamma Knife, permettant une acquisition exacte de la forme, densité et épaisseur du crâne. La mésestimation de ces facteurs, primordiaux au calcul des doses délivrées et à la balistique, peut engendrer une marge d'erreur allant jusqu'à près de 5% lors de l'exécution du geste. L'exactitude des paramètres relatifs aux mensurations crâniennes prend toute son importance dans le traitement de lésions situées en zones éloquentes hautement radiosensibles. [146]

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une TDM pré-thérapeutique dans le cadre d'un repérage osseux et de la planification du geste radiochirurgical.

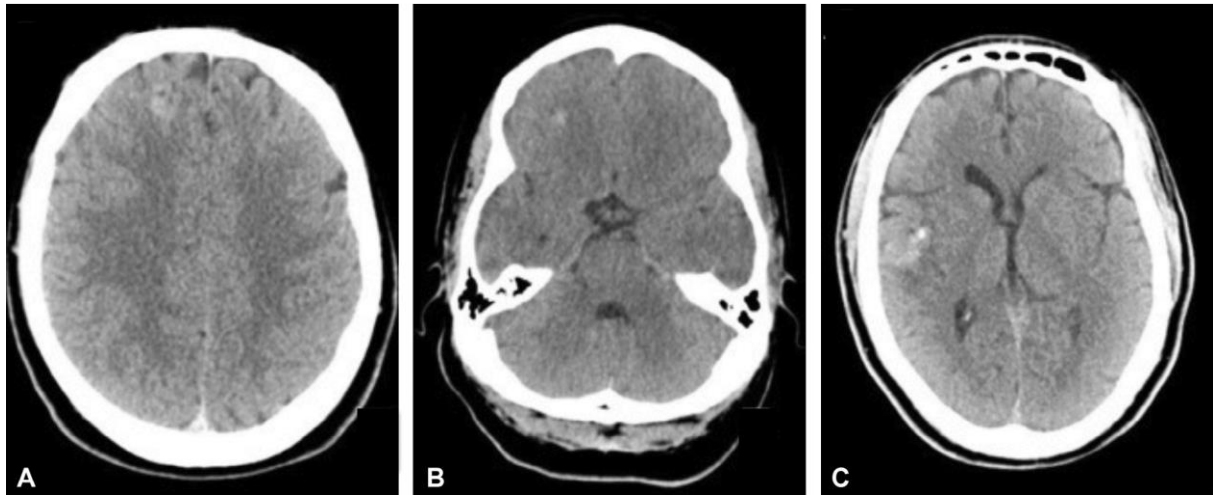


Figure 40 : Aspect TDM des malformations caverneuses [34]

- (A) Lésion légèrement hyperdense au niveau du lobe frontal droit, sans effet de masse ni d'œdème perilésionnel*
- (B) Lésion légèrement hyperdense du lobe frontal droit*
- (C) Lésion légèrement hyperdense de 3cm de diamètre de la région temporale droite, piquetée d'hyperdensités au centre en faveur de calcifications localisées ou d'hémorragie intralésionnelle d'installation récente. Notion d'un léger œdème perilésionnel*

7-2- Imagerie par Résonnance Magnétique

7-2- a) Séquences en écho de spin

En 1987, Rigamonti et al. démontrent que l'imagerie par résonnance magnétique à 1,5 Tesla est à la fois sensible et spécifique pour la détection des malformations caverneuses. [144] L'IRM pondérée en T2 était sensible à 100%, alors que l'imagerie pondérée en T1 l'était un peu moins, détectant 23 sur 27 lésions au total. Horowitz et Kondziolka ont proposé que l'aspect caractéristique et cohérent sur l'IRM de malformations caverneuses ultérieurement confirmées par analyse anatomopathologique après leur résection permettrait de considérer l'IRM comme un outil de diagnostic de certitude à elle seule. [147]

Ces conclusions ont pris racine, et plus d'une décennie plus tard, l'IRM garde sa place en tant qu'examen radiologique de choix pour l'identification et la détermination des caractéristiques morphologiques des malformations caverneuses.

Des dépôts d'hemosidérine intra- et perilésionnels, considérés comme étant la conséquence directe d'hémorragies infracliniques récidivantes ou de lyse érythrocytaire [148,149], occasionnent une haute réactivité magnétique et se manifestent par un halo d'hyposignal marqué sur les séquences pondérées T2, également présent sur les séquences pondérées T1 quoique nettement moins significatif. Ce halo est centré par une lésion d'aspect typique (quoique nuancés selon l'histoire clinique), identifiée comme étant la malformation caverneuse. [122]

Typiquement, l'association d'un foyer inhomogène réticulé hyper- et hypointense entouré d'un halo d'hypointensité marquée sur les séquences pondérées T2 est hautement en faveur d'une malformation caverneuse. Pour les lésions moins volumineuses, un foyer ponctué d'hypointensité en T2 peut être observé [144] Les cavernomes peuvent manifester un aspect hypo- ou isointense sur les séquences pondérées T1 [144], bien que la présence intralésionnelle de méthémoglobine puisse contribuer à leur aspect inhomogène piqueté d'hyperintensité aussi bien sur les séquences pondérées T1 que les séquences T2 [122,138]

Des signes d'œdème vasogénique, manifesté par un hypersignal T2, et d'effet de masse ne sont pas caractéristiques hors survenue récente d'un épisode hémorragique. [138]

La littérature récente décrit et associe un signal périlésionnel hyperintense aux malformations caverneuses [150], considéré comme conséquence de l'extravasation de produits sanguins des loges cavernomateuses vers le parenchyme cérébral et signalant un œdème vasogénique en voie de formation. Cet aspect est communément observé pour des lésions ayant récemment rompu et saigné, et est hautement spécifique et pathognomonique des malformations caverneuses.

Bien que le rehaussement au gadolinium soit modéré voire absent (dû à la faible perfusion des malformations caverneuses) [138,151], l'association de séquences avec injection de produits de contraste permet la mise en évidence d'entités satellites, dont les Anomalies Veineuses de Développement (AVD). Rigamonti et Spetzler évoquent en 1988 une association entre malformations caverneuses et AVD [14], subséquemment retrouvée dans près d'un tiers des cas sporadiques rapportés dans la littérature. Les AVD ne sont jamais associées aux formes familiales. [59,138,152,153] Cette coexistence, considérée initialement comme étant purement fortuite, apporte des réponses quant à la genèse cavernomateuse.

Dillon et al. observent en 1997 que la plupart des cavernomes associés à une AVD sont localisés au niveau de la veine distale radicale, et postulent que l'AVD puisse contribuer à leur formation. Cette observation est notamment appuyée par des rapports décrivant des tableaux de déficits neurologiques occasionnés par l'anomalie veineuse, malgré que nombreuses études caractérisent ces dernières comme étant inhéremment bénignes, une dichotomie pouvant s'expliquer par la coexistence non détectée d'un cavernome symptomatique, particulièrement durant l'ère pré-IRM. [14]

Les formes familiales des malformations caverneuses sont caractérisées par la multiplicité des lésions, près de 50% des patients rapportant une histoire de cavernomatose familiale étant porteurs de plus d'une lésion contre une proportion mineure de 12 à 20% des cas sporadiques manifestant une multiplicité lésionnelle. [138]

Cette pluralité lésionnelle associée à une grande diversité des caractères sémiologiques à l'IRM, l'apparence progressive et inéluctable de nouvelles lésions ainsi qu'une histoire familiale documentée sont des caractères typiques des formes familiales. [25]

Les séquences conventionnelles en écho de spin sont hautement sensibles, spécifiques et précises. Leur acquisition permet la détermination exacte de la localisation lésionnelle, des limites, volume, rapports et caractéristiques sémiologiques essentielles à la planification de toute intervention chirurgicale. Ces mêmes qualités font de l'IRM un médium de choix pour la planification des interventions radiochirurgicales, appuyée par un système de repérage stéréotaxique. Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une IRM à visée initialement diagnostique, et d'une seconde acquisition pré-thérapeutique à visée balistique et dosimétrique.

7-2-b) Séquence en écho de gradient

En 1998, Labauge et al. rapportent des conclusions en faveur d'une sensibilité accrue de la séquence en écho de gradient pour la détection des malformations caverneuses. Les cavernomes ont manifesté un hyposignal significativement plus marqué sur les séquences en écho de gradient pondérées T2* par rapport aux séquences conventionnelles en écho de spin. [154] Ces conclusions ont été confirmées par des études ultérieures. [79,155–157]

Dans leur étude portant sur 16 patients, Labauge et al. objectivent plusieurs lésions sur les séquences en écho de gradient alors que les acquisitions sur séquences conventionnelles en écho de spin mettent en évidence une lésion isolée. Pour trois patients, les lésions n'apparaissent que sur les séquences en écho de gradient. Le taux de faux négatifs de la séquence en écho de spin s'élevait à près de 5%, avec un nombre moyen de 5 lésions détectées contre 16 pour la séquence en écho de gradient. Brunereau et al. ainsi que Lehnhardt et al. arrivent à des conclusions similaires, la sous-estimation de l'effectif lésionnel plus significative pour les lésions de petite taille. [155,157]

Etant donné que les formes familiales de malformations cavernueuses occasionnent souvent de multiples lésions intracérébrales pouvant passer inaperçues sur les séquences conventionnelles en écho de spin, l'usage de la séquence en écho de gradient a été proposée comme modalité définitive pour le diagnostic des cavernomatoses familiales par de nombreux auteurs. [151,155,157] Cependant, des artefacts de susceptibilité magnétique peuvent limiter l'isolement des lésions. [158]

Ces mêmes artefacts de susceptibilité magnétique sont mis à profit pour la détection des hématomes : les produits de dégradation du sang (désoxyhémoglobine et hemosidérine) ont des susceptibilités magnétiques élevées. Les séquences en écho de gradient avec une pondération en T2* permettent de mettre en évidence de petits hématomes sous la forme de vides de signal. Cet acquis sémiologique prend tout son poids dans l'élaboration d'une stratégie thérapeutique, considérant les effets délétères épileptogènes de ces dépôts (particulièrement perilésionnels) et l'indication impérative de leur résection dans le but d'améliorer toute symptomatologie réfractaire, ainsi que leurs propriétés radiosensibilisantes lors d'un traitement radiochirurgical.

7-2-c) Imagerie en susceptibilité magnétique

En 1999, Essig et al. et Lee et al. rapportent une technique IRM utilisant des séquences en écho de gradient de temps d'écho élevé (pour favoriser le phénomène de susceptibilité magnétique) présentant une haute résolution spatiale, connue sous le terme de « Susceptibility-weighted imaging » SWI soit « Imagerie en susceptibilité magnétique ». SWI détecte les malformations cavernueuses grâce à l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), occasionné par la différence de susceptibilité magnétique entre le sang veineux riche en désoxyhémoglobine et le parenchyme cérébral. Ces variations permettent la caractérisation de petits vaisseaux de bas débit de grade inframillimétrique, et sont particulièrement utiles à l'isolement et la délimitation de malformations cavernueuses, de télangiectasies capillaires et d'anomalies veineuses de développement sans injection de produit de contraste. [159,160]

La séquence SWI a l'avantage de détecter des malformations cavernueuses n'ayant pas manifesté par une hémorragie cliniquement et/ou radiologiquement évidente. [54] Cependant, les artefacts de susceptibilité magnétique causés par les dépôts perilésionnels d'hemosidérine, conséquents à la stase vasculaire chronique et/ou des hémorragies résorbées, causent souvent une surestimation de la taille lésionnelle sur l'imagerie en susceptibilité magnétique. La différenciation entre des petites lésions corticales et des vaisseaux sanguins, ainsi que la différenciation entre des petites lésions et des hémorragies pétéchiales peuvent également s'avérer difficiles sur SWI. [54,159]

Malgré ses limites, les avantages de l'imagerie en susceptibilité magnétique sont indéniables lorsqu'elle est exécutée en parallèle à des séquences en écho de spin, permettant une caractérisation anatomique et morphologique extrêmement fine des malformations cavernueuses. [161]

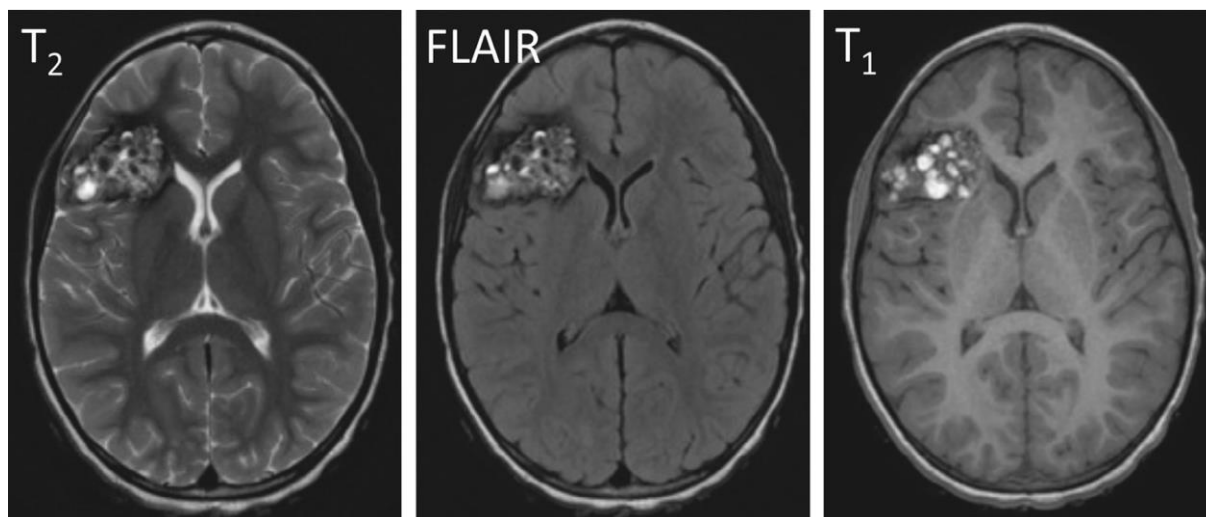


Figure 41 : Aspect d'une malformation caverneuse sur différentes séquences IRM [34]

Lésion frontale droite réticulée hétérogène iso-, hypo- et hyperintense contenant des collections sanguines d'âges différents, avec un halo hypointense d'hémosidérine, sans effet de masse significatif ni d'œdème périlésionnel.

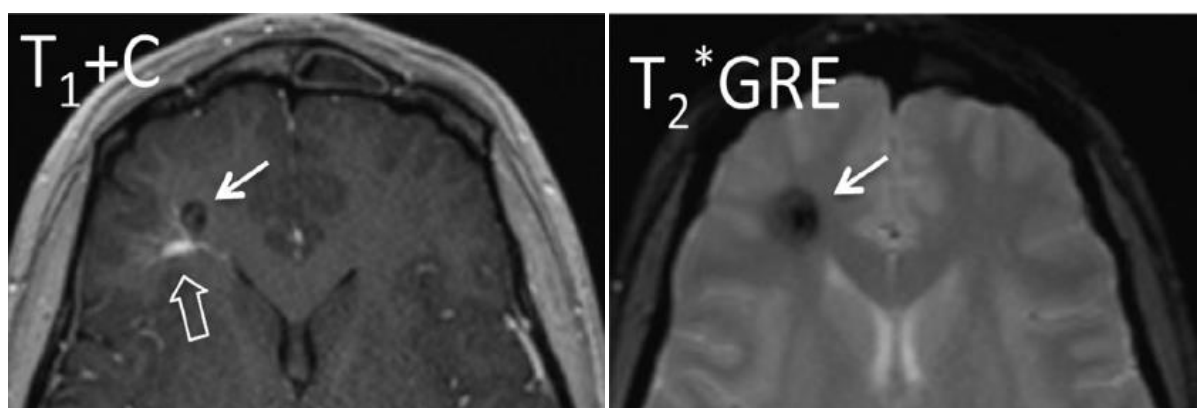


Figure 42 : Aspect d'une malformation caverneuse sur une séquence d'écho de spin pondérée en T1 et une séquence d'écho de gradient pondérée en T2* [34]

Petite lésion de signal atténué en T1 injecté avec mise en évidence d'une anomalie veineuse de développement prenant le produit de contraste.

Mise en évidence du signal atténué par la susceptibilité magnétique des produits de dégradation sanguine en séquence d'écho de gradient

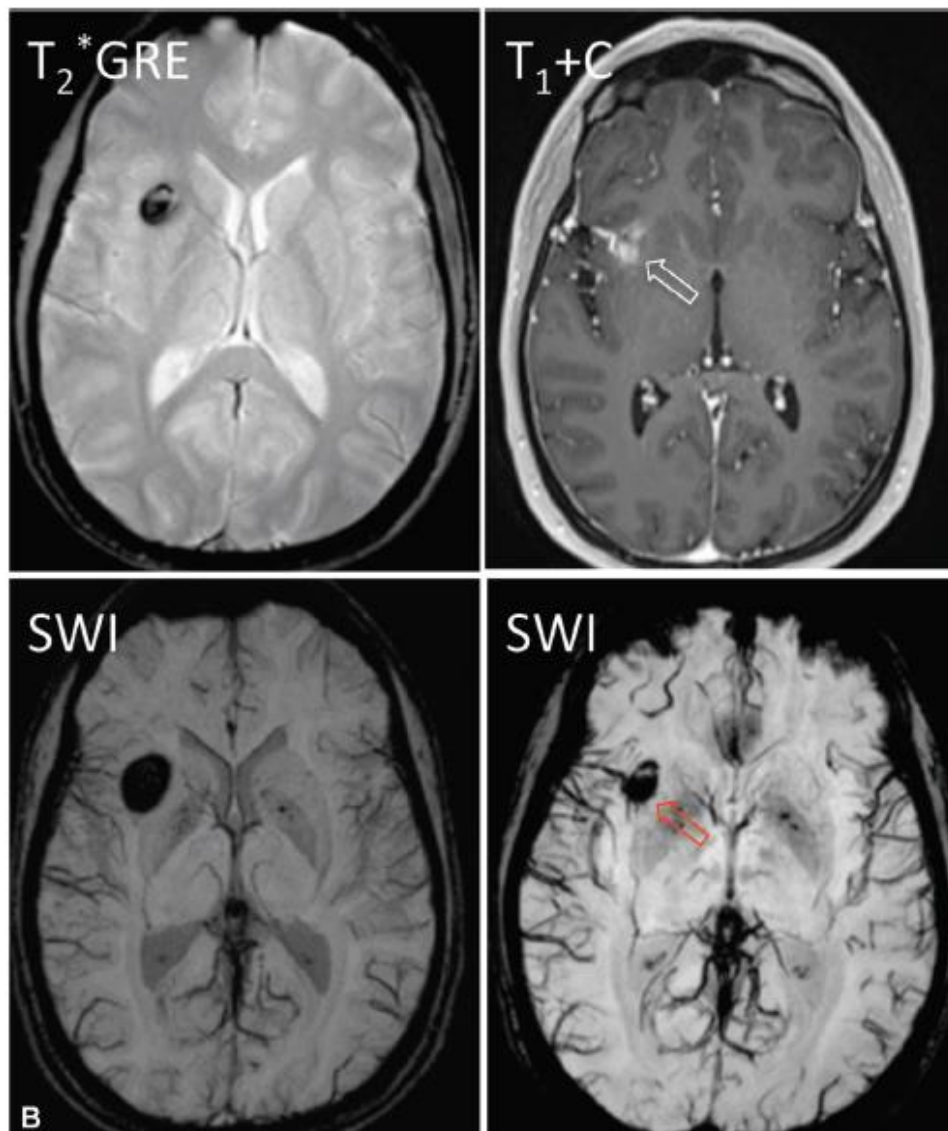


Figure 43 : Aspect d'une malformation caverneuse du noyau lenticulaire droit sur différentes séquences IRM [34]

La lésion est mieux visualisée sur la séquence en susceptibilité magnétique SWI que sur la séquence en écho de gradient. L'acquisition en SWI met également en évidence une anormale veineuse développement (flèche rouge) qui manifeste un rehaussement franc sur la séquence en écho de spin T1 injectée (flèche blanche)

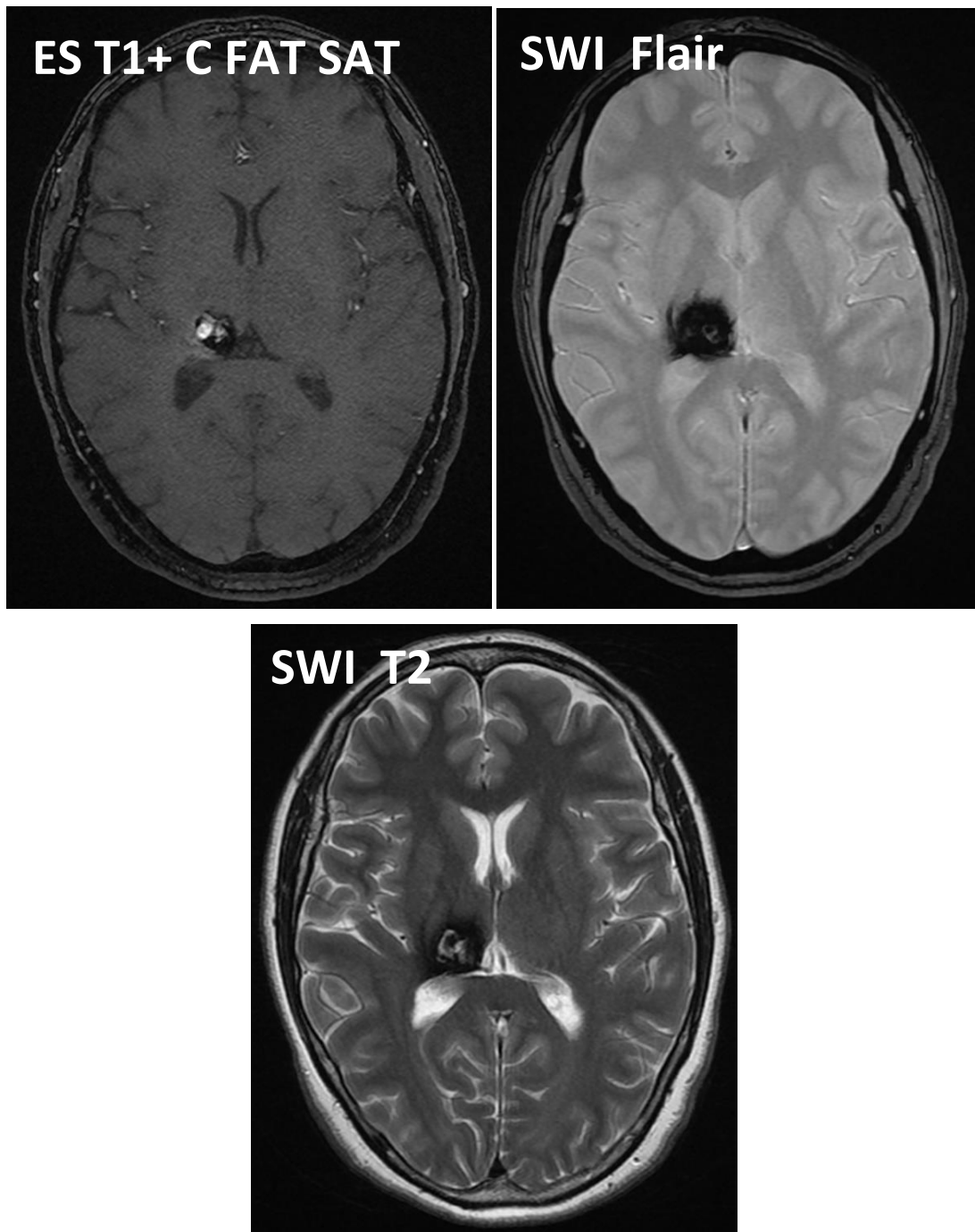


Figure 44 : Aspect d'une malformation caverneuse du Pulvinar sur différentes séquences IRM

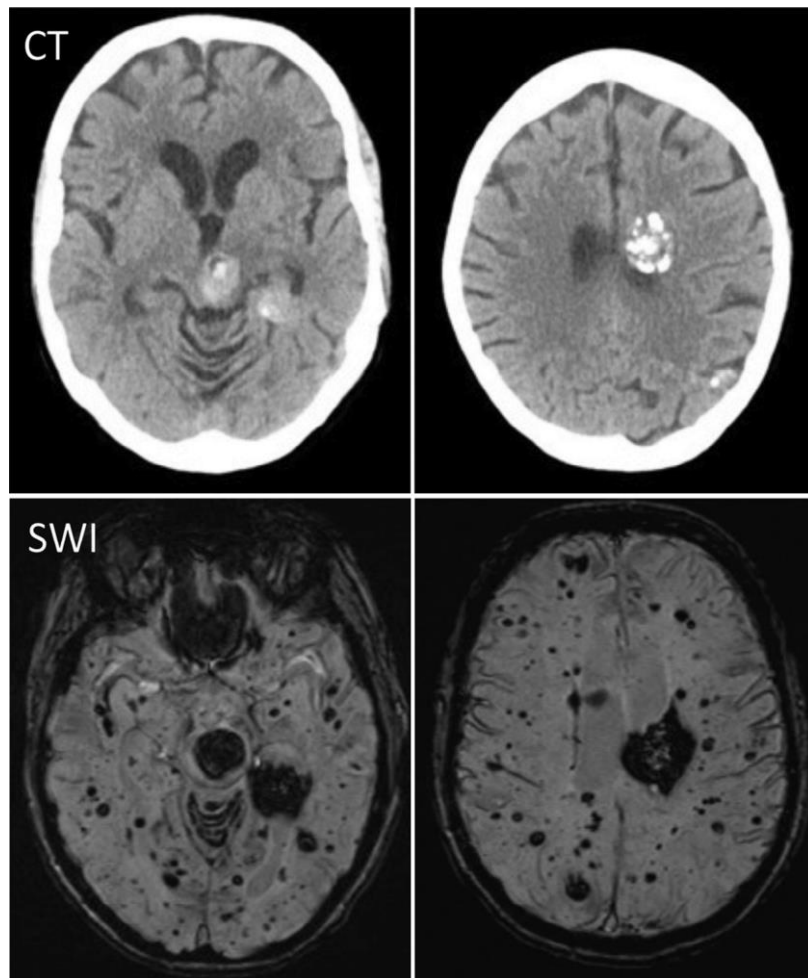


*Figure 45 : Cas familial de cavernomatose cérébrale multiple. [34]
 La TDM cérébrale objective de nombreuses lésions de densité hétérogène piquetée de densités calciques, sans association d'œdème significatif
 L'imagerie en susceptibilité magnétique met en évidence d'innombrables lésions passées sous silence sur les acquisitions tomodensitométriques.*

7-2-d) Classification radiologique des malformations caverneuses

La classification de Zabramski et al. [25], fondée sur les aspects IRM des malformations caverneuses, a été initialement élaborée afin de définir et classer les lésions multiples et polymorphes rencontrées dans les formes familiales de cavernomatose selon leur « âge » et leur histoire naturelle.

Les aspects décrits se focalisent particulièrement sur la corrélation entre les caractéristiques sémiologiques des lésions sur les séquence en écho de spin et en écho de gradient et leurs caractéristiques pathologiques, plus spécifiquement leurs histoire et stade hémorragiques.

Réservée dans un premier temps à des considérations purement académiques, la corrélation de plus en plus évidente entre les aspects radiologiques et le mode de présentation clinique ouvre la voie à un usage régulier dans la pratique clinique courante.

Les lésions de type I et II sont uniformément symptomatiques, avec une sévérité marquée des symptômes occasionnés par les formes hyperaiguës et aiguës. Seul un tiers des lésions de type II et IV sont symptomatiques, témoignant du parallélisme entre la régression symptomatique et la résorption des hématomes aussi bien intra- qu'extralésionnels. Le développement de l'imagerie SWI permet actuellement la détection de lésions préalablement passées sous silence sur les séquences en écho de gradient [159,160,162,163], qui sont proposées par Bulut en 2014 [163] comme éventuelle cinquième sous-classe de la classification de Zabramski.

Type et ancienneté du saignement	Aspect IRM	Caractéristiques pathologiques
Saignement en phase hyperaiguë (<24h)	ES T1 : iso- ou hyperintense ES T2 : iso- ou hyperintensité centrale, hypointensité périphérique, liseré lésionnel hyperintense	Saignement actif symptomatiquement éloquent
Saignement en phase aiguë (1-3 jours)	ES T1 : iso- ou hypointense ES T2 : Hypointense	Hématome intralésionnel constitué, sang intraparenchymateux extralésionnel

Saignement subaigu – Type I		
Acquisition précoce (3-7 jours)	ES T1 : Hyperintense ES T2 : Hypointense	Hémorragie subaiguë en cours de résorption , entourée par une couronne d'hémosidérose et de gliose corticale
Acquisition tardive (7-14 jours)	ES T1 : Hyperintense ES T2 : Hypointense	
Saignement chronique (>14jours) ou lésion n'ayant jamais saigné		
Type II	ES T1 : lésion réticulée de signal mixte ES T2 : Lésion réticulée de signal mixte entourée d'un halo hypointense EG : lésion centrée par un signal mixte réticulée, entourée d'une couronne périphérique hypointense	Lésion lobulée contenant du sang et des thrombi d'âge différent, entourée d'un halo de parenchyme cérébral gliotique et hémosidérotique. Des calcifications localisées sont parfois trouvées dans les lésions les plus larges.
Type III	ES T1 : iso- ou hypointense ES T2 : hypointense avec une couronne d'hypointensité périphérique majorant la taille lésionnelle EG : Hypointense, couronne hypointense périphérique plus important que sur ES T2.	Hémorragie résorbée, entourée d'un halo d'hémosidérose et de gliose corticale.
Type IV	ES T1 : peu voire non visualisable ES T2 : peu voire non visualisable EG : petite lésion ponctuée hypointense	Peut aussi être une télangiectasie capillaire.
Type V (évoqué) [163]	ES T1 : non visualisable ES T2 : non visualisable EG : non visualisable SWI : petites lésions punctiformes hypointenses	
Abréviations : ES, Echo de spin, EG, Echo de gradient, SWI, imagerie en susceptibilité magnétique		

Tableau 10 : Aspects IRM des malformations caverneuses cérébrales selon le délai post-hémorragique et leur signification clinique, classification adaptée de Zabramski (1994) [25]

8- Diagnostic différentiel

Bien que l'aspect typique des malformations caverneuses cérébrales sur IRM permette un diagnostic de certitude fiable, les lésions extra-axiales et multifocales peuvent imiter un aspect radiologique évocateur d'autres entités pathologiques. Les lésions punctiformes bilatérales diffuses des cavernomatoses familiales sur les séquence en susceptibilité magnétique peuvent tout aussi évoquer bien une maladie hémorragique métastatique que des embolies hémorragiques, une angiopathie microvasculaire ou hypertensive, des télangiectasies capillaires radio-induites, une vascularite cérébrale, voire même des dégénérescences axonales diffuses post –traumatiques. [138]

Les cavernomes du sinus caverneux sont souvent mal diagnostiqués et confondus avec des méningiomes et des schwannomes de par leurs caractéristiques IRM communes (hypersignal T2, rehaussement important au gadolinium). [164,165] . Les chondromes et chondrosarcomes peuvent manifester une hypo- ou iso-intensité sur les séquence pondérées en T2 qui peuvent paraître similaires à une malformation caverneuse du sinus caverneux.

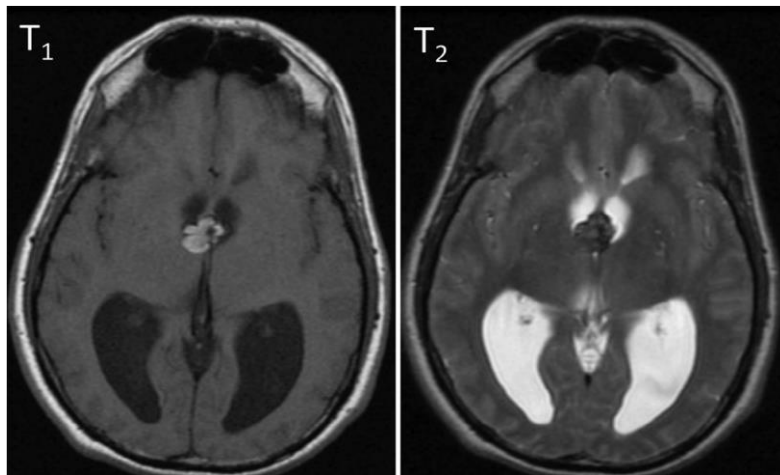


Figure 46 : Lésion intraventriculaire imitant l'aspect d'une malformation caverneuse. [34]

Lésion réticulée hyperintense T1 et isointense T2 au niveau du foramen interventriculaire, une localisation typique des kystes colloïdes, mais le diagnostic de certitude est difficile à poser sur l'image IRM de par la structure lésionnelle lobulée évocatrices des malformations caverneuses. Il existe une hydrocéphalie obstructive. La lésion a été excisée et l'analyse anatomopathologique a été en faveur d'un kyste colloïde.

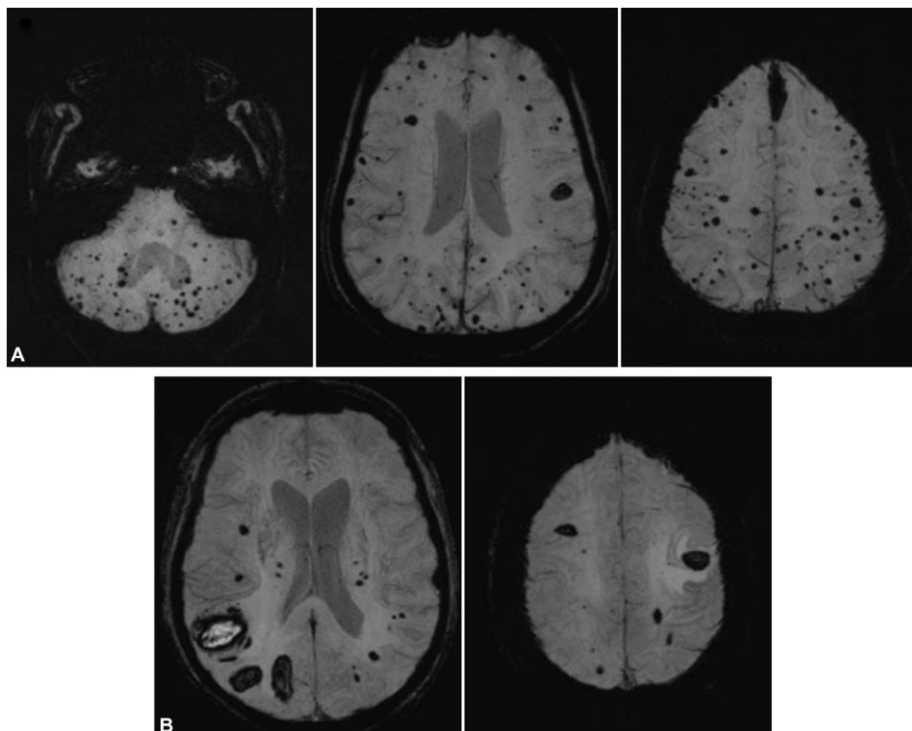


Figure 47 : Hémorragies multifocales d'étiologies variables, évoquant l'aspect des malformations caverneuses multiples (typiquement familiales) [34]

- (A) Maladie métastatique hémorragique multifocale chez une patiente porteuse d'un adénocarcinome pulmonaire (mieux visualisée sur la séquence en susceptibilité magnétique)
- (B) Hémorragies cérébrales multifocales chez une patiente multi-greffée, de tailles variables avec des degrés variables d'œdème périphérique, cliniquement corrélées à des embolies cardiogéniques et une thrombopénie sous-jacente.

9 – Stratégies thérapeutiques : résection chirurgicale

Le premier rapport de traitement chirurgical des malformations cavernueuses est attribuable à Voigt et Yarsagil qui publient en 1976 le cas d'une résection d'un cavernome temporal suspecté devant un foyer d'hyperfixation au technétium 99 et confirmé par analyse anatomopathologique de la pièce anatomique. [12] Depuis, les indications thérapeutiques tout comme les modalités et techniques employées ont considérablement évolué.

9-1- Indications et modalités

La mise en place d'une stratégie thérapeutique ne se conçoit qu'après une étude approfondie du cas discuté, comprenant une évaluation clinique détaillée et des explorations radiologiques rigoureuses, ainsi que le choix délibéré et réfléchi du timing interventionnel. Comme nous l'avons précédemment expliqué, l'IRM est actuellement l'outil diagnostic de choix des malformations cavernueuses, mais constitue également un précieux atout permettant la planification thérapeutique et le choix de la meilleure approche chirurgicale. [166]

Les deux critères essentiels devant être pris en considération sont le caractère unique ou multiple des lésions, et leur localisation. Interviendront alors dans un second temps leurs caractéristiques symptomatiques, et leur histoire naturelle, permettant de prévoir d'éventuelles détériorations (conséquentes à la nature dynamique des malformations) et pouvant justifier une approche interventionnelle. Les patients porteurs de lésions multiples, le plus souvent manifestées dans le cadre d'une cavernomatose familiale, sont rarement candidats à une exérèse lésionnelle. La décision chirurgicale est discutée dans la cas de l'isolement d'une lésion maîtresse symptomatique, les lésions satellites abordées uniquement en cas de forte proximité au foyer lésionnel principal et de faible risque surajouté.

Pour les lésions uniques isolées, toute malformation caverneuse sus-tentorielle cortico-sous-corticale, en zone éloquente ou peu éloquente, est théoriquement candidate à un traitement chirurgical dès lors qu'elle devient symptomatique. [39,166] La résection chirurgicale d'une malformation caverneuse est typiquement indiquée après un épisode hémorragique symptomatique, étant donné le risque important de récurrence hémorragique, majoré durant les deux premières années suivant la présentation initiale. [16,134]

Le risque de survenue de troubles neurologiques majeurs, de plus en plus sévères et persistants avec chaque événement hémorragique justifie une indication préventive, parfois discutée pour les lésions situées en zones éminemment fonctionnelles telles que le corps calleux et le tronc cérébral tant que la chirurgie garantit un rapport risque/bénéfice avantageux pour le patient. [37,166,167]

Ainsi, certaines localisations profondes dont le système ventriculaire, le corps calleux, les ganglions de la base, noyaux gris du cervelet et chacun des étages du tronc cérébral inspirent de par leur caractère hautement fonctionnel et leur accès difficile une grande prudence quant à la mise en place d'une stratégie thérapeutique. [38,166,168] L'indication chirurgicale reposerait plus sur le caractère symptomatique des lésions que sur leur histoire naturelle, bien que certains auteurs encouragent une attitude préventive par résection de lésions quiescentes abordables sans traversée de parenchyme fonctionnel, sur la base du risque de détérioration neurologique majoré en cas d'événement hémorragique ou d'effet de masse lésionnel. [38,134,169,170]

L'épilepsie réfractaire, définie par l'échec de la pharmacothérapie par au moins deux traitements anticonvulsivants, est l'indication la plus fréquente à la résection microchirurgicale des malformations caverneuses supratentorielles. Dans certains cas, l'intervention est indiquée si la compliance au traitement médicamenteux est estimée incertaine, ou si le patient exprime un refus d'adhérer à une prise médicamenteuse au long cours. [171] Une stratégie chirurgicale instaurée après un épisode convulsif isolé lié à une malformation caverneuse a été évaluée rétrospectivement et semble être une option raisonnable et bénéfique pour certains patients, réalisant un meilleur pronostic au long terme que pour les patients opérés après une longue histoire de comitialité. [172]

L'exérèse des cavernomes épileptogènes doit être impérativement précédée d'un bilan neurophysiologique et électroencéphalographique extensif, réalisé par un opérateur expérimenté, afin de confirmer que la lésion est un centre focal d'activité comitiale et en tenant compte de la possible association d'un ou de plusieurs foyers épileptogènes à distance de la lésion organique.

L'exérèse vise non seulement le foyer lésionnel, mais aussi le cortex cérébral adjacent compromis par les effets délétères de l'hémosidérose consécutive aux saignements itératifs, tant que la localisation anatomique le permet. [112] Cette stratégie, bien que permettant un contrôle post-chirurgical optimal de l'épilepsie secondaire aux malformations caverneuses, doit être employée avec prudence lorsque la lésion est adjacente à des zones corticales éloquentes hautement fonctionnelles.

9-2- Principes et considérations techniques

Bien que les séries pionnières de la chirurgie cavernomateuse rapportent des résultats mitigés de part la largesse du geste et du repérage imprécis des voies d'abord et limites lésionnelles, l'expérience cumulée par les sociétés neurochirurgicales ainsi que l'avènement de technologies modernes, aussi bien sur le plan radiologique que pour l'arsenal chirurgical, permettent la réalisation de gestes dont l'innocuité et la précision sont appuyées par une planification minutieuse pré et per-interventionnelle.

L'utilisation à présent routinière de techniques microchirurgicales, conjointes à la neuronavigation, l'échographie et le monitoring électrophysiologique peropératoire facilitent la résection précise, sûre et efficace des lésions.

La technique chirurgicale employée ainsi que la voie d'abord doivent impérativement être adaptées à la localisation et l'architecture structurale de la malformation caverneuse. La résection doit être la plus complète possible, élargie au parenchyme gliotique hémosidérotique périphérique à la lésion organique si ses propriétés fonctionnelles n'imposent pas une stratégie plus conservatrice.

Une attention particulière doit également être portée à une éventuelle anomalie veineuse de développement satellite à la malformation caverneuse, drainant typiquement le parenchyme cérébral adjacent à la lésion. Un éventuel traumatisme porté aux troncs collecteurs principaux de l'AVD peuvent occasionner des complications majeures, voire même une mortalité post-opératoire liée à l'infarcissement veineux extensif du territoire qu'elle draine. Le positionnement de l'AVD par rapport à la malformation tient une place importante dans la planification du geste chirurgical, de par la nécessité de lui épargner tout traumatisme iatrogène. [33,102,166]

9-3- Limites du traitement chirurgical

L'indication d'une résection chirurgicale des malformations caverneuses est d'autant plus facilement posée que la lésion est exophytique ou affleurant à la surface piale des hémisphères, du tronc cérébral, du cervelet, ou à la surface épendymaire du système ventriculaire. Cependant, certaines localisations profondes, sus-tentorielles et cérébelleuses, ainsi que les localisations dans le tronc cérébral entravent la considération d'une stratégie thérapeutique chirurgicale.

En effet, les qualités hautement fonctionnelles de ces structures (sus-citées), ainsi que leur accès difficile ne permettant souvent pas d'épargner le parenchyme cérébral sain, imposent l'abstention thérapeutique devant le risque accru de complications iatrogènes liées à l'exécution même du geste chirurgical. La survenue isolée ou itérative d'épisodes hémorragiques souvent délétères compromettent le pronostic fonctionnel voire vital des patients porteurs de ces malformations caverneuses.

Cette impasse, à laquelle font face patients et neurochirurgiens, a motivé la recherche d'alternatives thérapeutiques non invasives permettant l'oblitération du risque hémorragique et l'atténuation de toute symptomatologie réfractaire affectant la qualité de vie des patients.

L'avènement et essor de la radiochirurgie stéréotaxique durant les quelques dernières décennies a permis la considération de cette technique comme alternative à la chirurgie conventionnelle pour les lésions contre-indiquées à la résection. La radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife, notamment, a connu un gain croissant d'intérêt et prend sa place pour plusieurs neurochirurgiens comme l'alternative de choix à la chirurgie.

10- Modalités thérapeutiques : Intérêt de la Radiochirurgie Stéréotaxique Gamma Knife

La radiochirurgie stéréotaxique (SRS) a été proposée pour le traitement des malformations caverneuses cérébrales sur la base d'une longue histoire d'application de la technique pour les malformations artérioveineuses (MAV), ces dernières manifestant des signes d'oblitération vasculaire après SRS. [124,173] Depuis, une expérience clinique croissante ainsi que des séries histopathologiques documentées dans la littérature semblent appuyer l'hypothèse initiale, et être en faveur de l'indication de la SRS comme option thérapeutique pour les malformations caverneuses de haut risque hémorragique inaccessibles à la chirurgie conventionnelle. [174] Une attitude proactive à visée préventive a même été proposée, encourageant l'instauration du traitement radiochirurgical après le premier épisode hémorragique afin de limiter l'installation et la progression de détériorations neurologiques causées par les saignements itératifs des lésions candidates, une stratégie encouragée par la relative innocuité des techniques radiochirurgicales modernes. [175,176]

Cette même innocuité ainsi que l'efficacité de la radiochirurgie stéréotaxique, particulièrement de la radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife pour le traitement des malformations caverneuses cérébrales, demeure au centre d'une polémique toujours d'actualité au sein des sociétés neurochirurgicales. Nous tâcherons, après quelques rappels sur l'historique et les modalités techniques du traitement, d'argumenter l'intérêt et bénéfice de la GKRS pour la prise en charge des malformations caverneuses cérébrales.

10-1- Généralités sur la radiochirurgie Gamma Knife

La radiochirurgie Gamma Knife est une technique de radiochirurgie stéréotaxique utilisant des rayonnements ionisants générés par des sources externes pour altérer et/ou détruire une ou plusieurs cibles définies dans le crâne ou la partie supérieure de la colonne vertébrale. Le repérage de cette ou ces cibles se fait par une imagerie stéréotaxique de haute résolution, préférablement par IRM. L'intervention se fait en une session généralement, mais peut aller jusqu'à cinq sessions. [53]

Le développement de cette technologie est attribué à Lars Leksell, neurochirurgien et physicien suédois qui, avec son associé Borje Larsson, a commencé dans les années 1950 à effectuer des recherches sur la combinaison de rayons ionisants à un dispositif de guidage stéréotaxique capable de repérer des cibles dans le cerveau. Le développement concomitant de l'imagerie et de l'informatique leur fût d'un grand apport. Ainsi en 1968, les chercheurs ont installé le premier prototype utilisant des rayons gamma issus de sources de Cobalt 60, qu'ils ont nommé « Gamma Knife ». La technique a dès lors été dénommée « radiochirurgie stéréotaxique », de par l'application de repérage stéréotaxique pour déterminer la cible.

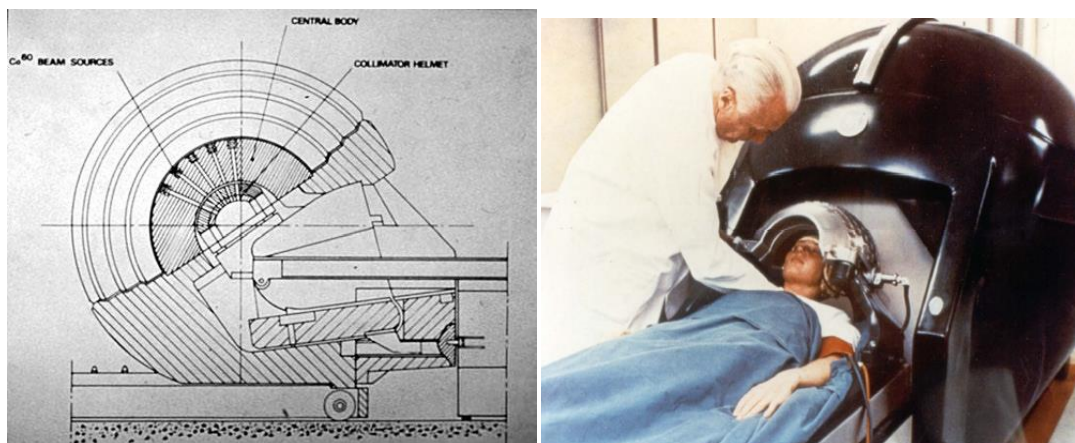


Figure 48: Ebauche du premier dispositif Gamma Knife® (à gauche). Photographie du premier appareil Gamma Knife® avec son inventeur, Lars Leksell. (à droite)

Elekta a vu le jour en 1972. Fondée par Lars Leksell, la compagnie fournit jusqu'à aujourd'hui des dispositifs de radiochirurgie et de radiothérapie ainsi que les équipements et logiciels annexes qui leur sont nécessaires. Elekta participe également au développement continu de ces technologies.

En 1999, Elekta introduit un système innovateur de positionnement automatique du patient qui était auparavant manuel et mécanique, assurant la sûreté des opérateurs qui peuvent dès lors manipuler le dispositif depuis la station de travail. En 2006, elle introduit la nouvelle génération des appareils Gamma Knife® avec le Leksell PerfeXion™ (*Elekta Instrument AB, Stockholm, Sweden*) qui permet une plus grande flexibilité, adaptabilité et rapidité du traitement surtout en cas de cibles complexes et/ou multiples.

En 2015, le dernier modèle Leksell Gamma Knife Icon™ (*Elekta Instrument AB, Stockholm, Sweden*) voit le jour et apporte plusieurs innovations telles que la possibilité d'intégrer une imagerie réalisée dans des conditions non-stéréotaxiques, grâce à un co-enregistrement fait avec un scanner intégré au Leksell Gamma Knife Icon™.



Figure 49 : Photographie montrant le positionnement du patient dans le dispositif, ainsi que les points repères utilisés pour la fixation non-invasive au masque, innovation apportée par le Gamma Knife Icon™

Est annexe au dispositif Icon™ un logiciel permettant le contrôle continu de la distribution de la dose même en cas de traitement multiple, ainsi qu'une fixation non-invasive au masque permettant le fractionnement du traitement et un meilleur confort du patient. [177]

10-1-1- Mode d'action de la radiochirurgie Gamma Knife

Les rayons gamma utilisés dans la LGKS proviennent de la désintégration de 192 sources de Cobalt 60 réparties en cône dans les appareils de dernière génération (PerfeXion™ et Icon™) et de 201 sources dans les modèles plus anciens, réparties quant à elles en hémisphère.

Les rayons Gamma sont des rayons ionisants porteurs d'une énergie suffisante pour libérer un électron d'une couche périphérique d'un atome ou d'une molécule. Chez l'homme, cette irradiation a le plus de chances d'interagir avec les molécules d'eau H₂O, vu leur abondance dans le corps et plus particulièrement, dans le parenchyme cérébral. Cette interaction conduit à la production de radicaux libres hautement réactifs occasionnant des lésions au niveau des molécules cellulaires, surtout au niveau de l'ADN de par son volume et les nombreuses liaisons hydrogènes entre ses brins.

La radiochirurgie repose sur une majoration de cet effet lésionnel par l'administration de doses thérapeutiques en une seule session, ne laissant pas le temps aux tissus de réparer les lésions radio-induites et aux cellules le temps de se diviser pour repeupler la zone irradiée, ces phénomènes étant caractéristiques de la radiothérapie fractionnée.

La radiochirurgie assure la spécificité et la délimitation minutieuse de la cible par un pré-planning se basant sur des acquisitions stéréotaxiques d'imagerie de haute résolution, et par l'exécution du geste par des appareils et instruments de finesse et fiabilité remarquables. Ainsi, seule l'entité pathologique définie au cours de la planification dosimétrique et balistique reçoit les rayonnements gamma, épargnant le parenchyme adjacent et limitant la survenue d'effets délétères radio-induits.

De ce fait, bien que la dose létale moyenne pour une irradiation crânienne globale soit de 4 Gy, le traitement par Gamma Knife est possible grâce à la précision de l'application des rayonnements avec un dose fall-off d'autant plus raide que la cible est de petite taille.

10-1-2- Description du dispositif

Une unité Gamma Knife est composée de :

- ❖ L'unité de rayonnement comportant les sources de Cobalt 60 et la technologie du dynamic shaping (Figure 50 [178]).
- ❖ Le lit du patient couplé au système de positionnement électrique (Figure 50).
- ❖ La console de commande de l'unité (Figure 51 [178]).
- ❖ Le système informatique de planification des interventions Leksell Gamma Plan™ (Figure 51 [178]).

L'unité de rayonnement est faite de fonte et pèse environ 18 tonnes, de forme sphérique avec des orifices, notamment celui de la porte qui est faite de deux volets horizontaux guidés à distance par un système informatique. Elle contient les 192 sources de Cobalt 60 disposées en cône pour les appareils de nouvelle génération (201 sources en hémisphère tronqué pour les appareils plus anciens).

Les sources sont disposées dans des capsules percées d'un côté (Figure 52). Ces sources doivent être changées tous les 5 à 7 ans.

Le lit du patient est situé dans l'axe de la porte de l'unité de rayonnement et est couplé à un système de positionnement guidé à distance. La console de commande et le système de planification se trouvent dans une salle adjacente à celle du traitement.



Figure 50 : Photographie de l'appareil Gamma Knife Icon™ du CNRNS de Rabat, montrant l'unité de rayonnement et le lit du patient. [178]



Figure 51 : Photographie de la console de contrôle et de l'interface du logiciel de planification du Leksell Gamma Knife Icon™ du CNRNS de Rabat [178]



Figure 52 : Photographie des sources de cobalt et des capsules les contenant [178]

10-1-3- Spécificités de l'intervention

a) « Dynamic shaping »

Les sources sont habituellement dans la partie postérieure de l'unité de rayonnement, en position « home » pour assurer la meilleure protection des rayonnements. Elles sont réparties sur 8 secteurs disposés en cône dont chacun porte 24 sources. Au cours du traitement, ces secteurs sont avancés devant une cape de tungstène perforée par des opercules de trois calibres différents (4, 8 et 16 mm) représentant les différents calibres de tirs. Grâce à cette disposition, le « Dynamic shaping » est possible.

La zone irradiée résultant de la convergence des faisceaux, de forme sphérique si tous les secteurs sont activés, peut être altérée en désactivant un ou plusieurs des secteurs ou en utilisant des calibres différents. Cette technique permet de focaliser les rayonnements dans les zones cibles et d'épargner au mieux les zones adjacentes saines et/ou sensibles comme le chiasma optique, la cochlée, la capsule interne ou le tronc cérébral.

Cette étape de Dynamic shaping, préalablement réalisée manuellement, est actuellement conduite grâce au logiciel Gamma Plan™ qui permet le calcul et la visualisation des doses au niveau de chaque zone. L'erreur humaine inévitable avant l'informatisation du contouring et de la dosimétrie était à l'origine d'imprécisions auxquelles sont attribuables de nombreuses complications radio-induites. Le débit de dose au foyer d'irradiation est compris entre 3 et 4 Gray par minute pour des sources de Cobalt 60 neuves.



Figure 53: Schéma montrant la position du patient dans l'unité de rayonnement au cours du traitement

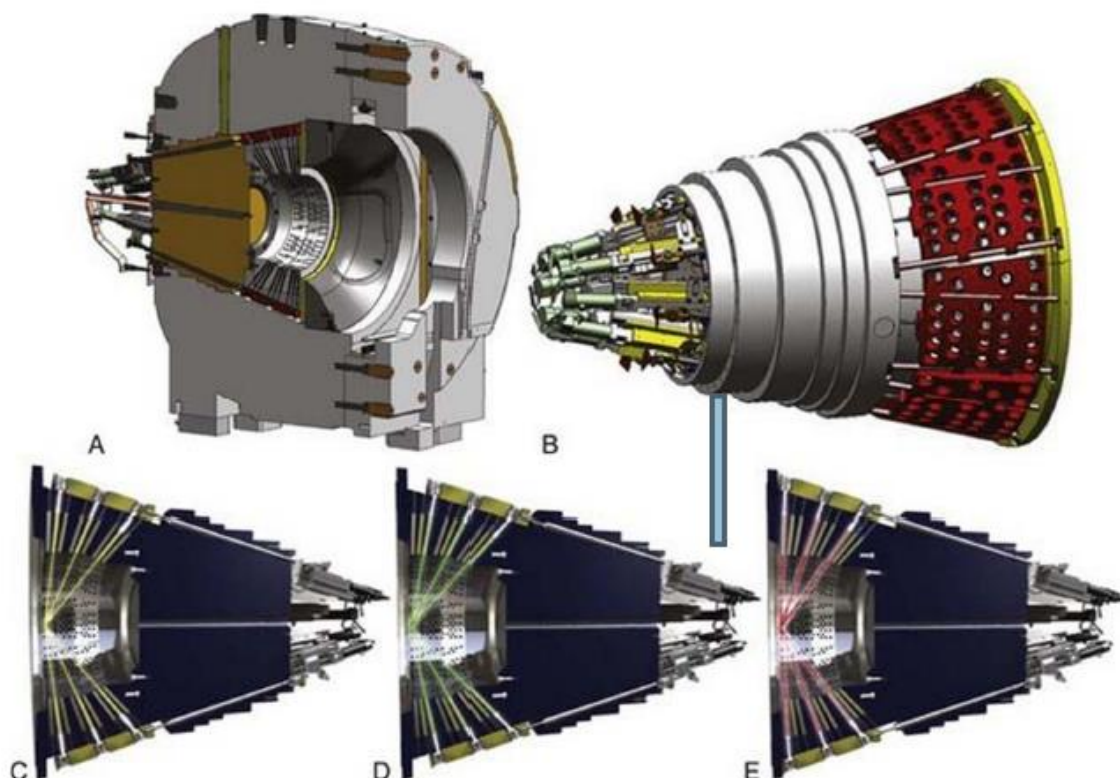


Figure 54: Collimateur en cône des appareils Gamma Knife [178]
 (A) Section transversale de l'unité de rayonnement Leksell Gamma Knife Icon montrant la cape en tungstène et le cône des sources.
 (B) Vue détaillée des 8 secteurs coulissants indépendamment
 (C) Position du secteur dans un collimateur de 4 mm
 (D) Position du secteur dans un collimateur de 8 mm
 (E) Position du secteur dans un collimateur de 16mm

b) Positionnement automatique

Le système de positionnement du patient permet des mouvements dans 3 axes : antéropostérieur pour pénétrer la zone d'irradiation, droite-gauche et de haut en bas pour positionner la tête du patient de sorte à ce que la cible soit dans le centre du collimateur.

La tête du patient est fixée au lit par un cadre stéréotaxique ou un masque dans le modèle Icon™. La position de la tête peut ainsi être modifiée de sorte à ce que les coordonnées des cibles précisées au cours de la planification soient positionnées au centre du collimateur.

La précision globale du Gamma Knife du CNRNS est de l'ordre de 0,13 mm. Le Gamma Knife a un fonctionnement automatisé, facilitant l'exécution du traitement, diminuant les sources d'erreurs et assurant la protection du personnel médical et des opérateurs.

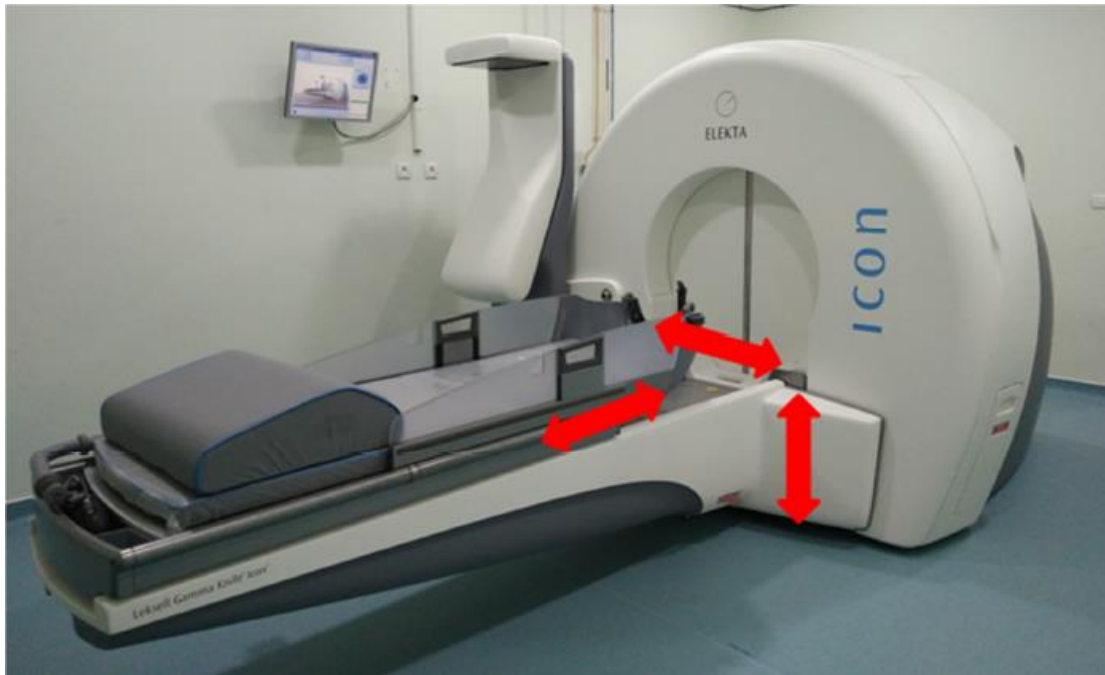


Figure 55: Photographie schématisée montrant les trois axes de mouvement du lit du patient [178]

10-1-4- Déroulement de l'intervention radiochirurgicale

a) Fixation du cadre stéréotaxique

Le cadre stéréotaxique, fait d'aluminium, est fixé au crâne du patient par 4 vis de titane. Le choix de l'aluminium est en vertu de plusieurs de ses caractéristiques physiques, notamment sa solidité afin d'assurer l'immobilisation du patient et une base stable et fiable pour le système de repère spatial, sa légèreté afin de préserver au mieux le confort du patient ainsi son caractère paramagnétique afin de permettre l'acquisition d'une imagerie IRM quasiment sans artefact.

Le cadre stéréotaxique sert d'interface mécanique aux repères spatiaux lors de la réalisation de l'imagerie et au cours du traitement. Il garantit la concordance entre la cible visée sur le plan et la cible irradiée par les sources avec précision. Il est aussi le garant de l'immobilisation totale de la tête du patient tout au long de la procédure.



*Figure 56: A gauche : photographie du cadre stéréotaxique Leksell Coordinate Frame G.
A droite : photographie du Leksell Frame Cap pour Gamma Knife Icon™ [178]*

b) Imagerie

Dans toute intervention stéréotaxique, l'imagerie doit pouvoir être rapportée à un système de coordination. Elle a donc besoin d'un repère orthonormé. Dans notre série, le repérage se fait grâce au cadre stéréotaxique sur lequel sont fixés des marqueurs particuliers au cours de l'imagerie. Ces marqueurs sont sous forme de casque en forme de cube comportant les repères sur leur face antérieure et leurs deux faces latérales. Ces repères ont une forme de « N » et sont faits de canaux remplis d'une solution de CuSO_4 pour l'IRM et de plaques minces de cuivre pour le scanner.

L'origine du système de coordonnées *Leksell*® (où X, Y et Z sont numériquement zéro) est située à l'extérieur du système de fixation (cadre stéréotaxique dans notre série) à un point supérieur, latéral et postérieur du cadre du côté droit du patient, comme le montre la figure 57 sous-jacente. Ce système de coordonnées est utilisé pour déplacer le patient de sorte à ce que l'irradiation vise des points aux coordonnées X, Y, Z définis au cours de la planification du traitement sur *Leksell Gamma Plan*.

Les acquisitions radiologiques (Scannographiques 3D et IRM MPR 3D T1 avec et sans injection de produit de contraste) sont réalisées avec chacun de leurs marqueurs spécifiques en place. Les résultats de l'imagerie sont alors envoyés à l'unité de planification *Leksell Gamma Plan*® via un réseau interne.



Figure 57: Photographie des marqueurs stéréotaxiques en forme de « N » sur les parois des casques pour le scanner à gauche et l'IRM à droite [178]

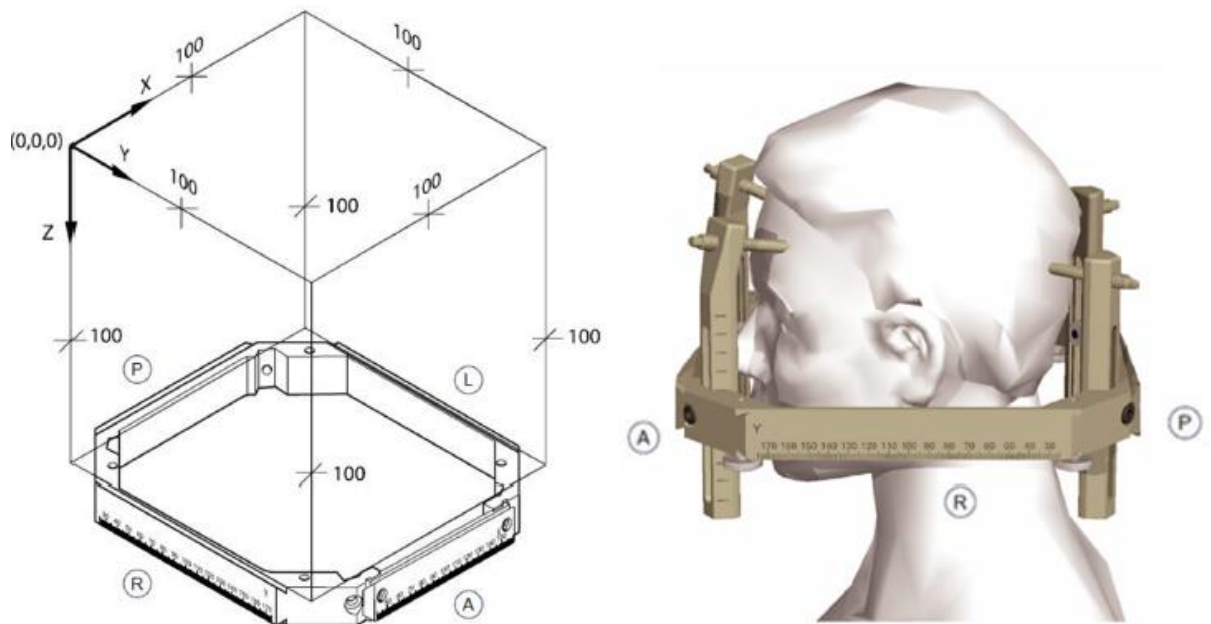


*Figure 58: Système de coordonnées Leksell, appliqué sur Leksell Coordinate Frame G
Les côtés du cadre gauche (L), droit (R), postérieur (P) et antérieur (A) sont marqués sur les schémas*

c) Planification du traitement

❖ Repérage dans l'espace

Une détermination automatique des marqueurs situés sur le cadre stéréotaxique est effectuée au niveau de l'unité Leksell Gamma Plan, validée par le neurochirurgien qui procède à la création d'un plan de traitement.

❖ Repérage de la lésion cible

Le repérage est effectué sur une interface combinant différents axes de coupes IRM MPR 3D injectées et non injectées, paramétrable selon la préférence du chirurgien. Les malformations caverneuses sont typiquement évidentes à l'imagerie.

❖ Prescription de la dose

La dose prescrite pour les malformations caverneuses n'était pas uniforme dans notre série, variant entre des extrêmes de 13 à 17 Gy à l'isodose 50%. La dosimétrie a été adaptée au volume lésionnel, et particulièrement, modulée selon la localisation anatomique des malformations caverneuses. Les localisations au niveau de zones éloquentes et régions cérébrales hautement radiosensibles imposent la prescription de doses minimales efficaces afin de limiter l'effet actinique des rayons gamma sur les structures cérébrales saines.

❖ Mise en place des tirs et correction

Le neurochirurgien place les tirs et a recours au Dynamic shaping afin d'optimiser le traitement, dans le but de réaliser une irradiation maximale des structures ciblées en épargnant le parenchyme cérébral adjacent sain. Les tirs sont délivrés à travers les 3 collimateurs de 4, 8 et 16mm permettant d'adapter la zone d'irradiation à la forme souvent irrégulière des malformations caverneuses. D'autres considérations peuvent être prises en compte par le chirurgien et imposer des modulations des tirs délivrés, dont l'inclusion délibérée du parenchyme hémisidérotyque immédiatement adjacent à la lésion. Gamma Plan™ estime la durée du traitement selon le débit de dose d'irradiation fourni par les sources. Plus les sources sont anciennes, plus le traitement est long.

❖ Vérification des coordonnées

La vérification des coordonnées se fait automatiquement et a pour but de prévenir toute collision au cours du traitement

❖ Exportation et impression du traitement

Le traitement est exporté dans l'unité de contrôle du Leksell Gamma Knife®, puis imprimé et validé par le neurochirurgien.

d) Application du traitement

L'appareil majoritairement utilisé pour le traitement des patients de notre série a été le Leksell Gamma Knife® PerfeXion™. Seuls deux patients de notre série, traités durant le dernier trimestre de l'année 2017, ont reçu un traitement délivré par le dispositif Gamma Knife Icon™, mis à jour en 2017.

La procédure est simple, indolore et ne nécessite pas l'intervention du neurochirurgien ou d'un technicien hormis un monitoring audiovisuel standard en dehors de la salle de traitement. Le patient est acheminé dans la salle de traitement et s'allonge sur le lit du Gamma Knife, où sa tête est fixée grâce au cadre stéréotaxique. Une fois le patient installé, les membres du staff médical peuvent quitter la salle et le traitement est enclenché. Le lit se déplace automatiquement dans le collimateur selon le plan prédéfini.

Le patient peut solliciter à n'importe quel moment l'attention du staff supervisant l'intervention. Il peut bénéficier de pauses et écouter une bande sonore pendant la durée du traitement. Une fois l'intervention finalisée, le patient est libéré du cadre stéréotaxique et demeure sous surveillance médicale au niveau de la structure hospitalière jusqu'au lendemain. En l'absence de complications, le patient peut quitter l'hôpital jusqu'à la date du contrôle.

e) Modalités de suivi post-radiochirurgie

Actuellement, il n'existe aucun moyen de déterminer avec certitude sur des indices radiologiques l'oblitération des malformations caverneuses par le traitement radiochirurgical. L'évaluation de la réussite de l'intervention et de la rémission des patients est fondée sur l'issue clinique au long terme.[53]

Ainsi, le patient doit bénéficier périodiquement de contrôles cliniques et radiologiques par résonnance magnétique semestriellement pendant les 2 premières années suivant l'intervention, puis annuellement afin d'évaluer les effets bénéfiques de la radiochirurgie aussi bien sur l'histoire naturelle que sur la structure des lésions. [175]

En dehors de ces examens ponctuels, le patient est encouragé à rapporter au neurochirurgien toute survenue de symptômes d'installation brutale. Il sera amené à réaliser une IRM dans le but d'objectiver une récurrence hémorragique. La ponctualité et compliance des patients aux contrôles cliniques et radiologiques est primordiale, étant donné que ce feedback est le seul outil à la disposition du médecin traitant pour l'évaluation du succès de la stratégie thérapeutique radiochirurgicale.

10-2- Indications à la radiochirurgie Gamma Knife

Il est indéniable que la résection chirurgicale constitue le traitement de choix des malformations caverneuses superficielles hémisphériques symptomatiques de par son efficacité, innocuité et excellente tolérance [179]. Certaines lésions asymptomatiques de faible risque peuvent, d'autre part, bénéficier d'une simple surveillance périodique.

Cependant, les indications chirurgicales pour les lésions en régions cérébrales profondes sont limitées. Les lésions doivent être affleurantes à la surface épendymaire ou piale, être accessibles à travers une voie d'abord épargnant les structures cérébrales saines et fonctionnelles, et doivent avoir une histoire de saignements itératifs associés à des déficits neurologiques progressifs et/ou causer un potentiel effet de masse. [134,180–182] Ces trois conditions sont indissociables et sine qua non.

Des méta-analyses de large échelle récentes, analysant des séries chirurgicales focalisées sur les malformations caverneuses cérébrales du tronc cérébral ou du thalamus et noyaux gris centraux, objectivent des taux de morbidité post-chirurgicale entre 10% et 14% et de mortalité entre 1,5% et 1,9% pour un taux de résection variant entre 89% et 91%. Le contrôle des récurrences hémorragiques n'est jamais complet de par la persistance de résidus lésionnels non résécables : près de 62% des lésionnectomies partielles se soldent par des récurrences hémorragiques de taux annuel allant de 0,5% à 2,0% avec une mortalité de 6%. [135,183]

Ainsi, bien que discutée dans l'optique d'une réduction des taux de récurrence hémorragique et de stabilisation de déficits neurologiques progressifs et handicapants, la résection chirurgicale prophylactique des cavernomes encéphaliques profonds pauci- ou asymptomatiques est rarement considérée. Le haut risque de complications neurologiques iatrogènes liées à l'abord chirurgical et la qualité du geste réalisé n'est pas toujours contrebalancé par les avantages de l'intervention, compromettant le rapport risque/bénéfice qui demeure la considération principale du clinicien dans l'instauration de toute stratégie thérapeutique.

Le débat se pose donc, devant l'histoire naturelle typiquement péjorative de ces lésions, quant aux démarches à adopter : une approche non interventionnelle de « wait and see » ou l'instauration d'un schéma thérapeutique par radiochirurgie. [176,184]

Bien qu'il n'existe actuellement pas de consensus autour du rôle individuel des modalités de prise en charge des malformations caverneuses cérébrales [174,185], il demeure important de noter que les approches envisageables sont complémentaires et diversifient l'arsenal à disposition du neurochirurgien malgré un relatif chevauchement des indications de chacune. [185]

La décision finale doit être discutée au cas par cas, en tenant non seulement compte des caractéristiques inhérentes aux malformations caverneuses mais aussi de l'âge et de la condition médicale du patient. La décision thérapeutique dépend également de l'expérience personnelle du praticien ainsi que des préférences de patients informés et pleinement conscients des enjeux encourus.

Une revue extensive de littérature nous permet d'extraire des critères d'indication unanimes au traitement radiochirurgical des malformations caverneuses, condensées par Niranjana et Lunsford dans leur publication de 2012 [175] portant sur les directives à considérer pour la prise en charge radiochirurgicale des malformations caverneuses cérébrales.

En gardant à l'esprit que la résection lésionnelle (élargie quelque fois au parenchyme cérébral gliotique adjacent) demeure l'approche thérapeutique de choix, la radiochirurgie serait essentiellement indiquée en cas d'impasse thérapeutique posée par la contre-indication stricte de la chirurgie conventionnelle.

Sont alors considérés comme candidats à la radiochirurgie[175]:

- ❖ Les patients porteurs de formes sporadiques des malformations caverneuses exprimées par une lésion unique et isolée. La radiochirurgie n'est pas recommandée dans les formes familiales, étant donné le risque accru de néogenèse lésionnelle radioinduite « de novo ».
- ❖ Les patients avec une histoire d'au moins deux hémorragies patentes (la majoration du risque hémorragique est particulièrement marquée pour ces patients, motivant l'instauration d'une stratégie thérapeutique)
- ❖ Les patients âgés et/ou porteurs de comorbidités médicales et de facteurs de risque contre-indiquant une intervention chirurgicale

- ❖ Les patients porteurs de malformations caverneuses dont la localisation expose à un risque de détérioration neurologique majeure directement lié aux modalités chirurgicales (voies d'abord n'épargnant pas les structures cérébrales saines, lésions situées en zones éloquentes hautement fonctionnelles)
- ❖ Les patients porteurs de malformations caverneuses estimées non candidates à une résection chirurgicale
- ❖ Les patients exprimant une préférence informée et éclairée pour l'instauration d'une prise en charge radiochirurgicale après exposition non biaisée par le neurochirurgien des options thérapeutiques envisageables

10-3- Prise en charge radiochirurgicale des malformations caverneuses : un argumentaire convaincant

Les effets de l'irradiation sur l'endothélium vasculaire pathologique des malformations artérioveineuses, comprenant une hyalinisation et un épaississement fibreux, sont bien documentés dans la littérature[186].

Ainsi, les premières applications de la radiochirurgie dans le cadre du traitement des MVAO sont fondées sur le même principe, et l'idée de répliquer ces altérations biologiques radio-induites au niveau de lésions initialement considérées comme des malformations artérioveineuses partiellement thrombosées. La majoration de cette thrombose oblitérante des vaisseaux lésionnels par des irradiations localisées de forte dose était un effet recherché, potentiellement curatif et stabilisant l'histoire naturelle de ces lésions. [173]

Malgré la détermination histopathologique ultérieure de la nature réelle des MVAO et de leurs qualités hémodynamiques compatibles pour la plupart avec des malformations caveuseuses [187], des études histopathologiques antérieures trouvent que les MVAO répondent à la radiochirurgie dans des délais similaires à ceux des MAV vraies, avec une réduction significative des taux hémorragiques près un délai post-thérapeutique de près de 2 ans. [41]

Des études portant sur la nature anatomopathologique de malformations caveuseuses cérébrales réséquées après traitement radiochirurgical objectivent des effets radio-induits similaires à ceux notés pour les MAV irradiées, : nécrose fibrinoïde, destruction endothéliale, hyalinisation, fibrose significative et formation de tissu cicatriciel. [188–190] La plupart des loges vasculaires étaient oblitérées, malgré la persistance de signes de néovascularisation similaire à ceux d'une MAV partiellement oblitérée. [190]

Il demeure important de mentionner que seules les lésions ayant continué à manifester des symptômes témoignant de leur oblitération incomplète ont bénéficié de résection et analyse pathologique. Il est vraisemblable que les lésions ayant entré un état de quiescence post-radiochirurgie manifesteraient des signes de réponse complète et d'oblitération totale. Autrement, les remaniements fibreux des parois vasculaires de ces lésions sous basse pression, dont le comportement hémorragique est étroitement lié à la fragilité structurale endothéliale, suffisent à stabiliser la lésion et prévenir les récives hémorragiques sans réalisation d'une oblitération complète des loges sanguines.

10-3-1- Effet de la radiochirurgie sur le risque hémorragique

L'objectif principal de la radiochirurgie dans le cadre de la prise en charge des malformations caverneuse est la réduction du risque de récurrence hémorragique de lésions ayant déjà saigné, et dont découlerait la prévention de détériorations neurologiques conséquentes d'étendue et sévérité variables selon le siège lésionnel et l'importance du saignement.

Partant de ce principe, la plupart des études portant sur l'application de la radiochirurgie au traitement des malformations caverneuses comparent les taux hémorragiques pré- et post-radiochirurgicaux après la période de latence de 2-3 ans nécessaire à l'établissement des effets bénéfiques radio-induits.[176]

La première publication d'une large série de cas ayant bénéficié d'une prise en charge thérapeutique utilisant des techniques modernes de radiochirurgie stéréotaxique date de 1995, publiée par le pionnier et partisan de la radiochirurgie Gamma Knife Douglas Kondziolka et ses collaborateurs. [41] Extensive et menée sur une période suffisamment longue pour garantir une appréciation correcte du bilan post-thérapeutique, l'étude rapporte une baisse significative des taux de récurrence hémorragique qui passent dès lors de 32% par patient/année avant l'intervention à 8,8% par patient/année durant les deux premières années suivant la radiochirurgie, et à 1,1% par patient/année après l'intervalle post-chirurgical de deux ans.

Les mises à jour ultérieures pour ce groupe, incluant plus de patients au recueil des données de suivi et tenant compte d'un plus long intervalle post-chirurgical, permettent l'évaluation de l'effet au très long terme de la radiochirurgie sur l'histoire naturelle des malformations caverneuses hémorragiques.

Les données mises à jour retrouvent des résultats en concordance avec les conclusions initiales, et rapportent une stabilisation générale des récives hémorragiques. [191]

Des séries contemporaines à celle sus-citée, focalisées sur la prise en charge radiochirurgicale de malformations caverneuses cérébrales de localisations profondes en zones éloquentes, ainsi que des études analysant une population mixte de cavernomes intracrâniens lobaires et profonds, rapportent des résultats similaires. La réduction des taux de récive hémorragique est significative et suit un modèle chronologique biphasé, majorée après le seuil de 2 ans après l'intervention radiochirurgicale. [46,176,192–195]

Notre série, caractérisée par une mixité des localisations lésionnelles et des modes de présentation, rapporte des résultats similaires à ceux de la littérature. Pour les malformations caverneuses déclarées par une hémorragie patente radiologique et clinique, la réduction du taux de récive est significative et suit le même modèle chronologique biphasé.

Tenant compte du consensus récent autour de la définition d'un épisode hémorragique [136], nous poussant à considérer les hémorragies radiologiquement patentes quel que soit leur mode de présentation, le taux hémorragique passe d'une valeur considérable pré-thérapeutique de 65% par patient/année à 1,74% par patient/année avant l'écoulement de la période de latence de 2 ans après l'intervention radiochirurgicale stéréotaxique Gamma Knife®, avec notion d'absence totale de récive hémorragique après l'écoulement de la période de latence, réalisant un taux de 0,00% .

	Taux de récurrence hémorragique calculé pour <i>Patient/année</i>	Taux de récurrence hémorragique calculé pour <i>Lésion/année</i>
Taux <u>Global</u>	1,78%	1,32%
Taux de récurrences hémorragiques survenues <u>avant le seuil de 24 mois</u> post- radiochirurgie	<u>1,78%</u>	<u>1,32%</u>
Taux de récurrences hémorragiques survenues <u>après le seuil de 24 mois</u> post-radiochirurgie	0,00%	0,00%
Taux <u>pré-thérapeutique</u> d'hémorragies cliniquement éloquentes en patient/année (<i>à partir du premier épisode hémorragique</i>): 47,8%	Taux pré-thérapeutique d'hémorragies radiologiquement identifiables en patient/année (<i>à partir du premier épisode hémorragique</i>): 65,2%	

Tableau 4: Tableau récapitulatif des taux hémorragiques pré et post-radiochirurgie

Nous rappellerons -par souci d'exactitude- la réduction de l'effectif des patients contrôlés : sur un échantillon initial de 23 patients, seuls 18 ont bénéficié d'un suivi clinique et radiologique régulier et ont été pris en compte pour l'évaluation des taux hémorragiques post-thérapeutiques.

Nous ne nions également pas l'existence d'un biais de sélection, dont découlerait le taux hémorragique pré-thérapeutique important. La notion même de « biais de sélection » serait toutefois discutable, étant donné la corrélation étroite entre l'indication radiochirurgicale et la présélection rigoureuse des candidats : seul un patient porteur de lésion(s) manifestement éloquentes, en zone profondes et éminemment fonctionnelles, et ayant déjà présenté un épisode hémorragique est éligible à une prise en charge radiochirurgicale.

Ainsi, bien qu'académiquement pertinente pour l'évaluation objective de résultats obtenus par différentes modalités thérapeutiques, il est indéniable que la sélectivité minutieuse est inhérente à toute stratégie thérapeutique radiochirurgicale est reste étroitement liée à la considération par le neurochirurgien de la conduite à tenir optimale pour le patient.

Biais de sélection ou bonne pratique clinique, le débat est toujours d'actualité.
[51]

Il demeure aussi important de mentionner que plus de 55% des séries de cas focalisées sur l'évaluation de l'effet de la radiochirurgie sur l'histoire naturelle des malformations caverneuses cérébrales manquent de précision sur les critères considérés comme indicateurs d'hémorragie lésionnelle patente. Le manque de distinction entre cavernomes hémisphériques superficiels et profonds [47,191,196–198] ainsi que le manque de précision sur la nature inaugurale ou itérative des hémorragies cavernomateuses [47] considérées complique la tâche d'avantage.

Sur la base de strictes définitions, le taux de récurrence hémorragique pré-thérapeutique passe de 30,5% à 39,5% et le taux de récurrence post-radiochirurgicale pendant les deux premières années passe de 3,3 à 15% et de 0% à 2,4% après deux ans pour des lésions profondes ayant saigné plusieurs fois avant l'indication d'une stratégie thérapeutique. [48,176,192,195] Une seule étude publiée par Nagy et al. en 2010 [176] analyse spécifiquement la réponse de malformations caverneuses cérébrales de localisation profondes à la radiochirurgie ayant saigné une fois ou n'ayant jamais saigné, et rapporte que une stabilisation du taux hémorragique pré-thérapeutique de 2,2% à 1,3% après une période de latence post-radiochirurgicale de 2 ans durant laquelle le risque hémorragique était majoré, réalisant un taux de 5,1%.

Ces conclusions reflètent selon l'auteur la nature hautement agressive des lésions traitées avant la récurrence de l'hémorragie inaugurale, ce qui expliquerait la réponse différée à la radiochirurgie.

Study	Patients/lesions (N)	Deep (n)	Superficial (n)	Pre-TRT 1 st bleed (/y)	Pre-TRT rebleed (/y)	Post-TRT bleed until 2 y (/y)	Post-TRT bleed after 2 y (/y)	Permanent ARE (%)	Post-TRT bleed related morbidity (%)	Mortality related to treated CCM (%)	Treatment years
Kida & Hasegawa, 2004 ^{61†}	152	87	65	N/A	31.8 ^a	8 ^b	<5	N/A	N/A	2	1991–2001
Liu et al, 2005 ^{62†}	125	63	49	N/A	29.2	10.3	3.3	3.2	9.6	0	1993–2002
Kida, 2009 ^{56†}	84	84	0	N/A	N/A	7.1	1.8	N/A	N/A	2.4	N/A
Wang et al, 2010 ⁶⁴	96	13	83	N/A	N/A	4.2	<2.1	5.2	N/A	0	1995–2005
Lunsford et al, 2010 ^{55††}	103	93	10	N/A	32.5	10.8	1.06	1	N/A	1	1988–2005
Monaco et al, 2010 ^{70††}	68	68	0	N/A	32.38	8.2	1.37	1.5	N/A	2.9	1988–2005
Nagy et al, 2010 ³⁸	113/118	118	0	2.2 ^c 2.9	30.5	5.1 15	1.3 2.4	7.3	7.3	0	1995–2008
Lee et al, 2012 ^{57†}	49/50	50	0	N/A	31.3	3.3	1.74	4.1	N/A	0	1993–2010
Jay et al, 2012 ⁷⁵	16	16	0	N/A	N/A	3.72	3.59	0	0	6.25	1998–2009
Park & Hwang, 2013 ⁵⁸	20	20	0	N/A	39.5	8.2	0	5	0	0	2005–2010
Liscák et al, 2013 ⁶⁷	112	50	62	N/A	N/A	3.2	0.5	0.9	3.6	2.7	1992–2000
Frischer et al, 2013 ⁵⁹	38	38	0	N/A	7.2	2.63	0.6	7.9	N/A	N/A	1987–2011
Fedorcsák et al, 2014 ⁴¹	45/51	14	37	2 ^d 0.3	21.7 0	7.1 0	0 0	7 0	7 0	0 0	2008–2012
Notre série	23/29	16	13	N/A	65	1,78	0,00	0	0	0	2008–2017

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des résultats de plusieurs séries portant sur la prise en charge par radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife® des malformations cavernueuses cérébrales [53]

10-3-2- Effet de la radiochirurgie sur l'épileptogénicité des malformations caverneuses cérébrales

L'approche thérapeutique de choix pour les malformations caverneuses cérébrales hémisphériques causant une épilepsie réfractaire demeure la chirurgie conventionnelle [116,126,167,171,172] par résection de la lésion organique, élargie au parenchyme gliotique hémosidérotique immédiatement adjacent à la malformation caverneuse au vu des effets épileptogènes documentés des dépôts ferreux [108,109,113] sur les structures corticales.

Cependant, l'efficacité et innocuité générales de l'approche chirurgicale sont limitées par la localisation lésionnelle en zone éloquente, imposant la réduction de l'étendue du geste et limitant donc les bénéfices qui ne justifieraient plus l'indication interventionnelle. Ces considérations ajoutées à une possible réticence du patient motivent la considération d'autres modalités thérapeutiques.

Depuis son avènement, la radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife® a acquis un intérêt croissant en neurochirurgie fonctionnelle, et notamment pour la chirurgie de l'épilepsie. La littérature suggère des résultats favorables du traitement des épilepsies des caractères et étiologies variables, sous réserve de délimitation minutieuse des cibles thérapeutiques et de planification dosimétrique et balistique suivant des directives strictes.

L'innocuité et l'efficacité de la GKRS à long terme dans les épilepsies temporo-mésiales pures sont comparables à la celles de la résection chirurgicale, tout comme elles sont tout aussi bien comparables à l'efficacité de la microchirurgie pour la résection des petits hamartomes hypothalamiques avec l'avantage d'une réduction plus significative des risques iatrogènes. [199]

Ainsi, la radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife® se présente comme alternative thérapeutique des choix des malformations caverneuses cérébrales contre-indiquées à la résection chirurgicale.

Une étude rétrospective multicentrique démontre que pour 53% des patients souffrant d'épilepsie réfractaire de longue histoire évolutive, la disparition des crises (Engel classes IA et IB) a été achevée en moyenne 4 mois après l'intervention radiochirurgicale Gamma Knife®. Près de 20% des patients ont manifesté une amélioration significative (Engel classe II) et une proportion minoritaire de 26% n'a pas achevé un contrôle satisfaisant des crises (Engel classe III et IV) [200].

Des études récentes rapportent des résultats similaires : l'abolition des crises a été obtenue chez 39 à 54% de l'échantillon de patients, et 14% à 20,5% des sujets ont pu achever un contrôle satisfaisant de la comitialité. [197,198] Une méta-analyse réalisée en 2009 par Pham et al. [201] objective des issues post-radiochirurgicales concordantes, estimant que l'abolition des crises était obtenue pour près de 31% des patients, et qu'une proportion de 35% ont significativement amélioré leur comitialité.

Ces résultats semblent à première vue moins fructueux que ceux achevés par la chirurgie conventionnelle, cette dernière permettant l'obtention d'une réponse de classe I de la classification d'Engel chez 69% des patients opérés. [123] Cependant, en considérant la durée d'évolution de l'épilepsie pré-thérapeutique, la radiochirurgie Gamma Knife semble être aussi efficace que la résection chirurgicale si elle est indiquée rapidement après l'installation de comitialité. Près de 90% des patients sont améliorés par un traitement radiochirurgical instauré après une brève histoire médicale d'épilepsie (inférieure ou égale à 3ans) contre 38,5% de patients avec une longue période d'évolution [198].

Les taux de réussite pour un échantillon ayant bénéficié de résection chirurgicale, suivant les mêmes critères de comparaison, est de 81% pour une épilepsie installée depuis moins d'un an et de 70% pour les sujets ayant une longue histoire de comitialité.[123]

Les résultats de notre série quant au contrôle de l'épilepsie sont globalement positif, près de 93% des patients ayant achevé une amélioration significative voire une abolition totale des crises. Nous précisons notamment le succès du traitement radiochirurgical chez un de nos sujets porteur d'une malformation caverneuse basi-frontale droite et rapportant une histoire d'épilepsie frontale de plus de 20 ans manifestée par des crises tonico-cloniques généralisées, réfractaire malgré une bithérapie anti-convulsivante à doses maximales.

Nous avons pu obtenir une réponse classe Engel II, et la patiente était libre de crises après un intervalle post-radiochirurgical d'un an avec adjonction d'une monothérapie anti-convulsivante à petites doses efficaces.

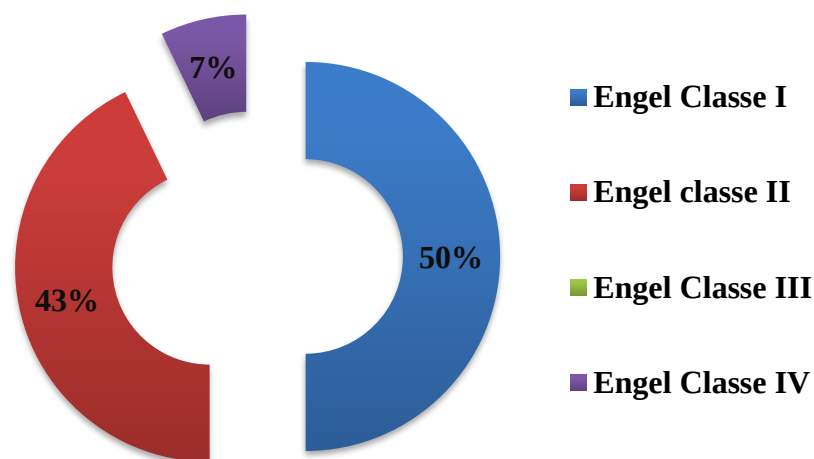


Figure 22: Evolution des patients ayant initialement présenté une épilepsie selon la classification d'Engel dans notre série

10-4- Dissensions autour de l'intérêt de la radiochirurgie dans le traitement des malformations caverneuses : une controverse infondée

Le rôle de la radiochirurgie dans le traitement des malformations caverneuses cérébrales est largement reconnu et documenté dans la littérature par des centres d'excellence rapportant des résultats positifs quant à la réduction significatives des taux de récurrence hémorragique, la prévention de détériorations neurologiques et le contrôle voire l'abolition des épilepsies réfractaires.

La technologie Leksell Gamma Knife®, notamment, tient une place indétrônable de par son ultraprécision stéréotaxique ainsi sa capacité à la modulation et l'optimisation de différents paramètres intrinsèques au geste radiochirurgical.

A ce jour, plus d'un million de patients à travers le monde ont été traités par radiochirurgie Gamma Knife®, avec une moyenne annuelle exponentiellement croissante de plus de 70 000 patients et plus de 2800 publications. [202]

Secondes aux MAVs, les malformations caverneuses cérébrales constituent la deuxième plus importante pathologie vasculaire cérébrale traitée par radiochirurgie Gamma Knife, totalisant entre 1968 et 2016 près de 13 000 traitements. [202]

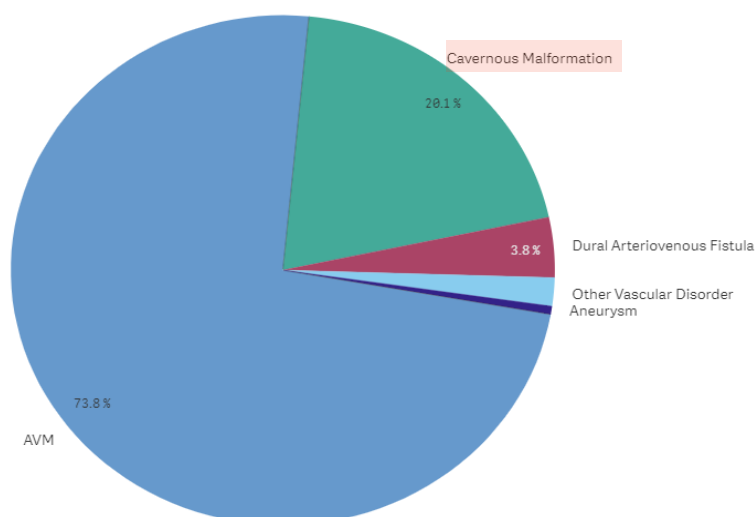


Figure 59 : Pathologies vasculaires cérébrales indiquées pour la radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife® [202]

Tableau 12 : Pathologies vasculaires cérébrales indiquées pour la radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife® : effectif traité entre 1968 et 2016 [202]

Vascular Disorders	
Indication	Treatments
Totals	117,992
AVM	97,237
Cavernous Malformation	12,877
Other Vascular Disorder	6,290
Dural Arteriovenous Fistula	1,128
Aneurysm	460

Néanmoins, la radiochirurgie des malformations caverneuses cérébrales est remise en question par certains physiciens, considérant la technique comme inefficace et exposant à des complications ne permettant pas l'indication au risque de compromettre le pronostic fonctionnel voire vital des patients.

Contrairement aux malformations artérioveineuses, il n'existe actuellement pas d'examens ni de critères radiologiques permettant de certifier la rémission complète des malformations caverneuses cérébrales après traitement radiochirurgical, perpétuant le scepticisme autour du bénéfice réel de la radiochirurgie. Les cavernomes sont effectivement occultes à l'angiographie, et bien que l'IRM soit performante et spécifique pour le diagnostic de certitude, elle ne permet pas d'objectiver des altérations spécifiques de l'ultrastructure vasculaire des lésions.

Bien que seule une proportion limitée des malformations caverneuses augmente de volume après radiochirurgie [47,169,203] et la que croissance volumétrique soit une qualité typiquement associée au potentiel évolutif (possiblement pathologique) des lésions non traitées[25,204], les caractéristiques sémiologiques à l'IRM des malformations caverneuses post-radiochirurgie sont hétéroclites. Près de la moitié des lésions diminuent certes de volume [191,195], et une plus importante proportion réalise un aspect type III et IV de la classification de Zabramski caractéristique de lésions quiescentes.

Mais ces altérations pourraient être tout aussi bien attribuées à la résorption d'hématomes intralésionnels, et non à une réduction du volume sanguin séquestré au sein des loges caverneuses (et donc, à la réduction de leur potentiel hémorragique). Il est donc impossible, sur la base de critères radiologiques, de déterminer si la lésion n'est plus exposée à un risque de récurrence.

Bien que la littérature disponible autour du traitement radiochirurgical des malformations caverneuses cérébrales démontre une réduction globale du taux de récurrence hémorragique, après une période de latence post-thérapeutique de deux ans, de lésions itérativement hémorragiques, les résultats de certaines études divergent de ce bilan quasi-unanime. La majoration ponctuelle a été rapportée [47,176,205], ainsi que la réduction du risque hémorragique après une période de latence excédant les deux années usuelles. [188]

Nous avons précédemment mentionné dans la section relative aux présentations cliniques la difficulté manifeste de la définition d'une hémorragie patente, aussi bien sur le plan clinique que radiologique. Le manque de critères uniformisés est particulièrement ressenti lors de la recherche d'éventuels événements hémorragiques précédant le diagnostic initial, et pourrait expliquer les divergences rapportées par certaines séries radiochirurgicales.

D'éventuels biais de sélection des patients candidats au traitement radiochirurgical ainsi que des protocoles thérapeutiques non-conventionnels peuvent également expliquer des résultats ne concordant pas avec ceux d'une écrasante majorité.

Des considérations importantes pour l'interprétation des résultats de la radiochirurgie des cavernomes intracrâniens seraient la connaissance approfondie de leur histoire naturelle, afin de distinguer entre une hémorragie inaugurale et itérative, ainsi que la prise en considération de la localisation, étant donné que les malformations caverneuses lobaires ont des taux de survenue et de récurrence hémorragique significativement moins importants que les cavernomes en zones profondes et éloquentes.

Après analyse d'études focalisées préférentiellement [191] ou exclusivement [48,176,192,195] sur les résultats du traitement radiochirurgical de lésions profondes ou en zones éloquentes ayant déjà saigné au moins deux fois (donc agressives), nous retrouvons une baisse drastique du taux annuel de récurrence hémorragique de 30,5-32,5% à 0-2,4% après un temps de latence post-thérapeutique de deux années. La revue de séries de cas restreinte au traitement radiochirurgical de cavernomes n'ayant pas saigné plus d'une fois retrouve une majoration du taux de récurrence hémorragique au cours de la période de latence de 2 ans suivant l'intervention, ce dernier étant typiquement plus important que le taux hémorragique pré-thérapeutique. [176] Ce taux, bien que majoré durant la période de latence, demeure cependant nettement inférieur au risque hémorragique encouru par les lésions non-traitées dans une population (mixte de cavernomes agressifs et de nature bénigne) comparable à celle ayant bénéficié de radiochirurgie. Une fois la période de la latence écoulée, le taux hémorragique baisse significativement, aussi bien pour la population traitée que pour les lésions non traitées. Coïncidence ou non, les avis divergent.

Le débat récent autour de l'effet bénéfique de la radiochirurgie des malformations caverneuses cérébrales est centré sur ce parallélisme entre la réduction biphasée du risque hémorragique post-radiochirurgie et l'histoire naturelle des malformations caverneuses non-traitées, pour lesquelles de nombreuses études observationnelles ont noté un regroupement chronologique des épisodes hémorragiques « temporal clustering » durant les deux ans consécutifs au saignement inaugural. [50,134,206]

La critique est cependant contrée par des observations en faveur de la persistance d'un taux hémorragique important après l'écoulement de la période de 2 ans[44], nettement plus significatif pour des lésions agressives ayant déclaré plusieurs épisodes hémorragiques pré-thérapeutiques. [44,176]

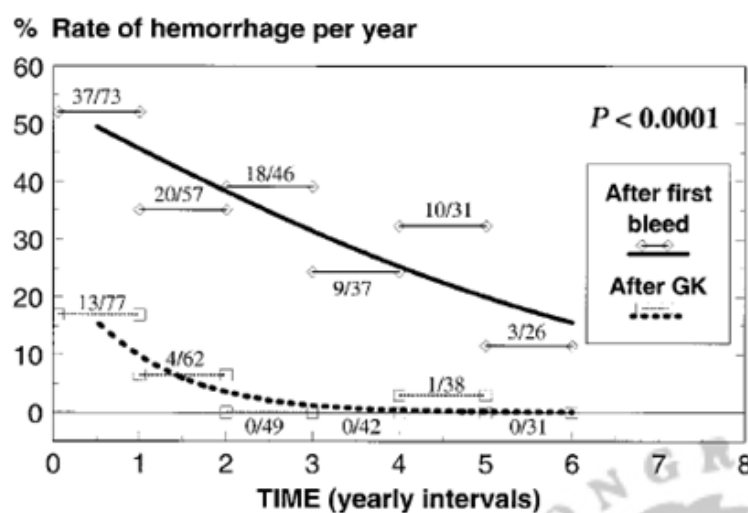


Figure 60 : Courbes montrant la dégression des taux hémorragiques en fonction du temps, pour des lésions non traitées après l'épisode hémorragique inaugural (ligne pleine) et des lésions ayant bénéficié de radiochirurgie Gamma Knife (courbe en pointillés) Hasegawa et al. , 2002 [44]

On note effectivement une réduction du taux hémorragique pour les deux groupes. Cependant, le taux de récurrence reste important (autour de 20%) pour les lésions non traitées après 6 ans d'évolution.

Le taux hémorragique pour les lésions traitées par radiochirurgie est significativement amoindri après 2 ans, et quasiment nul après le seuil des 3 ans

La réduction post-radiochirurgie des taux hémorragiques en deux temps concorde également avec le timing de l'instauration des altérations histopathologiques radio-induites, contrecarrant le raisonnement des détracteurs à la radiochirurgie et alimentant le débat.

Du point de vue de l'histoire naturelle, l'argumentaire des partisans de la radiochirurgie aussi bien que celui des opposant reste spéculatif. Bien que la technique ait fait ses preuves, les conclusions tirées quant à son efficacité manquent de pertinence objective, au vu du manque de rigueur scientifique des démarches expérimentales appliquées aux études. Seule l'inclusion d'un groupe témoin non traité aux séries de cas radiochirurgicales, ainsi que la randomisation de la sélection des patients, seraient en mesure de remplir les conditions nécessaires à un protocole scientifique expérimental incontestable et de mettre fin au débat.

Mais encore une fois, le dilemme se pose : est-il acceptable de favoriser la rigueur scientifique expérimentale, alors que les conditions d'éligibilité au traitement radiochirurgical ainsi que des considérations éthiques s'y opposent ? Démarche expérimentale pertinente, ou bonne pratique médicale ?

Les premières études portant sur la radiochirurgie des malformations caverneuses, souvent citées par les détracteurs, rapportent des taux de survenue importants de complications radio-induites. Ces études datent cependant d'une ère dont les protocoles appliqués au cours des traitement étaient rudimentaires, imprécis et sans le recul apporté par les percées technologiques et l'avènement et développement de l'imagerie moderne.

La délimitation des cibles thérapeutiques se faisait sur un médium tomодensitométrique ou sur des imageries par résonnance magnétique de mauvaise résolution, et les stratégies thérapeutiques faisaient appel à des protocoles à haute dose d'irradiation, comparables aux doses appliquées aux malformations artérioveineuses [41,173,188,193,197,205]. Ces études représentent clairement la phase expérimentale d'un processus d'apprentissage collectif d'une nouvelle technique peu documentée, et ont été l'objet d'un perfectionnement encore recherché à ce jour .

Les protocoles thérapeutiques modernes utilisant les rayons gamma préconisent une dose prescrite nettement inférieure à 20 Gy à l'isodose périphérique de 50% (typiquement 12-15 Gy), une planification pré-thérapeutique minutieuse sur le médium d'acquisitions par IRM de haute résolution avec injection de produit de contraste, et à distance de l'épisode hémorragique le plus récent.

Sont typiquement candidates les lésions type II ou III de la classification de Zabramski (voir tableau 10), au moins trois mois après l'épisode hémorragique. La lésion est strictement circonscrite à l'intérieur du halo périphérique d'hemosidérine, entité considérée radiosensibilisante [207], et toute AVD associée est respectée et contournée devant le risque accru de complications associé à son irradiation. [208]

Les études récentes, menées avec adhésion infaillible à ce protocole, rapportent un succès thérapeutique marqué selon l'indication, de très faibles taux de complications radio-induites ainsi que des taux minimes de morbidités permanentes et mortalité liées aux lésions traitées et au geste radiochirurgical. Ces conclusions donnent toute sa légitimité à l'approche radiochirurgicale pour le traitement des malformations caverneuses cérébrales.[209]

CONCLUSION

La radiochirurgie stéréotaxique pour le traitement des malformations caveuseuses cérébrales est l'un des volets les plus vibrants de cette technique moderne, de plus en plus acceptée et adoptée au cours des deux dernières décennies. L'approbation croissante de cette approche est due non seulement au développement continu de techniques d'imagerie de plus en plus performantes, à l'évolution et optimisation de l'arsenal et techniques radiochirurgicales, mais aussi à la meilleure connaissance de l'histoire naturelle des malformations caveuseuses, et ce malgré leurs caractéristiques aussi hétéroclites qu'imprévisibles.

La radiochirurgie pour les cavernomes intracrâniens est passée d'une alternative expérimentale à une modalité thérapeutique avantageuse, particulièrement pour le traitement de lésions profondes aussi tôt que possible après la présentation inaugurale afin de limiter l'installation et progression de déficits neurologiques. Elle tient une place de plus en plus prépondérante dans l'éventail thérapeutique à la disposition du clinicien, et est également considérée comme éventuel complément d'une prise en charge chirurgicale conventionnelle ou d'une approche conservatrice « wait and see ».

Il demeure indéniable que la radiochirurgie stéréotaxique des malformations caveuseuses intracrâniennes est sujette à controverse, au vu du manque flagrant de preuves sûres de rémission post-thérapeutique. Mais l'expérience collective de plus en plus vaste d'équipes neurochirurgicales expérimentées rapporte des résultats significativement positifs en termes de protection contre les récides hémorragiques et de résolution d'épilepsies réfractaires. De très faibles risques de morbi-mortalité radio-induites lui sont associées. Le succès de la stratégie radiochirurgicale est indéniable et comparable à celui d'une résection chirurgicale, sous réserve d'adhésion infaillible à des critères de sélection des patients éligibles et de protocoles thérapeutiques aussi stricts qu'exhaustifs.

ANNEXES

Classification d'Engel

Afin de classer les issues post-thérapeutiques de la chirurgie de l'épilepsie, Jerome Engel a proposé une classification par paliers ou classes, « *Engel Epilepsy Surgery Outcome Scale* », qui a dès lors pris sa place comme standard de facto pour l'évaluation des résultats post-thérapeutiques dans les publications médicales académiques.

- **Classe I** : Patient libres de crises convulsives handicapantes
- **Classe II** : Crises convulsives handicapantes rares (patient presque libre de crises)
- **Classe III** : Amélioration significative de la comitialité
- **Classe IV** : Aucune amélioration

RESUMES

RESUME

Titre: Prise en charge radiochirurgicale des cavernomes intracrâniens

Auteur: SBIHI Mouna

Mots clés: Cavernomes intracrâniens, Malformations caverneuses cérébrales, Radiochirurgie, Leksell Gamma Knife, Hémorragie intracrânienne

Les cavernomes sont des malformations vasculaires bénignes formées de loges à paroi fragile où le sang circule à bas débit et basse pression. Ce sont des lésions dynamiques dont le pronostic évolutif et indications thérapeutiques dépendent de leur localisation et d'épisodes hémorragiques itératifs. L'IRM est un outil de diagnostic très sensible et spécifique.

Notre étude concerne 23 patients sur une période de 10 ans ayant bénéficié de radiochirurgie Gamma Knife pour leurs malformations caverneuses, et a pour but d'objectiver les aspects cliniques, radiologiques, thérapeutiques et de démontrer par un suivi post-opératoire l'effet bénéfique de la radiochirurgie sur le potentiel hémorragique et épileptogène des lésions.

Pour une population de 41,9 ans d'âge moyen avec une légère prédominance féminine, la présentation clinique la plus fréquente a été un tableau d'hémorragie intracrânienne, suivie par l'épilepsie et les déficits neurologiques focaux. Une tranche minoritaire a présenté des céphalées. Les localisations supratentorielles étaient majoritaires, avec 31% des lésions retrouvées au niveau frontal. Le tronc cérébral représente exclusivement la localisation infratentorielle. 13% des sujets ont présenté des lésions multiples.

29 lésions pour 23 patients ont été traitées par radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife. Le volume irradié moyen était d'environ 2,25 cm³ (0,3-22) et les lésions ont reçu en moyenne 14,93 Gy à l'isodose périphérique de 50% (13-18).

Le suivi, porté sur une durée moyenne de 37 mois, trouve une amélioration globale des présentations cliniques initiales des patients dont seuls 18 ont pu être contrôlés. 78% se sont améliorés, 16,6% ne rapportent pas de changements notables et un seul patient à ressaigné à 12 mois. Le volume post-radiochirurgical moyen s'élève à 1,1 cm³, et aucune complication radio-induite ni mortalité post-opératoire n'a été notée.

ABSTRACT

Title: Radiosurgical management of intracranial cavernous malformations

Author: SBIHI Mouna

Keywords: Cerebral cavernous malformations, Cavernoma, Radiosurgery, Leksell Gamma Knife, Intracranial hemorrhage

Cavernomas are benign vascular malformations consisting of thin-walled vascular channels with significant slowing of intralesional blood flow. Due to their dynamic nature, lesion location and the recurrence of hemorrhage are deciding factors in the prediction of prognosis severity and therapeutic decision. MRI is a very sensitive and specific diagnostic tool.

Centering around a radiosurgical strategy for the management of cavernous malformations, our study retrospectively analyses the clinical and radiological characteristics as well as the therapeutic modalities and follow-up data of 23 patients over the span of 10 years, assessing the impact of radiosurgery on hemorrhage rates and lesion behavior.

Our patient sample had a slight feminine predominance, with a mean age of 41,9 years. Most patients presented with hemorrhage, the second most frequent presentation being epilepsy followed by focal neurological deficits. 2 patients reported intractable headaches. Supratentorial lesions were most common with 31% found in within the frontal lobe, and the brainstem was the sole infratentorial location. Multiple lesions were found in a patient proportion of 13%.

29 cavernous malformations for 23 patients underwent stereotactical Gamma Knife radiosurgery. The mean lesion volume amounted to $2,25 \text{ cm}^3$ (0,3-22), with a mean 14,93Gy prescribed isodose of 50% (13-18).

Clinical improvement was the most reported outcome over a mean follow-up of 37 months, with only 18 patients out of the initial sample available for checks. 78% patients improved their initial presentation, 16,6% showed no significant change and one patient had a subsequent hemorrhage at a 12 month interval.

The mean post-radiosurgery lesion volume was $1,1 \text{ cm}^3$, with no occurrence of adverse radiation effects and patient mortality.

ملخص

العنوان: التكفل بالتشوهات الكهفية داخل الجمجمة عن طريق الجراحة بالأشعة

المؤلف: الصبيحي منى

الكلمات الأساسية: التشوهات الكهفية الدماغية ، الكافيرنومات ، الجراحة الشعاعية ، لكسيل غاما نايف ، نزيف داخل الجمجمة

الكافرنومات هي تشوهات وعائية حميدة تتكون من قنوات وعائية رقيقة الجدران مع تباطؤ كبير في تدفق الدم داخل الآفة. بسبب طبيعتها الديناميكية ، موقع الإصابة وتكرار النزيف هما العاملان الحاسمان في التنبؤ بخطورة التشخيص والقرار العلاجي. يشكل التصوير بالرنين المغناطيسي إحدى الأدوات التشخيصية ذات حساسية و نوعية متفوقة.

تتمحور دراستنا حول إستراتيجية الجراحة الإشعاعية للتكفل بالتشوهات الكهفية . هذه الدراسة تبين الخصائص السريرية والإشعاعية بالإضافة إلى الطرق العلاجية وبيانات المتابعة لـ 23 مريضاً على مدى 10 سنوات ، وتقيم آثار الجراحة الإشعاعية على معدلات النزيف وسلوك الآفة.

بيّنت عينة مرضانا هيمنة أنثوية طفيفة ، بمتوسط عمر يبلغ 41,9 سنة. معظم المرضى تعرضوا لنزيف ، وكان العرض الثاني الأكثر شيوعاً هو الصرع يليه العجز العصبي المركزي. بلغ مريضان بصداع مستعص. كانت الآفات فوق الخيمية أكثر شيوعاً مع 31 ٪ وجدت في داخل الفص الجبهي ، وكان جذع الدماغ الموقع الوحيد المصاب تحت خيمة المخيخ. تم العثور على آفات متعددة في نسبة 13 ٪ من المرضى.

29 تشوهات كهفية خضعت لجراحة غاما نايف بالتوضيع الفراغي. بلغ متوسط حجم الآفة 2,25 سم³ (22-0,2) ، مع متوسط إيزودوز 50 ٪ يبلغ 14,93 Gy (13-18).

وكان التحسن السريري أكثر النتائج المبلغ عنها خلال متابعة مدتها 37 شهراً في المتوسط ، مع توفر 18 مريضاً فقط للفحص التتبعي. تحسّنت الأعراض الأصلية عند 78 ٪ من المرضى الذين تمت مراقبتهم. لم يلاحظ أي تغيير عند 16.6 ٪ من المرضى ، وعانى مريض واحد من نزيف لاحق في فترة 12 شهراً.

أخيراً كان متوسط حجم الآفة بعد الجراحة الإشعاعية هو 1,1 سم³ ، مع عدم وجود آثار إشعاعية سلبية و عدم وجود أية حالة وفاة.

REFERENCES

1. Giombini S, Morello G. Cavernous angiomas of the brain. *Acta neurochir.* 1 mars 1978;40(1-2):61-82.
2. Moriarity null, Wetzel null, Clatterbuck null, Javedan null, Sheppard null, Hoenig-Rigamonti null, et al. The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients. *Neurosurgery.* juin 1999;44(6):1166-71; discussion 1172-1173.
3. Wong JH, Awad IA, Kim JH. Ultrastructural Pathological Features of Cerebrovascular Malformations: A Preliminary Report. *Neurosurgery.* 1 juin 2000;46(6):1454-9.
4. Mosnier J-F, Brunon J, Nuti C. Anatomie pathologique des cavernomes du système nerveux central. *Neurochirurgie.* juin 2007;53(2-3):131-5.
5. Gonzalez LF, Lekovic GP, Eschbacher J, Coons S, Porter RW, Spetzler RF. Are cavernous sinus hemangiomas and cavernous malformations different entities? *Neurosurgical focus.* 2006;21(1):1-5.
6. Heros RC, Morcos JJ. Cerebrovascular surgery: past, present, and future. *Neurosurgery.* nov 2000;47(5):1007-33.
7. Virchow R (1863). Die krankhaften Geschwülste: dressig Vorlesungen gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin, August Hirschwald, Berlin.
8. McCormick WF, Nofzinger JD. "Cryptic" Vascular Malformations of the Central Nervous System. *Journal of Neurosurgery.* 1 mai 1966;24(5):865-75.
9. Wakai S, Ueda Y, Inoh S, Nagai M. Angiographically occult angiomas: a report of thirteen cases with analysis of the cases documented in the literature. *Neurosurgery.* oct 1985;17(4):549-56.
10. Zabramski JM, Henn JS, Coons S. Pathology of cerebral vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am.* juill 1999;10(3):395-410.
11. Ellis JA, Barrow DL. Chapter 27 - Supratentorial cavernous malformations. In: Spetzler RF, Moon K, Almefty RO, éditeurs. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 31 mars 2018]. p. 283-9. (Arteriovenous and Cavernous Malformations; vol. 143). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444636409000278>
12. Voigt K, Yaşargil M. Cerebral Cavernous Haemangiomas or Cavernomas. *min - Minimally Invasive Neurosurgery.* mars 1976;19(02):59-68.
13. Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T. Natural history of intracranial cavernous malformations. *Journal of neurosurgery.* 1995;83(1):56-59.
14. Rigamonti D, Spetzler RF, Drayer BP, Bojanowski WM, Hodak J, Rigamonti KH, et al. Appearance of venous malformations on magnetic resonance imaging. *Journal of Neurosurgery.* 1 oct 1988;69(4):535-9.

15. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(5):709–714.
16. Baker LL, Dillon WP, Hieshima GB, Dowd CF, Frieden IJ. Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck: MR characterization. *AJNR Am J Neuroradiol*. avr 1993;14(2):307- 14.
17. Campbell PG, Jabbour P, Yadla S, Awad IA. Emerging clinical imaging techniques for cerebral cavernous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus*. sept 2010;29(3):E6.
18. Del Curling Jr O, Kelly Jr DL, Elster AD, Craven TE. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(5):702–708.
19. Kim J. Introduction to cerebral cavernous malformation: a brief review. *BMB Reports*. 31 mai 2016;49(5):255- 62.
20. Salman RA-S, Hall JM, Horne MA, Moultrie F, Josephson CB, Bhattacharya JJ, et al. Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: a prospective, population-based cohort study. *The Lancet Neurology*. mars 2012;11(3):217- 24.
21. Hayman LA, Evans RA, Ferrell RE, Fahr LM, Ostrow P, Riccardi VM. Familial cavernous angiomas: Natural history and genetic study over a 5-year period. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 1982;11(2):147–160.
22. Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J, Spetzler RF, Rich SS, Orr HT, et al. A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum Mol Genet*. mars 1995;4(3):453- 8.
23. Labauge P, Denier C, Bergametti F, Tournier-Lasserre E. Genetics of cavernous angiomas. *The Lancet Neurology*. mars 2007;6(3):237- 44.
24. Akers AL, Johnson E, Steinberg GK, Zabramski JM, Marchuk DA. Biallelic somatic and germline mutations in cerebral cavernous malformations (CCMs): evidence for a two-hit mechanism of CCM pathogenesis. *Human Molecular Genetics*. 1 mars 2009;18(5):919- 30.
25. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *Journal of neurosurgery*. 1994;80(3):422–432.
26. Labauge P, Brunereau L. *Formes familiales de cavernomes cérébraux*. 2001;
27. Cha YJ, Nahm JH, Ko JE, Shin HJ, Chang J-H, Cho NH, et al. Pathological Evaluation of Radiation-Induced Vascular Lesions of the Brain: Distinct from De Novo Cavernous Hemangioma. *Yonsei Med J*. 1 nov 2015;56(6):1714- 20.
28. Cutsforth-Gregory JK, Lanzino G, Link MJ, Brown RD, Flemming KD. Characterization of radiation-induced cavernous malformations and comparison with a nonradiation cavernous malformation cohort. *Journal of Neurosurgery*. mai 2015;122(5):1214- 22.

29. Nimjee SM, Powers CJ, Bulsara KR. Review of the literature on de novo formation of cavernous malformations of the central nervous system after radiation therapy. *Neurosurg Focus*. 15 juill 2006;21(1):e4.
30. Kashiwagi S, van Loveren HR, Tew JM, Wiot JG, Weil SM, Lukin RA. Diagnosis and treatment of vascular brain-stem malformations. *Journal of Neurosurgery*. 1 janv 1990;72(1):27- 34.
31. Labauge P, Brunereau L, Levy C, Laberge S, Houtteville JP. The natural history of familial cerebral cavernomas: a retrospective MRI study of 40 patients. *Neuroradiology*. 2000;42(5):327–332.
32. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JRW. The natural history of cerebral cavernous malformations. *Journal of Neurosurgery*. nov 1995;83(5):820- 4.
33. Spetzler RF, Moon K, Almefty RO, éditeurs. Arteriovenous and cavernous malformations. Amsterdam: Elsevier; 2017. 324 p. (Handbook of clinical neurology).
34. Wang KY, Idowu OR, Lin DDM. Radiology and imaging for cavernous malformations. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 1 avr 2018]. p. 249- 66. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444636409000242>
35. Willinsky R, Harper W, Wallace MC, Kucharczyk W, Montanera W, Mikulis D, et al. Follow-up MR of intracranial cavernomas the relationship between haemorrhagic events and morphology. *Interventional Neuroradiology*. 1996;2(2):127–135.
36. Gabrillargues J, Barral F-G, Claise B, Manaira L, Chabert E. Imagerie des cavernomes du système nerveux central. *Neurochirurgie*. juin 2007;53(2- 3):141- 51.
37. Wostrack M, Shiban E, Harmening K, Obermueller T, Ringel F, Ryang Y-M, et al. Surgical treatment of symptomatic cerebral cavernous malformations in eloquent brain regions. *Acta Neurochirurgica*. août 2012;154(8):1419- 30.
38. Samii M, Eghbal R, Carvalho GA, Matthies C. Surgical management of brainstem cavernomas. *J Neurosurg*. nov 2001;95(5):825- 32.
39. Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev*. mars 2002;25(1- 2):1- 53; discussion 54-55.
40. Chernov MF, Hayashi M, Ganz JC, Takakura K, éditeurs. *Gamma Knife Neurosurgery in the Management of Intracranial Disorders* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2013 [cité 18 janv 2018]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-1376-9>
41. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *Journal of neurosurgery*. 1995;83(5):825–831.
42. Brunon J, Nuti C. Résultats du traitement chirurgical. *Neurochirurgie*. juin 2007;53(2- 3):256- 61.

43. Mouchtouris N, Chalouhi N, Chitale A, Starke RM, Tjoumakaris SI, Rosenwasser RH, et al. Management of Cerebral Cavernous Malformations: From Diagnosis to Treatment. *The Scientific World Journal*. 2015;2015:1- 8.
44. Hasegawa T, McInerney J, Kondziolka D, Lee JY, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term results after stereotactic radiosurgery for patients with cavernous malformations. *Neurosurgery*. 2002;50(6):1190–1198.
45. Liu HB, Wang Y, Yang S, Gong FL, Xu YY, Wang W. Gamma knife radiosurgery for brainstem cavernous malformations. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. déc 2016;151:55- 60.
46. Kida Y, Hasegawa T, Iwai Y, Shuto T, Satoh M, Kondoh T, et al. Radiosurgery for symptomatic cavernous malformations: A multi-institutional retrospective study in Japan. *Surg Neurol Int*. 14 mai 2015;6(Suppl 5):S249- 57.
47. Liscak R. Radiosurgery of Brain Cavernomas–Long-Term Results. In: *Gamma Knife Radiosurgery for Brain Vascular Malformations*. Karger Publishers; 2013. p. 147–156.
48. Monaco EA, Khan AA, Niranjani A, Kano H, Grandhi R, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformations. *Neurosurgical Focus*. sept 2010;29(3):E11.
49. García-Muñoz L, Velasco-Campos F, Lujan-Castilla P, Enriquez-Barrera M, Cervantes-Martínez A, Carrillo-Ruiz J. La radiochirurgie dans le traitement des cavernomes. Expérience de 17 lésions traitées chez 15 patients. *Neurochirurgie*. juin 2007;53(2- 3):243- 50.
50. Barker FG, Amin-Hanjani S, Butler WE, Lyons S, Ojemann RG, Chapman PH, et al. Temporal Clustering of Hemorrhages from Untreated Cavernous Malformations of the Central Nervous System. *Neurosurgery*. juill 2001;49(1):15- 25.
51. Steiner L, Karlsson B, Yen C-P, Torner JC, Lindquist C, Schlesinger D. Editorial: Radiosurgery in cavernous malformations: anatomy of a controversy. *Journal of Neurosurgery*. juill 2010;113(1):16- 22.
52. McCormick WF. The Pathology of Vascular (“Arteriovenous”) Malformations. *Journal of Neurosurgery*. avr 1966;24(4):807- 16.
53. Lunsford LD. *Intracranial Stereotactic Radiosurgery (2nd Edition)*. 2015.
54. Campbell PG, Jabbour P, Yadla S, Awad IA. Emerging clinical imaging techniques for cerebral cavernous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus*. sept 2010;29(3):E6.
55. Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B, Berney J. [131 cases of cavernous angioma (cavernomas) of the CNS, discovered by retrospective analysis of 24,535 autopsies]. *Neurochirurgie*. 1989;35(2):82-3, 128- 31.
56. Luschka H. Cavernöse Blutgeschwulst des Gehirnes. *Archiv f pathol Anat*. 1 déc 1854;6(4):458- 70.

57. Crawford JV, Russell DS. CRYPTIC ARTERIOVENOUS AND VENOUS HAMARTOMAS OF THE BRAIN. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 févr 1956;19(1):1-11.
58. Houtteville J-P. Les cavernomes du système nerveux central. Historique et évolution des idées. *Neurochirurgie*. juin 2007;53(2-3):117-21.
59. Dillon WP. Cryptic Vascular Malformations: Controversies in Terminology, Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. 1997;8.
60. Rubinstein L, Russell D. *Pathology of Tumors of the Nervous System*. Fifth Edition. 1989.
61. Notelet L, Houtteville JP, Khoury S, Lechevalier B, Chapon F. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in cerebral cavernomas: an immunocytochemical study of 42 cases. *Surg Neurol*. avr 1997;47(4):364-70.
62. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest*. 1 juin 1994;93(6):2357-64.
63. Rigamonti D, Johnson PC, Spetzler RF, Hadley MN, Drayer BP. Cavernous malformations and capillary telangiectasia: a spectrum within a single pathological entity. *Neurosurgery*. janv 1991;28(1):60-4.
64. Laberge-le Couteulx S, Jung HH, Labauge P, Houtteville J-P, Lescoat C, Cecillon M, et al. Truncating mutations in CCM1, encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas. *Nature genetics*. 1999;23(2):189-193.
65. Zhu Y, Wu Q, Xu J-F, Miller D, Sandalcioğlu IE, Zhang J-M, et al. Differential angiogenesis function of CCM2 and CCM3 in cerebral cavernous malformations. *Neurosurgical Focus*. sept 2010;29(3):E1.
66. Boon LM, Ballieux F, Vikkula M. Pathogenesis of Vascular Anomalies. *Clin Plast Surg*. 1 janv 2011;38(1):7-19.
67. Riant F, Bergametti F, Aygnac X, Boulday G, Tournier-Lasserre E. Recent insights into cerebral cavernous malformations: the molecular genetics of CCM: CCM molecular genetics. *FEBS Journal*. mars 2010;277(5):1070-5.
68. McDonald DA, Shi C, Shenkar R, Gallione CJ, Akers AL, Li S, et al. Lesions from patients with sporadic cerebral cavernous malformations harbor somatic mutations in the CCM genes: evidence for a common biochemical pathway for CCM pathogenesis. *Human Molecular Genetics*. 15 août 2014;23(16):4357-70.
69. Simard JM, Garcia-Bengochea F, Ballinger WE, Mickle JP, Quisling RG. Cavernous angioma: a review of 126 collected and 12 new clinical cases. *Neurosurgery*. févr 1986;18(2):162-72.

70. Mokin M, Agazzi S, Dawson L, Primiani CT. Neuroimaging of Cavernous Malformations. *Current Pain and Headache Reports* [Internet]. déc 2017 [cité 18 janv 2018];21(12). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11916-017-0649-1>
71. Dashti SR, Hoffer A, Hu YC, Selman WR. Molecular genetics of familial cerebral cavernous malformations. *Neurosurg Focus*. 15 juill 2006;21(1):e2.
72. Mindea SA, Yang BP, Shenkar R, Bendok B, Batjer HH, Awad IA. Cerebral cavernous malformations: clinical insights from genetic studies. *Neurosurgical Focus*. juill 2006;21(1):1-7.
73. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 1 nov 2007;357(18):1821-8.
74. Bos D, Poels MMF, Adams HHH, Akoudad S, Cremers LGM, Zonneveld HI, et al. Prevalence, Clinical Management, and Natural Course of Incidental Findings on Brain MR Images: The Population-based Rotterdam Scan Study. *Radiology*. nov 2016;281(2):507-15.
75. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT, Weber F, Lee Y-C, Tsushima Y, et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 17 août 2009;339(aug17 1):b3016-b3016.
76. Flemming KD, Graff-Radford J, Aakre J, Kantarci K, Lanzino G, Brown RD, et al. Population-Based Prevalence of Cerebral Cavernous Malformations in Older Adults: Mayo Clinic Study of Aging. *JAMA Neurology*. 1 juill 2017;74(7):801.
77. Lena G, Ternier J, Paz-Paredes A, Scavarda D. Cavernomes du système nerveux central chez l'enfant. *Neurochirurgie*. juin 2007;53(2-3):223-37.
78. Kim DG, Choe WJ, Paek SH, Chung HT, Kim IH, Han DH. Radiosurgery of Intracranial Cavernous Malformations. *Acta Neurochirurgica*. 1 sept 2002;144(9):869-78.
79. Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, Wallace MC. Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. 1997;87(2):190-197.
80. Cantu C, Murillo-Bonilla L, Arauz A, Higuera J, Padilla J, Barinagarrementeria F. Predictive Factors for Intracerebral Hemorrhage in Patients with Cavernous Angiomas. *Neurological Research*. 1 avr 2005;27(3):314-8.
81. Guzeloglu-Kayisli O, Amankulor NM, Voorhees J, Luleci G, Lifton RP, Gunel M. KRIT1/cerebral cavernous malformation 1 protein localizes to vascular endothelium, astrocytes, and pyramidal cells of the adult human cerebral cortex. *Neurosurgery*. avr 2004;54(4):943-9; discussion 949.
82. Uranishi R, Baev NI, Kim JH, Awad IA. Vascular smooth muscle cell differentiation in human cerebral vascular malformations. *Neurosurgery*. sept 2001;49(3):671-9; discussion 679-680.

83. Clatterbuck RE, Eberhart CG, Crain BJ, Rigamonti D. Ultrastructural and immunocytochemical evidence that an incompetent blood-brain barrier is related to the pathophysiology of cavernous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2001;71(2):188-92.
84. Tu J, Stoodley MA, Morgan MK, Storer KP. Ultrastructural characteristics of hemorrhagic, nonhemorrhagic, and recurrent cavernous malformations. *Journal of Neurosurgery*. 1 nov 2005;103(5):903-9.
85. Kiliç T, Pamir MN, Küllü S, Eren F, Ozek MM, Black PM. Expression of Structural Proteins and Angiogenic Factors in Cerebrovascular Anomalies. *Neurosurgery*. 1 mai 2000;46(5):1179-92.
86. Sure U, Butz N, Schlegel J, Siegel AM, Wakat JP, Mennel HD, et al. Endothelial proliferation, neoangiogenesis, and potential de novo generation of cerebrovascular malformations. *J Neurosurg*. juin 2001;94(6):972-7.
87. Maiuri F, Cappabianca P, Gangemi M, De Caro MDB, Esposito F, Pettinato G, et al. Clinical progression and familial occurrence of cerebral cavernous angiomas: the role of angiogenic and growth factors. *Neurosurg Focus*. 15 juill 2006;21(1):e3.
88. Viale GL, Castellani P, Dorcaratto A, Pau A, Sehbundt E, Siri A, et al. Occurrence of a glioblastoma-associated Tenascin-C isoform in cerebral cavernomas and neighboring vessels. *Neurosurgery*. 1 avr 2002;50(4):838-42.
89. Yildirim O, Bicer A, Ozkan A, Kurtkaya O, Cirakoglu B, Kilic T. Expression of platelet-derived growth factor ligand and receptor in cerebral arteriovenous and cavernous malformations. *J Clin Neurosci*. déc 2010;17(12):1557-62.
90. Zhang R, Zhu W, Su H. Vascular Integrity in the Pathogenesis of Brain Arteriovenous Malformation. *Acta Neurochir Suppl*. 2016;121:29-35.
91. Jung K-H, Chu K, Jeong S-W, Park H-K, Bae H-J, Yoon B-W. Cerebral Cavernous Malformations With Dynamic and Progressive Course: Correlation Study With Vascular Endothelial Growth Factor. *Archives of Neurology*. 1 nov 2003;60(11):1613.
92. Pozzati E, Giangaspero F, Marliani F, Acciarri N. Occult cerebrovascular malformations after irradiation. *Neurosurgery*. oct 1996;39(4):677-82; discussion 682-4.
93. Amirjamshidi A, Abbassioun K. Radiation-induced tumors of the central nervous system occurring in childhood and adolescence. *Child's Nervous System*. 19 juill 2000;16(7):390-7.
94. Heckl S, Aschoff A, Kunze S. Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children. *Cancer*. juin 2002;94(12):3285-91.
95. Duhem R, Vinchon M, Leblond P, Soto-Ares G, Dhellemmes P. Cavernous malformations after cerebral irradiation during childhood: report of nine cases. *Childs Nerv Syst*. 1 oct 2005;21(10):922-5.

96. Furuse M, Miyatake S-I, Kuroiwa T. Cavernous malformation after radiation therapy for astrocytoma in adult patients: report of 2 cases. *Acta Neurochirurgica*. oct 2005;147(10):1097-101.
97. Massa-Micon B, Luparello V, Bergui M, Pagni CA. De novo cavernoma case report and review of literature. *Surg Neurol*. mai 2000;53(5):484-7.
98. Baumgartner JE, Ater JL, Ha CS, Kuttesch JF, Leeds NE, Fuller GN, et al. Pathologically Proven Cavernous Angiomas of the Brain following Radiation Therapy for Pediatric Brain Tumors. *PNE*. 2003;39(4):201-7.
99. Pagenstecher A, Stahl S, Sure U, Felbor U. A two-hit mechanism causes cerebral cavernous malformations: complete inactivation of CCM1, CCM2 or CCM3 in affected endothelial cells. *Human Molecular Genetics*. 1 mars 2009;18(5):911-8.
100. Gaensler EH, Dillon WP, Edwards MS, Larson DA, Rosenau W, Wilson CB. Radiation-induced telangiectasia in the brain simulates cryptic vascular malformations at MR imaging. *Radiology*. 1 déc 1994;193(3):629-36.
101. Lanzino G, Spetzler RF, éditeurs. Cavernous malformations of the brain and spinal cord. New York: Thieme; 2008. 139 p.
102. Caplan LR, éditeur. Primer on cerebrovascular diseases. Second edition. London: Elsevier, Academic Press; 2017. 947 p.
103. Kim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC. An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol*. juill 1997;48(1):9-17; discussion 17-18.
104. Moore SA, Brown RD, Christianson TJH, Flemming KD. Long-term natural history of incidentally discovered cavernous malformations in a single-center cohort. *Journal of Neurosurgery*. 14 mars 2014;120(5):1188-92.
105. Gangemi M, Maiuri F, Donati P, Cinalli G, Caro MD, Sigona L. Familial cerebral cavernous angiomas. *Neurological Research*. sept 1990;12(3):131-6.
106. Denier C, Labauge P, Brunereau L, Cavé-Riant F, Marchelli F, Arnoult M, et al. Clinical features of cerebral cavernous malformations patients with *KRIT1* mutations: Cerebral Cavernous Malformations. *Annals of Neurology*. févr 2004;55(2):213-20.
107. Washington CW, McCoy KE, Zipfel GJ. Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation. *Neurosurgical Focus*. sept 2010;29(3):E7.
108. Willmore LJ, Sybert GW, Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: a model of posttraumatic epilepsy. *Ann Neurol*. oct 1978;4(4):329-36.
109. Willmore LJ, Triggs WJ. Iron-induced lipid peroxidation and brain injury responses. *Int J Dev Neurosci*. 1991;9(2):175-80.

110. Williamson A, Patrylo PR, Lee S, Spencer DD. Physiology of Human Cortical Neurons Adjacent to Cavernous Malformations and Tumors. *Epilepsia*. 1 nov 2003;44(11):1413-9.
111. Lüders HO. Clinical evidence for secondary epileptogenesis. In: *International Review of Neurobiology* [Internet]. Elsevier; 2001 [cité 5 mai 2018]. p. 469-80. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774201450240>
112. Baumann CR, Schuknecht B, Lo Russo G, Cossu M, Citterio A, Andermann F, et al. Seizure Outcome after Resection of Cavernous Malformations Is Better When Surrounding Hemosiderin-stained Brain Also Is Removed. *Epilepsia*. mars 2006;47(3):563-6.
113. Sevy A, Gavaret M, Trebuchon A, Vaugier L, Wendling F, Carron R, et al. Beyond the lesion: The epileptogenic networks around cavernous angiomas. *Epilepsy Research*. mai 2014;108(4):701-8.
114. Aubert S, Wendling F, Regis J, McGonigal A, Figarella-Branger D, Peragut J-C, et al. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. *Brain*. nov 2009;132(11):3072-86.
115. Upchurch K, Stern JM, Salamon N, Dewar S, Engel J, Vinters HV, et al. Epileptogenic temporal cavernous malformations: Operative strategies and postoperative seizure outcomes. *Seizure*. mars 2010;19(2):120-8.
116. Mauguière F. Épileptogénèse et évaluation du risque épileptique. *Neurochirurgie*. juin 2007;53(2-3):156-62.
117. Youmans J.R WR. *Youmans Neurological Surgery / Edition 5*. 5^e éd. Vol. 2. 2004.
118. Awad I, Jabbour P. Cerebral cavernous malformations and epilepsy. *Neurosurgical Focus*. juill 2006;21(1):1-9.
119. Labauge P, Parker F, Chapon F, Tournier-Lasserre E. Cavernomes du système nerveux central. *Neurochirurgie*. 2008;(17-490-E-10).
120. Houtteville JP. Cavernomes encéphaliques. In: *EMC Neurologie*. Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier. 1999.
121. Vielvoye GJ, Fiji MEJ. Magnetic resonance imaging of the so-called cerebral cryptic angiomas. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. janv 1992;94:171-5.
122. Gomori JM, Grossman RI, Goldberg HI, Hackney DB, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Occult cerebral vascular malformations: high-field MR imaging. *Radiology*. 1 mars 1986;158(3):707-13.
123. Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, Chang EF. Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. déc 2011;115(6):1169-74.

124. CHANG SD, STEINBERG GK, LEVY RP, MARKS MP, FRANKEL KA, SHUSTER DL, et al. Microsurgical Resection of Incompletely Obliterated Intracranial Arteriovenous Malformations Following Stereotactic Radiosurgery. *Neurologia medico-chirurgica*. 1998;38(suppl):200-7.
125. Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, Garcia PA, Barbaro NM, Lawton MT. SEIZURE CHARACTERISTICS AND CONTROL AFTER MICROSURGICAL RESECTION OF SUPRATENTORIAL CEREBRAL CAVERNOUS MALFORMATIONS. *Neurosurgery*. 1 juill 2009;65(1):31-8.
126. IAKOVLEV G, DEVAUX B, GHOSSOUB M, BEUVON F, BRAMI F. CAVERNOMES INTRACRÂNIENS, ÉPILEPSIE ET CRISES D'ÉPILEPSIE Histoire naturelle et modalités thérapeutiques. 2005;51:12.
127. Noto S, Fujii M, Akimura T, Imoto H, Nomura S, Kajiwara K, et al. Management of patients with cavernous angiomas presenting epileptic seizures. *Surgical Neurology*. déc 2005;64(6):495-8.
128. Moran NF, Fish DR, Kitchen N, Shorvon S, Kendall BE, Stevens JM. Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mai 1999;66(5):561-8.
129. von der Brelie C, Schramm J. Cerebral cavernous malformations and intractable epilepsy: the limited usefulness of current literature. *Acta Neurochirurgica*. févr 2011;153(2):249-59.
130. Hauck EF, Barnett SL, White JA, Samson D. SYMPTOMATIC BRAINSTEM CAVERNOMAS. *Neurosurgery*. 1 janv 2009;64(1):61-71.
131. Kupersmith MJ, Kalish H, Epstein F, Yu G, Berenstein A, Woo H, et al. Natural History of Brainstem Cavernous Malformations. *Neurosurgery*. 1 janv 2001;48(1):47-54.
132. Almefty KK, Spetzler RF. Management of Brainstem Cavernous Malformations. *World Neurosurgery*. mars 2015;83(3):317-9.
133. Negoto T, Terachi S, Baba Y, Yamashita S, Kuramoto T, Morioka M. Symptomatic brainstem cavernoma of elderly patients: timing and strategy of surgical treatment: Two case reports and review of the literature. *World Neurosurgery* [Internet]. déc 2017 [cité 18 janv 2018]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875017322271>
134. Wang C, Liu A, Zhang J, Sun B, Zhao Y. Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases. *Surgical Neurology*. juin 2003;59(6):444-54.
135. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR. CAVERNOUS MALFORMATIONS OF THE BASAL GANGLIA AND THALAMUS. *Neurosurgery*. 1 juill 2009;65(1):7-19.

136. Al-Shahi Salman R, Berg MJ, Morrison L, Awad IA, on behalf of the Angioma Alliance Scientific Advisory Board. Hemorrhage From Cavernous Malformations of the Brain: Definition and Reporting Standards. *Stroke*. 1 déc 2008;39(12):3222-30.
137. Vaquero J, Leunda G, Martínez R, Bravo G. Cavernomas of the Brain. *Neurosurgery*. 1 févr 1983;12(2):208-10.
138. Batra S, Lin D, Recinos PF, Zhang J, Rigamonti D. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Neurology*. déc 2009;5(12):659-70.
139. Savoiardo M, Passerini A. CT, angiography, and RN scans in intracranial cavernous hemangiomas. 1978;5.
140. Savoiardo M, Strada L, Passerini A. CAVERNOUS HEMANGIOMAS OF THE ORBIT: VALUE OF COMBINED CT, ANGIOGRAPHY, AND PHLEBOGRAPHY. *Journal of Computer Assisted Tomography*. févr 1983;7(1):196.
141. Kramer RA, Wing SD. Computed Tomography of Angiographically Occult Cerebral Vascular Malformations. *Radiology*. juin 1977;123(3):649-52.
142. Tagle P, Huete I, Méndez J, del Villar S. Intracranial cavernous angioma: presentation and management. *Journal of Neurosurgery*. mai 1986;64(5):720-3.
143. Terao H, Hori T, Matsutani M, Okeda R. Detection of cryptic vascular malformations by computerized tomography: Report of two cases. *Journal of Neurosurgery*. oct 1979;51(4):546-51.
144. Rigamonti D, Drayer BP, Johnson PC, Hadley MN, Zabramski J, Spetzler RF. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *Journal of Neurosurgery*. oct 1987;67(4):518-24.
145. Pozzati E, Padovani R, Morrone B, Finizio F, Gaist G. Cerebral cavernous angiomas in children. *Journal of Neurosurgery*. 1 déc 1980;53(6):826-33.
146. Berndt A, Beck J. Effect of skull shape approximations in Gamma Knife dose calculations. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. juin 2007;8(3):52-9.
147. Horowitz M, Kondziolka D. Multiple Familial Cavernous Malformations Evaluated over Three Generations with MR. :3.
148. Pozzati E, Gaist G, Poppi M, Morrone B, Padovani R. Microsurgical removal of paraventricular cavernous angiomas: Report of two cases. *Journal of Neurosurgery*. août 1981;55(2):308-11.
149. Bellotti C, Medina M, Oliveri G, Barrale S, Ettorre F. Cystic cavernous angiomas of the posterior fossa: Report of three cases. *Journal of Neurosurgery*. nov 1985;63(5):797-9.
150. Yun TJ, Na DG, Kwon BJ, Rho HG, Park S-H, Suh Y-L, et al. A T1 Hyperintense Perilesional Signal Aids in the Differentiation of a Cavernous Angioma from Other Hemorrhagic Masses. *American Journal of Neuroradiology*. mars 2008;29(3):494-500.

151. Kattapong VJ, Hart BL, Davis LE. Familial Cerebral Cavernous Angiomas. *Neurology*. 1 mars 1995;45(3):492.
152. Abdulrauf SI, Kaynar MY, Awad IA. A Comparison of the Clinical Profile of Cavernous Malformations with and without Associated Venous Malformations. *Neurosurgery*. 1 janv 1999;44(1):41-6.
153. Petersen TA, Morrison LA, Schrader RM, Hart BL. Familial versus Sporadic Cavernous Malformations: Differences in Developmental Venous Anomaly Association and Lesion Phenotype. *American Journal of Neuroradiology*. févr 2010;31(2):377-82.
154. Labauge P, Laberge S, Brunereau L, Levy C, Tournier-Lasserre E. Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. *The Lancet*. déc 1998;352(9144):1892-7.
155. Brunereau L, Labauge P, Tournier-Lasserre E, Laberge S, Levy C, Houtteville J-P. Familial Form of Intracranial Cavernous Angioma: MR Imaging Findings in 51 Families. *Radiology*. janv 2000;214(1):209-16.
156. Brunereau L, Leveque C, Bertrand P, Tranquart F, Cordoliani Y, Rouleau P, et al. Familial form of cerebral cavernous malformations: evaluation of gradient-spin-echo (GRASE) imaging in lesion detection and characterization at 1.5 T. *Neuroradiology*. nov 2001;43(11):973-9.
157. Lehnhardt F-G, von Smekal U, Rückriem B, Stenzel W, Neveling M, Heiss W-D, et al. Value of Gradient-Echo Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Familial Cerebral Cavernous Malformation. *Archives of Neurology*. 1 avr 2005;62(4):653.
158. Sigal R, Krief O, Houtteville JP, Halimi P, Doyon D, Pariente D. Occult cerebrovascular malformations: follow-up with MR imaging. *Radiology*. 1 sept 1990;176(3):815-9.
159. Essig M, Reichenbach JR, Schad LR, Schoenberg SO, Debus J, Kaiser WA. High-resolution MR venography of cerebral arteriovenous malformations. *Magnetic Resonance Imaging*. déc 1999;17(10):1417-25.
160. Lee BCP, Vo KD, Kido DK, Mukherjee P, Reichenbach J, Lin W, et al. MR High-Resolution Blood Oxygenation Level—Dependent Venography of Occult (Low-Flow) Vascular Lesions. 1999;4.
161. Pinker K, Stavrou I, Szomolanyi P, Hoeffberger R, Weber M, Stadlbauer A, et al. Improved Preoperative Evaluation of Cerebral Cavernomas by High-Field, High-Resolution Susceptibility-Weighted Magnetic Resonance Imaging at 3 Tesla: Comparison With Standard (1.5 T) Magnetic Resonance Imaging and Correlation With Histopathological Findings???Preliminary Results. *Investigative Radiology*. juin 2007;42(6):346-51.
162. de Champfleur NM, Langlois C, Ankenbrandt WJ, Le Bars E, Leroy MA, Duffau H, et al. Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Cerebral Cavernous Malformations With Susceptibility-Weighted Imaging. *Neurosurgery*. 1 mars 2011;68(3):641-8.

163. Bulut HT, Sarica MA, Baykan AH. The value of susceptibility weighted magnetic resonance imaging in evaluation of patients with familial cerebral cavernous angioma. *Int J Clin Exp Med*. 15 déc 2014;7(12):5296-302.
164. Sohn CH, Kim SP. Characteristic MR Imaging Findings of Cavernous Hemangiomas in the Cavernous Sinus. 2003;4.
165. Salanitri GC, Stuckey SL, Murphy M. Extracerebral Cavernous Hemangioma of the Cavernous Sinus: Diagnosis with MR Imaging and Labeled Red Cell Blood Pool Scintigraphy. 2004;5.
166. Chazal J, Khalil T, Sakka L. Indications thérapeutiques des cavernomes du système nerveux central. *Neurochirurgie*. juin 2007;53(2-3):251-5.
167. Fernández S, Miró J, Falip M, Coello A, Plans G, Castañer S, et al. Surgical versus conservative treatment in patients with cerebral cavernomas and non refractory epilepsy. *Seizure*. déc 2012;21(10):785-8.
168. Ghannane H, Khalil T, Sakka L, Chazal J. Analyse d'une série de cavernomes du système nerveux central: 39 cas non opérés, 39 cas opérés et un cas décédé. *Neurochirurgie*. juin 2007;53(2-3):217-22.
169. Steinberg GK, Chang SD, Gewirtz RJ, Lopez JR. Microsurgical Resection of Brainstem, Thalamic, and Basal Ganglia Angiographically Occult Vascular Malformations. *Neurosurgery*. 1 févr 2000;46(2):260-71.
170. Sindou M, Yada J, Salord F. Functional results after microsurgical resection of brain stem cavernous malformations (retrospective study of a 12 patient series and review of the recent literature). *Acta neurochirurgica*. 2000;142(8):843-853.
171. Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, Blümcke I, Carreño M, Gizewski ER, et al. Cavernoma-related epilepsy: Review and recommendations for management-Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. déc 2013;54(12):2025-35.
172. Dammann P, Wrede K, Jabbarli R, Neuschulte S, Menzler K, Zhu Y, et al. Outcome after conservative management or surgical treatment for new-onset epilepsy in cerebral cavernous malformation. *Journal of Neurosurgery*. 1 juill 2016;126(4):1303-11.
173. Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Bissonette DJ, Flickinger JC. Stereotactic Radiosurgery of Angiographically Occult Vascular Malformations: Indications and Preliminary Experience. *Neurosurgery*. 1 déc 1990;27(6):892-900.
174. Brown RD, Flemming KD, Meyer FB, Cloft HJ, Pollock BE, Link MJ. Natural History, Evaluation, and Management of Intracranial Vascular Malformations. *Mayo Clinic Proceedings*. févr 2005;80(2):269-81.
175. Niranjana A, Lunsford LD. Stereotactic Radiosurgery Guidelines for the Management of Patients with Intracranial Cavernous Malformations. In: Niranjana A, Kano H, Lunsford LD, éditeurs. *Progress in Neurological Surgery* [Internet]. Basel: S. KARGER AG; 2012

[cité 29 mai 2018]. p. 166-75. Disponible sur:
<https://www.karger.com/Article/FullText/341792>

176. Nagy G, Razak A, Rowe JG, Hodgson TJ, Coley SC, Radatz MW, et al. Stereotactic radiosurgery for deep-seated cavernous malformations: a move toward more active, early intervention. *Journal of neurosurgery*. 2010;113(4):691–699.
177. Team EW. Radiosurgery [Internet]. Elekta AB. [cité 18 janv 2018]. Disponible sur:
<https://www.elekta.com/radiosurgery.html#sectionId1>
178. Elammari L. Thalamotomie par Radiochirurgie Gamma Knife du VIM comme traitement chirurgical du tremblement pharmaco-résistant. [Rabat]: Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat; 2017.
179. Lekovic GP, Porter RW, Spetzler RF. Supratentorial and Infratentorial Cavernous Malformations. In: Youmans Neurological Surgery [Internet]. Elsevier; 2011 [cité 30 mai 2018]. p. 4134-45. Disponible sur: http://www.crossref.org/deleted_DOI.html
180. Abila AA, Lekovic GP, Turner JD, de Oliveira JG, Porter R, Spetzler RF. Advances in the Treatment and Outcome of Brainstem Cavernous Malformation Surgery. *Neurosurgery*. 1 févr 2011;68(2):403-15.
181. Pandey P, Westbroek EM, Gooderham PA, Steinberg GK. Cavernous Malformation of Brainstem, Thalamus, and Basal Ganglia: A Series of 176 Patients. *Neurosurgery*. avr 2013;72(4):573-89.
182. Dukatz T, Sarnthein J, Sitter H, Bozinov O, Benes L, Sure U, et al. Quality of Life After Brainstem Cavernoma Surgery in 71 Patients: *Neurosurgery*. sept 2011;69(3):689-95.
183. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR, Du R. Brainstem Cavernous Malformations: 1390 Surgical Cases from the Literature. *World Neurosurgery*. juill 2013;80(1-2):89-93.
184. Bertalanffy H, Gerganov VM. Microsurgical or Radiosurgical Management of Intracranial Cavernomas. In: Chernov MF, Hayashi M, Ganz JC, Takakura K, éditeurs. *Gamma Knife Neurosurgery in the Management of Intracranial Disorders* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2013 [cité 30 mai 2018]. p. 103-6. Disponible sur:
http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-1376-9_16
185. Akers A, Al-Shahi Salman R, A. Awad I, Dahlem K, Flemming K, Hart B, et al. Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. *Neurosurgery*. 1 mai 2017;80(5):665-80.
186. Szeifert GT, Levivier M, Lorenzoni J, Nyáry I, Major O, Kemeny AA. Morphological Observations in Brain Arteriovenous Malformations after Gamma Knife Radiosurgery. In: Niranjan A, Kano H, Lunsford LD, éditeurs. *Progress in Neurological Surgery* [Internet]. Basel: S. KARGER AG; 2012 [cité 30 mai 2018]. p. 119-29. Disponible sur:
<https://www.karger.com/Article/FullText/341772>

187. Tomlinson FH, Houser OW, Scheithauer BW, Sundt TM, Okazaki H, Parisi JE. Angiographically Occult Vascular Malformations A Correlative Study of Features on Magnetic Resonance Imaging and Histological Examination. *Neurosurgery*. 1 mai 1994;34(5):792-800.
188. Karlsson B, Kihlström L, Lindquist C, Ericson K, Steiner L. Radiosurgery for cavernous malformations. *Journal of neurosurgery*. 1998;88(2):293-297.
189. Gewirtz RJ, Steinberg GK, Crowley R, Levy RP. Pathological Changes in Surgically Resected Angiographically Occult Vascular Malformations after Radiation. *Neurosurgery*. 1 avr 1998;42(4):738-41.
190. Nyáry I, Major O, Hanzély Z, Szeifert GT. Histopathological findings in a surgically resected thalamic cavernous hemangioma 1 year after 40-Gy irradiation. *Journal of Neurosurgery*. janv 2005;102(s_supplement):56-8.
191. Lunsford LD, Khan AA, Niranjan A, Kano H, Flickinger JC, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for symptomatic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. juill 2010;113(1):23-9.
192. Park S-H, Hwang S-K. Gamma Knife Radiosurgery for Symptomatic Brainstem Intra-Axial Cavernous Malformations. *World Neurosurgery*. déc 2013;80(6):e261-6.
193. Pollock BE, Garces YI, Stafford SL, Foote RL, Schomberg PJ, Link MJ. Stereotactic radiosurgery of cavernous malformations. *Journal of neurosurgery*. 2000;93(6):987-991.
194. Frischer JM, Gatterbauer B, Holzer S, Stavrou I, Gruber A, Novak K, et al. Microsurgery and Radiosurgery for Brainstem Cavernomas: Effective and Complementary Treatment Options. *World Neurosurgery*. mars 2014;81(3-4):520-8.
195. Lee C-C, Pan DH-C. Erratum: Brainstem cavernous malformations: the role of Gamma Knife surgery. *Journal of Neurosurgery*. 12 avr 2013;118(6):1387-8.
196. Kida Y, Hasegawa T. Radiosurgery for Cavernous Malformations: Results of Long-Term Follow-Up. In: Kondziolka D, éditeur. *Radiosurgery [Internet]*. Basel: KARGER; 2004 [cité 30 mai 2018]. p. 153-60. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/78115>
197. Liu K-D, Chung W-Y, Wu H-M, Shiao C-Y, Wang L-W, Guo W-Y, et al. Gamma knife surgery for cavernous hemangiomas: an analysis of 125 patients. *Journal of Neurosurgery*. janv 2005;102(s_supplement):81-6.
198. Wang P, Zhang F, Zhang H, Zhao H. Gamma knife radiosurgery for intracranial cavernous malformations. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. juill 2010;112(6):474-7.
199. Régis J, Arkha Y, Yomo S, Bartolomei F, Peragut J-C, Chauvel P. Rôle de la radiochirurgie Gamma Knife dans le traitement des épilepsies pharmacorésistantes : situation actuelle, résultats et perspectives. *Neurochirurgie*. mai 2008;54(3):320-31.

200. Régis J, Bartolomei F, Kida Y, Kobayashi T, Vladyka V, Liscàk R, et al. Radiosurgery for epilepsy associated with cavernous malformation: retrospective study in 49 patients. *Neurosurgery*. 2000;47(5):1091–1097.
201. Pham M, Gross BA, Bendok BR, Awad IA, Batjer HH. Radiosurgery for angiographically occult vascular malformations. *Neurosurgical Focus*. mai 2009;26(5):E16.
202. Leksell Gamma Knife Society. Leksell Gamma Knife®Treatment Statistics Report 1968-2016. 2017.
203. Kim MS, Pyo SY, Jeong YG, Lee SI, Jung YT, Sim JH. Gamma knife surgery for intracranial cavernous hemangioma. *Journal of Neurosurgery*. janv 2005;102(s_supplement):102-6.
204. Pozzati E, Acciarri N, Tognetti F, Marliani F, Giangaspero F. Growth, Subsequent Bleeding, and De Novo Appearance of Cerebral Cavernous Angiomas. *Neurosurgery*. avr 1996;662-70.
205. Sepideh A-H, Barker FG, Ogilvy CS. Stereotactic Radiosurgery for Cavernous Malformations: Kjellberg's Experience with Proton Beam Therapy in 98 Cases at the Harvard Cyclotron. *Neurosurgery*. févr 1999;44(2):424-5.
206. Flemming KD, Link MJ, Christianson TJH, Brown RD. Prospective hemorrhage risk of intracerebral cavernous malformations. *Neurology*. 28 févr 2012;78(9):632-6.
207. George EJS, Perks J, Plowman PN. Stereotactic radiosurgery XIV: the role of the haemosiderin « ring » in the development of adverse reactions following radiosurgery for intracranial cavernous malformations: a sustainable hypothesis. *British Journal of Neurosurgery*. janv 2002;16(4):385-91.
208. Lindquist C, Guo W-Y, Karlsson B, Steiner L. Radiosurgery for venous angiomas. *Journal of Neurosurgery*. avr 1993;78(4):531-6.
209. Nagy G, Kemeny AA. Stereotactic Radiosurgery of Intracranial Cavernous Malformations. *Neurosurgery Clinics of North America*. oct 2013;24(4):575-89.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

1. بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
2. وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
3. وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
4. وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
5. وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
6. وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
7. وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
8. وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
9. وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
10. بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 177

سنة : 2018

**التكفل بالتشوهات الكهفية داخل الجمجمة
عن طريق الجراحة بالأشعة**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الأنسة : منى الصبيحي

المزودة في 9 شتنبر 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : التشوهات الكهفية الدماغية – الكافيرنومات – الجراحة الشعاعية
– لكسيل غاما نايف – نزيف داخل الجمجمة

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة :

رئيس

السيد : وجدي معزوزي
أستاذ في الإنعاش الطبي

مشرف

السيد : ياسير أرخا
أستاذ في جراحة الدماغ

أعضاء

السيد : ميلودي غزاز
أستاذ في جراحة الدماغ

السيد : عادل الملحوي
أستاذ في جراحة الدماغ

السيدة : مريم فيكري
أستاذة في الطب الإشعاعي