



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 81

LE TRAITEMENT EN DEUX TEMPS DES METASTASES CEREBRALES PAR RADIOCHIRURGIE GAMMA KNIFE A PROPOS DE 13 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Evrard Simplicie NAMBOY

Né le 14 Août 1988 à Bangui (République Centrafricaine)

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Métastase Cérébrale; Radiochirurgie Gamma Knife;
Contrôle tumoral local; Survie globale

Membres du Jury :

Monsieur Yasser ARKHA

Professeur de Neurochirurgie

Monsieur Adyl MELHAOUI

Professeur de Neurochirurgie

Madame Hind MRABTI

Professeur d'Oncologie Médicale

Madame Nazik ALLALI

Professeur de Radiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge



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 Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq 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 :

DECEMBRE 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENS Aid Younes

Pathologie Chirurgicale



JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

DECEMBRE 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Neurologie

JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENS OUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- **Doyen de FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité des Orangers**
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC + Directeur du Médicament**

DECEMBRE 1992

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

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. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

MARS 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

MARS 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Chirurgie Générale ***Doyen de FMPT***
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques ***Doyen de la FMPT***
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – ***Directeur du CHIS-Rabat***
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie ***Directeur Hôpital My Ismail Meknès***
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

DECEMBRE 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 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. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

NOVEMBRE 1998

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

JANVIER 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUAMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie ***Inspecteur du Service de Santé des FAR***
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Néphrologie
 Cardiologie ***Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat***

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



Directeur Hôp. Ar-razi Salé

Neurologie ***Doyen de la FMP Abulcassis***
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie ***Directeur Hôp. My Youssef***
 Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 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. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

DECEMBRE 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

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
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 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 Hôp. d'Enfants Rabat**
 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. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

DECEMBRE 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. BICHA 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. 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*

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
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale



JANVIER 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
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 Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
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 **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS 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*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

DECEMBRE 2006

Pr SAIR Khalid
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 *

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
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Chirurgie générale **Dir. Hôp.Av.Marrakech**

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI 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. 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

DECEMBRE 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

MARS 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra

Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie

Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 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. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

OCTOBRE 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 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

Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation

Médecine Interne

Physiologie

Microbiologie

Médecine Aéronautique

Biochimie- Chimie

Radiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Hématologie

Anatomie Pathologique



DECEMBRE 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

MAI 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss *

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL KHATTABI Abdessadek *

Médecine Interne

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Pr. MEHSSANI Jamal *

Psychiatrie

Pr. RAISSOUNI Maha *

Cardiologie

*** Enseignants Militaires**

FEVRIER 2013

Pr.AHID Samir

Pharmacologie

Pr.AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr.AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation

Pr.AWAB Almahdi

Anesthésie Réanimation

Pr.BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie Réanimation

Pr.BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr.BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr.BENNANA Ahmed*

Informatique Pharmaceutique

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Anesthésie Réanimation

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Néphrologie

Pr.BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Traumatologie orthopédie

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Anatomie

Pr.CHAIB Ali *

Cardiologie

Pr.DENDANE Tarek

Réanimation Médicale

Pr.DINI Nouzha *

Pédiatrie

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Anesthésie Réanimation

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Radiologie

Pr.EL FATEMI NIZARE

Neuro-chirurgie

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr.EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique



Pr.EL JAOUDI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUALI Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryem
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQI Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 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*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 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 *
MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

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

ORL



PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

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.

Dermatologie
Rhumatologie

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie



** Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines





J'ai vu encore certaines situations sous le soleil. Les plus rapides ne gagnent pas toujours la course. Les plus courageux ne remportent pas toujours la victoire dans un combat. Les plus sages ne gagnent pas toujours leur vie facilement. Les plus intelligents ne sont pas toujours riches. Les plus savants ne sont pas toujours honorés.

En effet, tous connaissent le bonheur et le malheur

A Dieu

Aucun de mes mots, aucune de mes paroles et aucune de mes phrases ne sauraient dire combien tu as été pour moi un appui qui ne manque jamais. Sachant qu'un homme ne peut que recevoir ce qui lui a été donné du ciel, je m'attacherai encore plus que sur toi car ce n'est ni par ma force ...mais par

Ton esprit. Je dirai juste merci pour la grâce que tu m'as faite de te connaître, tu as été mon alpha et sur ce travail l'omégamon désir est de te servir jusqu'à ce que tu reviennestu es mon essentiel

A mon cher pays la République Centrafricaine

Ma plus grande fierté est de porter haut tes couleurs partout où je suis.

*Puisse DIEU me donner la grâce et la force afin de toujours
t'honorer et participer à ton développement.*

A ma seconde patrie, le Royaume du Maroc.

*Merci de m'avoir accueilli et formé dans
ce beau pays pendant ces années d'étude.*

Merci pour tout.

**Son excellence l'ambassadeur extraordinaire et plénipotentiaire de la République Centrafrique
auprès Royaume du Maroc.**

Monsieur Ismael NIMAGA

*J'en profite de saluer solennellement le chef de la diplomatie centrafricaine et Son équipe
composer des hommes et femmes de qualités qui font un travail extra –ordinaire pour
l'avancement de la coopération entre le Royaume du Maroc et la république Centrafricaine.*

AGENCE MAROCAINE DE COOPERATION INTERNATIONALE

*Je tiens à adresser nos sincères remerciements et ma reconnaissance à Agence Marocaine de
Coopération Internationale «**AMCI** », pour cette opportunité que vous m'avez accordée.
Je profite pour saluer le travail que vous ne cessez d'accomplir pour le développement et de la
formation pour mon cher pays la République Centrafricaine « RCA ».*

Ce travail je le dédie à la mémoire du feu chère Maman FEIKERE Honorine

Partie il y a 8 ans, qui serait contente dans l'endroit où tu es de savoir que ton fils a réalisé ton rêve.

En effet , aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu avais faits depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère, tu étais toujours là, de faire en sorte que tes enfants suivissent le bon chemin dans leur vie et prendre en sérieux leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Et c'est le fruit de tes sacrifices consentis pour que je puisse devenir l'homme que je suis devenu aujourd'hui

Que le Dieu tout-puissant allège en ce jour la terre au quelle tu te reposes.

A MON PERE MLC FIOBOY Marc

À celui qui m'a aidé à découvrir le savoir le trésor inépuisable.

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attentions, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour que le bon Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.

A Mr NAMBOY Josias

Je te dédie ce moment car si tu ne m'avais pas mis au monde je ne serai pas là aujourd'hui.

A MES CHERS FRERES ET SŒURS

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.

*Pour mes petits frères NAMBOY Declaire, DEZOUFEI Junior et BOKAMOKO Jimmy
ainsi que ma petite sœur NAMBOY Corine*

Puisse nos fraternels liens demeure à pérenniser et consolider encore.

*Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude
pour tous les sacrifices consentis, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une
source de courage, de confiance et de patience.*

*Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer ma profonde et ma grande reconnaissance.
J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur, amour et que vos rêves se réalisent.*

A mon très cher frère ZORO et sa Famille

*Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots
ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour
et l'affection que je porte pour vous.*

*Mon ange gardien et mon fidèle compagnant dans
les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de
bonheur, de santé et de réussite*

A MES GRANDS PARENTS PATERNELS ET MATERNELLES

KOFEINGANA Annie et au Feu mon grand-père Justin FEIKERE

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos
prières.*

Que Dieu vous préserve santé et longue vie

**MES PENSEES VONT TOUT DROIT
VERS MES TANTES, ONCLES, PATERNEL(LES) ET MATERNELLES COUSINS
ET COUSINES AINSI QUE TOUS LES MEMBRES DE MA FAMILLE, PETITS ET
GRANDS EN PARTICULIER FAMILLE FEIKERE**

Je ne saurais pas les citer tous sans dépasser le nombre de pages raisonnablement admis dans ce genre de travail.

Je reconnais que chacune, à des degrés divers, mais avec une égale bienveillance, apporté une contribution positive à sa finalisation.

Mes dettes de reconnaissance sont, à ce point de vue, énormes à leur égard.

Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur

**EN TEMOIGNAGE DE MON RESPECT ET DE MA GRANDE AFFECTION A LA
FAMILLE WENZOU**

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Pour vos conseils et votre soutien moral.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

**EN TEMOIGNAGE DE MON RESPECT ET DE MA GRANDE AFFECTION A LA
FAMILLE MBADE**

L'affection que j'ai pour vous est sans aucune mesure, que

Dieu vous accorde santé et longue vie.

Vous m'avez toujours écouté attentivement et aidé inlassablement,

J'espère que cet œuvre pourra vous exprimer mon profond respect

**EN TEMOIGNAGE DE MON RESPECT ET DE MA GRANDE AFFECTION A LA
FAMILLE KOITOUA**

*Aucun mot ne saurait exprimer mon amour pour vous, ainsi que ma gratitude pour les efforts
que vous avez fournis au cours de mes études et bien avant !*

Être votre frère est un honneur.

Je vous remercie pour votre soutien et votre amour.

*Je prie le bon Dieu qu'il vous protège, vous apporte le bonheur et vous aide à réaliser vos
vœux.*

A MES CHERS COLLEQUE

Docteur

*BILGO Abdelaziz, NAHZAT Danishyar, MONGO Romuald, MONDOHA Maholida,
KOZEMBROU Eliada, MOULAY Idriss, Ramla MINT, OULD Taha, ISMAIL
Moustapha, Renée NDJANGUELI, MOUSSAVOU, Armelle,*

A MES COMPATRIOTE ET ANCIENS

Docteur

*Elisée BEFIO, Freddy FEIMOUNAZOUI, Fanny FIOBEME, Rodrigues NGBANADA,
SERVICE Georges, YANGATIMBI Emmanuel.*

*Vos conseils et Amitiés sont de grande valeur pour moi et m'ont permis d'atteindre mon
objectif*

A Mon Ancien Dr MONGO Romuald Edgard

Je dis merci pour tout car

Vos conseils ont été précieux

Ce travail est fruit de nos efforts communs.

Afin de mener à bien ce travail.

Que te rend le centuple.

A TOUS LES HEROS DE LA FOI

*Pasteur Lucien GBOLINDA, Nicole Edith ORNDOMA, Oscar NDORMA, Emmanuel t
Victoire VERET, rosine Davilla NGUESSAN, Syntiche FEIGANAZOUI, Nathalie
NGAFONEI, patrice NGAFONEI i Mélina KIAPO KOLI Brice, Jacques Christian
TADJE, Celcia Shirley Anasthasie Vanielle NGAFONEI, Marcelo SONKORIWANE,
Belvia Mauricette NGAFONEI, Prunelle YAWANGA, Adjaratou OUEDRAOGO,
Juvénal Silas NGAFONEI, Jasmine Amelia NGAFONEI, Daniella ,SERVICE
Amandine,MBOLWONE,BALEHODJO Rodrigue, SESSE Hyacinthe, Victorien, Josué
MBADE , DON DE DIEU, Sandrine VIDAkoua, Chancellia SAKILA.*

*Vous avez porté ce fardeau, dans vos prières jour et Nuit, pendant des années Aujourd'hui
quoi que je dise, pour vous dédier ce travail ne compensera pas vos efforts fournis.*

*Qu'est-ce qui est le plus émouvant de savoir que quelqu'un intercède pour toi dans la prière
pour une bonne cause ?*

*Comme dit le Dieu toute-puissante la fin d'une chose vaut mieux que son commencement,
voici la fin du commencement à laquelle la suite sera un sujet de témoignage et action de
grâce.*

*Le Dieu qui a fait pour moi aujourd'hui fera aussi pour vous et vos enfants, il vous
bénira au-delà de vos attentes.*

A Toute la communauté Centrafricaine au Maroc

*BAMNEY, TROMOPOU, M GONDJE, Sonia, A NGANANAM,
F REMADERE, Landry, Damien Mass, FEILEMA, KOKOYO, NGANABOY,
Merveille, DEKEZA, LOIC,*

Vous avez toujours été présents pour les bons conseils.

*Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de mes études
Veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos efforts*

A mon cher frère KOISSE

Mon cher frère présent dans tous mes moments d'examens par son soutien moral et ses belles surprises.

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A Mon Ami POUMBOU Landry

Je me souviens de notre arrivée dans

Dans ce merveilleux pays.

Donnant naissance à une famille.

Je partage cette joie avec toi

Dr BENNANI Mohcine

Directeur de la clinique IBN ROCHD DE RABAT

Mes sincères remerciements pour votre extrême courtoisie, votre simplicité, votre indulgence, vous m'avez soutenu pendant tout mon passage au sein de votre établissement.

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre disponibilité et les conseils que vous m'avez prodigués.

Vous êtes un grand, je vous respecte énormément!

A toute l'équipe du Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences de Rabat

Pour leur enseignement, leur encadrement. Merci pour votre accueil.

A toute l'équipe de la clinique IBN ROCHD DE RABAT

J'ai passé de bons moments avec vous.

On forme une famille idéale au sein de laquelle existe un amour réciproque.

Je prie DIEU pour que notre union dure toujours.

Vos encouragements m'ont permis d'arriver à la réalisation de ce travail qui est aussi le vôtre.

Dr HAKKOU El Mehdi

Je ne sais vraiment pas comment vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Vous êtes toujours disponible, prêt à transmettre vos connaissances à chaque occasion.

Votre gentillesse et votre disponibilité sont sans limite.

Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

A detailed pencil sketch of two hands clasped together in a firm grip. The drawing uses fine lines and cross-hatching to create depth and texture on the skin. The hands are positioned centrally, with fingers interlaced. The background is a plain, light-colored surface.

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur Yassir ARKHA

PROFESSEUR DE NEUROCHIRURGIE

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le Jury de
cette Thèse.*

*Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marquées mais encore plus votre
gentillesse et votre sympathie.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines
vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans
l'exercice de la profession.*

*Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute
considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Monsieur Adyl MELHAOUI

PROFESSEUR DE NEUROCHIRURGIE

Vous m'avez fait l'honneur d'être directeur de ma thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide, votre soutien tout au long de cette expérience. Je vous remercie également de m'avoir fait partager votre passion pour la radiochirurgie.

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude tout en vous
Témoignant mon respect.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Madame Hind MRABTI

PROFESSEUR EN ONCOLOGIE

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.

Qu'il me soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes mon admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre Sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour moi le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion pour vous exprimer ma gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Madame Nazik ALLALI

PROFESSEUR DE DE RADIOLOGIE

Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence.

Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse.

Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous

exprimer notre profonde reconnaissance

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

Haute considération.



LISTE DES ABREVIATIONS



Abréviations

BHE	: Barrière Hémato-Encéphalique
CBNPC	: Cancer Bronchique Non Petites Cellules
CBPC	: Cancer Bronchique à Petites Cellules
CNRNS	: Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences
FCP	: Fosse Cérébrale Postérieure
GADO	: Gadolinium
GK	: Gamma Knife
Gy	: Gray
HTIC	: Hypertension Intracrânienne
IRM	: Imagerie par Résonnance Magnétique
KPS	: Karnofsky Performance Score
LGK	: Leksell Gamma Knife
LINAC	: Linear Accelerator
MAV	: Malformation Artérioveineuse
MC	: Métastases Cérébrales
ORL	: Oto-Rhino-Laryngologie
rCBV	: Volume Sanguin Cérébral Relatif
RN	: Radionécrose
RPA	: Recursive Partitioning Analysis
RTE	: Radiothérapie Externe
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group

SNC	: Système Nerveux Central
SRS	: Stereotactic Radiosurgery
TDM	: Tomodensitométrie
TEMP-TDM	: Tomographie à Emission Monophotonique Couplée à la Tomodensitométrie
WBRT	: Whole Brain Radiation Therapy



LISTE DES ILLUSTRATIONS



Liste des figures

Figure 1: Le professeur LARS LEKSELL avec le premier appareil Gamma Knife en 1968.	34
Figure 2: Gamma Knife® MODEL U 1987	35
Figure 3: Gamma Knife MODEL B 1996.....	36
Figure 4: Gamma Knife MODEL C 1999.....	36
Figure 5: model Gamma Knife® perfeXion™ (Elekta Instrument AB. Stockholm. Sweden).....	37
Figure 6: dernier model Gamma Knife 2015(102).....	37
Figure 7: Montrant l'appareil Gamma Knife Icon™ du CNRNS de Rabat, l'unité de rayonnement et le lit du patient	40
Figure 8: Montrant la console de contrôle et de l'interface du logiciel de planification du Leksell Gamma Knife Icon™ du CNRNS de Rabat.....	40
Figure 9: Montrant des sources de cobalt et des capsules les contenant.	41
Figure 10: Montrant la position du patient dans l'unité de rayonnement au cours du traitement.....	42
Figure 11: Collimateur en cône des appareils Gamma Knife.	43
Figure 12: Montrant les trois axes de mouvement du lit du patient.	44
Figure 13: pose du cadre stéréotaxique à l'aide de vis implantées dans la table externe de la voute sous anesthésie locale.	58
Figure 14: Le patient est acheminé avec le cadre stéréotaxique à l'IRM où vont être réalisées des séquences particulières : RPM+, MTC+.	59
Figure 15: Réalisation de la dosimétrie par l'équipe de radiochirurgie du CNRNS....	60
Figure 16: irradiation du patient sous surveillance médicale.....	61
Figure 17: fin de la procédure et dépose du cadre stéréotaxique	61

Figure 18: Les pourcentages des différentes indications de la Radiochirurgie Gamma Knife au centre national de réhabilitation et des neurosciences à Rabat.....	64
Figure 19: Répartition selon les MC traitées.....	65
Figure 20: Répartition Mondiale et Pourcentage des MC	65
Figure 21: Répartition des patients selon le sexe	66
Figure 22: Répartition des patients par tranche d'âge et sexe	67
Figure 23: Répartition des métastases selon les primitives.....	69
Figure 24: Répartition des patients selon les groupes RPA.	71
Figure 25: Différentes topographies des Métastatiques Cérébrales	72
Figure 26: Répartition des MC(s) selon le Nombre.....	73
Figure 27: Cas Métastase Cérébrale due à Néo du sein préopératoire.	74
Figure 28: Cas Métastase Cérébrale due à Néo du rein préopératoire	75
Figure 29: Cas de Métastase Frontale Droite préopératoire.....	76
Figure 30: Causes de décès chez les 5 patients	80
Figure 31: Métastase cérébrale unique.....	81
Figure 32: Cas Métastase unique	82
Figure 33: Cas de Métastase Frontale droite	83
Figure 34: Cas d'un Néo du poumon.....	84

Liste des tableaux

Tableau 1: Score de RPA.	16
Tableau 2: Evaluation de la survie selon le statut RPA.....	17
Tableau 3: Résultats des essais évaluant l'impact de la chirurgie dans les MC(s)	21
Tableau 4: Taux de réponse des métastases cérébrales aux différents agents de Chimiothérapie	30
Tableau 5: Les différentes indications Gamma Knife	45
Tableau 6: répartition des patients traités au CNRNS.....	63
Tableau 7: Réponse volumétrique entre les deux fractions	78
Tableau 8: Résultats des séries portant sur les métastases cérébrales traitées en deux temps par radiochirurgie gamma Knife.....	87
Tableau 9: Caractéristiques des patients dans les différentes études publiées	89
Tableau 10: Caractéristiques tumorales dans les différentes études publiées	91
Tableau 11: Caractéristiques des survies et du contrôle local dans les différentes séries publiées.....	96



SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
DONNEES GENERALES	4
I- Les métastases cérébrales	5
A- Données épidémiologiques des métastases cérébrales	5
1-Incidence	5
2- Facteurs démographiques.....	5
i- Age.....	5
ii- Sexe	5
3-Tumeur primitive	6
i- Cancer du poumon.....	6
ii- Cancer du sein.....	6
iii- Mélanome	7
iv- Cancer du rein	7
v- Cancers colorectaux.....	8
4- Topographie des métastases cérébrales	8
B- Physiopathologie	8
B-1 Les facteurs propres aux cellules tumorales.....	9
B-2 Les facteurs propres à l'environnement cérébral.....	10
B-2.1 Les facteurs mécaniques.....	10
B-2.2 La barrière hématoencéphalique (BHE).....	11
B-2.3 Les astrocytes.....	11

C- Diagnostic des métastases cérébrales	12
1- Clinique	12
2- Paraclinique	12
i- TDM Cérébrale	12
ii- IRM Cérébrale.....	13
iii- Protocole d'IRM dans le diagnostic et le suivi	13
iv- Le suivi.....	14
v- IRM de diffusion/perfusion.....	14
vi- Tomographie d'émission a Positions (TEP)	15
D- Facteurs Pronostic	16
E- Traitement	17
1- Traitement médical	18
i- Corticothérapie	18
ii- Anticonvulsivants.....	18
iii- Les Anticoagulants	18
2- Chirurgie.....	19
3- Radiothérapie.....	22
4- Radiochirurgie	25
5- Chimiothérapie	28
6- Thérapies Ciblées.....	31
II- Radiochirurgie : généralités	32
A- Définition initiale au concept actuel	32

B- Historique de la radiochirurgie Gamma Knife	34
C- Mode d'action de la radiochirurgie Gamma Knife	38
D- Description du dispositif.....	39
E-Spécificités de l'intervention.....	41
F- Indications	44
G- Efficacité.....	46
H- Tolérance	47
1- Aiguë	47
2- Tardive	47
MATERIEL ET METHODES	48
I- Population étudiée.....	49
II- Critères d'inclusion.....	50
III- Critères d'exclusion.....	50
IV- Les objectifs de l'étude	50
V- Recueil des Données.....	51
VI- Suites postopératoires et suivi des patients	51
RESULTATS	56
I- La procédure de la radiochirurgie CNRNS	57
i- Introduction	57
ii- Déroulement du Geste.....	58
iii- Prescription de la dose	62
iv- Matériel utilisé	62

II- Epidémiologie.....	63
i- Série globale des Métastases au CNRNS.....	65
ii- Série Mondiale des MC et Pourcentage des MC.....	65
iii-Répartition des patients en fonction du sexe.....	66
ii- Répartition des patients en fonction de l'âge	67
III- Cliniques	68
i- Répartition selon les antécédents.....	68
ii-Les tumeurs primitives.....	69
iii- Répartition des patients selon la manifestation clinique.....	70
iv- Répartition selon le score RPA.....	71
iv- Répartition selon le score de Karnofsky	71
IV- Paraclinique.....	72
i- Imagerie par Résonnance Magnétique	72
ii- Localisation	72
iii- Nombre de lésions	73
V- Volume.....	74
VI- Traitements	77
i- Traitements Oncologiques.....	77
ii- Chirurgie.....	77
iii- Radiothérapie Antérieure	77
VII- Traitement Radiochirurgie Gamma Knife des Métastases Cérébrales.....	77
i- Dose délivrée	78

ii- Evaluation de la Réponse Clinique.....	78
iii-Evaluation de la Réponse Volumique.....	78
iv- Contrôle local.....	79
v- Complications	79
vi- Causes de Décès.....	79
vii- Survie Globale	80
DISCUSSION	85
I- Synthèse des résultats de l'étude	86
II- Comparaison de notre étude aux données de la littérature	87
III- Caractéristiques des Patients.....	88
IV- Caractéristiques Tumorales	90
V- Prise en charge thérapeutique et contrôle local.....	92
VI- Survies Globale	96
VII- Complications	97
VIII- Limites et intérêt de l'étude.....	97
CONCLUSION	98
RESUMES	100
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	104



INTRODUCTION



Les métastases cérébrales représentent la première cause de tumeur maligne cérébrale. 20 à 40 % des patients diagnostiqués avec un cancer systémique développeront des métastases cérébrales.

L'incidence ne cesse d'augmenter régulièrement ces dernières années, du fait du progrès des techniques diagnostiques et de l'allongement de la survie des patients cancéreux grâce à un meilleur contrôle de la maladie systémique (1).

Les principaux cancers primitifs à l'origine des MC(s) sont les cancers bronchiques, du sein, du rein, les mélanomes et les cancers colorectaux.

La prévalence actuelle des MC(s) est de 9% environ parmi les patients atteints de cancer. Ce chiffre est probablement sous-estimé. Les MC(s) apparaissent souvent tardivement dans l'histoire de la maladie dans un contexte de maladie systémique disséminée (2).

En absence du traitement, le pronostic était effroyable dû à une détérioration neurologique rapide, avec une survie médiane de 1 à 2 mois (3).

Le progrès des nouvelles techniques d'imagerie modernes à visée diagnostique et l'évolution thérapeutique en oncologie conduit à l'allongement de la survie des patients cancéreux et à l'amélioration de la qualité de la survie même à un stade métastatique. Cependant, cette augmentation de l'espérance de vie des patients s'accompagne d'une augmentation du risque de développer des MC(s).

La prise en charge thérapeutique classique est l'irradiation de l'encéphale en totalité (EIT) imposée comme étant le traitement standard des patients atteints de MC(s). En effet, si le gain de l'irradiation de l'encéphale en totalité en matière de contrôle cérébral est reconnu, il est à pondérer avec le risque de toxicité neurocognitive notamment à long terme.

L'avènement des techniques d'imagerie modernes (TDM et IRM) et l'amélioration des techniques chirurgicales ont rendu l'exérèse chirurgicale de ces métastases plus fréquente, avec une morbi-mortalité nettement diminuée, de plus elle présente des avantages. Elle peut être réalisée à visée diagnostique, curative ou symptomatique. C'est également le traitement de choix dans la prise en charge des tumeurs volumineuses mais, réalisée seule, le risque de développer une récurrence locale avoisine de 20-40%. C'est pourquoi, l'irradiation de l'encéphale en totalité adjuvante restait indiquée.

Cependant, la radiochirurgie a émergé comme une alternative à la résection chirurgicale, en particulier chez les patients avec des métastases cérébrales solitaires avec une localisation profonde (100) (38). Considérant le caractère invasif minimal de la radiochirurgie avec sa procédure simple et un faible taux d'effets indésirables par rapport à l'irradiation de l'encéphale en totalité, la radiochirurgie stéréotaxique a plus récemment été décrite comme une alternative appropriée, même pour les patients présentant plusieurs métastases cérébrales (101).

Dans un premier temps, nous reviendrons sur l'épidémiologie, la physiopathologie des métastases cérébrales, la prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales et les principes de la radiochirurgie ainsi l'indication.

Dans un second temps, nous détaillerons l'étude mise en place au le Centre National de réhabilitation et de Neurosciences de RABAT, puis nous comparerons à ceux de la littérature.



DONNEES GENERALES



I- Les métastases cérébrales

A- Données épidémiologiques des métastases cérébrales :

1-Incidence

L'incidence des MC(s) est difficilement estimée, alors qu'en réalité elle ne cesse d'augmenter. Ce phénomène peut être expliqué par plusieurs raisons : vieillissement de la population, diminution de la mortalité hors cancer, les meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques, augmentation de l'incidence de certains cancers primitifs, augmentation de la survie des patients atteints de cancer (4). Une récente étude menée aux États-Unis évaluait que le nombre de nouveaux cancers estimé en 2009 aux États-Unis est de 1 479 350 pour une population d'environ 310 millions d'habitants. En se basant sur les travaux autopsiques, sachant que 25 % des patients présentent une (ou plusieurs) MC avant leur décès, ils estiment que 369 837 patients développeront une ou plusieurs MC et que 70 % d'entre eux présenteront une ou plusieurs métastases durant la première année après le diagnostic, soit un nombre attendu de 258 886 nouveaux cas en 2009. L'incidence brute estimée selon cette méthode est donc de 83,5/100 000 habitants et par an(5).

2- Facteurs démographiques

i- Age

Plus de 60% des patients atteints de MC(s) ont entre 50 et 70 ans, la fréquence décroît après 70 ans (6).

ii- Sexe

Le sexe ratio est de 1. Chez l'homme, les MC(s) sont le plus souvent d'origine pulmonaire, alors que chez la femme, elles sont souvent secondaires à un cancer du sein.

3-Tumeur primitive

Les tumeurs pourvoyeuses de métastases cérébrales sont dominées par les cancers du poumon 40-50%, suivi du cancer du sein de 10-20%. Le mélanome représente 10% des MC(s), le cancer du rein jusqu'à 6%, les cancers digestifs 2-3% et l'adénocarcinome primitif inconnu 2-14% des MC(s) (7).

i- Cancer du poumon

Les cancers du poumon sont la cause la plus fréquente des métastases cérébrales chez l'homme et la seconde chez la femme. Souvent les adénocarcinomes et les carcinomes à petites cellules sont les deux types histologiques à l'origine des MC(s). Le délai de survenue des MC(s) par rapport à la découverte du cancer primitif est variable de 6 à 9 mois (8).

ii- Cancer du sein

Le cancer du sein est la première cause des MC(s) chez la femme. Les données autopsiques objectivent une prévalence nettement plus élevée, autour de 30%, chez les femmes atteintes d'un cancer métastatique, ce qui laisse supposer une sous-estimation de la fréquence des métastases cérébrales dans les séries publiées. L'incidence dans les différents sous-types de cancer du sein métastatique est évaluée à 25 à 46 % pour les cohortes de phénotype basal, triple négatif (human pidermal growth factor receptor 2, HER2, non surexprimé, récepteurs des estrogènes et récepteurs de la progestérone négatifs non exprimés), de 25 à 49 % pour les cohortes avec des tumeurs surexprimant HER2, de 7,6 % pour les cohortes avec des tumeurs lumineales A et de 10,8 % pour les cohortes avec des tumeurs lumineales B (9).

Par conséquent, les durées de survie vont de 3 à 25 mois à partir du diagnostic de MC(s) avec une moyenne de 7,3 mois pour les cohortes avec des tumeurs triples négatives, 17,9 mois pour les cohortes avec des tumeurs exprimant HER2, 10,0 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineales A, 22,9 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineales B(10).

iii- Mélanome

Le mélanome cutané est la cause fréquente des MC(s). L'incidence des métastases cérébrales dans les séries cliniques varie de 15 à 50 % alors qu'elle est estimée à 70 à 90 % dans les séries autopsiques. Le cerveau apparaît comme site métastatique initial dans 15 à 20 % des cas. Le délai médian de survenue de la ou des métastase(s) varie de 2,2 à 3,8 ans (11). Avant l'arrivée des thérapies ciblées, les durées médianes de survie globale allaient de 3 à 6 mois avec un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 3 %. Dans les séries avec nouvelles approches chez des patients sélectionnés, ces durées médianes de survie globale peuvent s'étendre de 4 à 8,3 mois (12).

iv- Cancer du rein

Jusqu'à 6 % des métastases cérébrales ont pour origine un cancer primitif du rein. Les métastases cérébrales surviennent typiquement lors de la rechute, qui peut être très tardive (10 à 20 ans), ce qui implique un suivi régulier à vie. Classiquement, un taux de 2 à 10 % de métastases cérébrales complique les cancers du rein lors de la rechute. Une survie prolongée peut être observée chez des patients dont l'état général est conservé permettant un traitement agressif de l'atteinte cérébrale par irradiation en conditions stéréotaxiques ou la chirurgie (13).

v- Cancers colorectaux

L'augmentation de l'incidence de métastases cérébrales secondaires est liée à un allongement de la survie globale de 6 à 24 mois depuis l'introduction de l'oxaliplatine, de l'irinotécan et de thérapies ciblées. Cette incidence reste néanmoins faible de l'ordre de 2 à 3 %.

Les métastases cérébrales surviennent généralement à un stade tardif, multimétastatique, ce qui explique une survie généralement brève (14).

4- Topographie des métastases cérébrales

Les MC(s) sont localisées à l'étage supra-tentorial dans près de 85% des cas. Dans 10%-15%, elles ont des localisations cérébelleuses et entre 3%-5%, elles sont localisées au niveau du tronc cérébral (15).

B- Physiopathologie

La physiopathologie des MC(s) représente une problématique importante pour la mise au point de nouvelles thérapeutiques. L'identification des mécanismes responsables du tropisme cérébral des cellules tumorales circulantes (CTC), variables d'un primitif à l'autre, est difficile. L'amorce du phénomène métastatique à partir du foyer primitif fait l'objet d'actives recherches et plusieurs revues ont été publiées sur ce sujet (48). Le tropisme cérébral proprement dit nécessite l'adhésion des CTC au niveau de l'endothélium cérébral, l'invasion du parenchyme cérébral puis la croissance in situ. Ces étapes sont intriquées et font intervenir de multiples acteurs. La théorie du seed and soil, proposée par Paget, distingue les facteurs propres aux CTC (the seed) et ceux propres au parenchyme cérébral (the soil).

B-1 Les facteurs propres aux cellules tumorales

Le grand nombre de gènes différents exprimés entre les sous-types moléculaires de cancer du sein confirme que leur biologie est différente (49). Quelques auteurs se sont intéressés au potentiel métastatique et ont comparé l'expression des gènes entre la tumeur primitive et les métastases. Récemment grâce aux essais SAFIR 01 et MOSCATO, une analyse moléculaire de métastases chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique a été réalisées en CGH-array. Ce profil a été comparé à celui de la tumeur mammaire primitive chez 93 d'entre-elles. Cette étude a permis de mettre en évidence que la signature génomique de la métastase est très différente de la tumeur primitive et qu'elle s'enrichit de gènes impliqués, en particulier, dans les mécanismes de chimiorésistance (ESR1, TSC1) et de migration cellulaire (FRAS1, SCAPER) (50).

Dans les études cliniques, plusieurs facteurs de risque d'apparition de MC ont été identifiés dans les cancers du sein, dont l'expression d'HER2 (51-52), le statut négatif du récepteur aux œstrogènes (53), le phénotype triple négatif (54), ou la présence d'une mutation de BRCA1 (55). Dans les cancers du poumon, les activations de MET et de EGFR-ERK ont été associées à une incidence supérieure de MC (56-57).

La comparaison de l'expression des gènes entre des MC(s) réséquées et la tumeur primitive de CS a mis en évidence une surexpression de phosphatases, de glycosyl phosphatidylinositol et de gènes codant pour les protéines de la matrice extracellulaire incluant les protéines d'adhésion. La COX2, l'EGFR, le ligand HB-EGF et la ST6GALNAC5 (alpha2, 6-sialyltransférase) ont été identifiés comme des médiateurs du développement des MC(s) (58-59). Le

passage des CTC au travers de la barrière hémato encéphalique(BHE) est ensuite favorisé par l'expression de COX2 (60- 61), de l'angiopoïétine 4, de LTBP1 ou une diminution des E-cadhérines (62). ST6GALNAC5 (alpha2, 6-sialyltransférase), dont l'expression est habituellement restreinte au niveau cérébral (63), participe également au passage des CTC au travers de la BHE. L'invasion tumorale intracérébrale est facilitée par les métallo protéases (dont MMP2) (64), a disintegrin and metalloproteinase 9 (ADAM9) (65), la cathepsines D, la fascin-1, et l'héparanase, alors que la croissance locale est favorisée par des facteurs de prolifération comme HER2, Notch, Wnt (66). KCNMA1 (67), polo-like kinase 1 (68), ou une diminution du pigment epithelium derived factor (PEDF) (69). La néoangiogenèse, indispensable au développement macroscopique des MC(s), est dépendante du VEGF (70), dont la sécrétion serait augmentée par l'expression par les CTC de l'intégrine alphaV-bêta3 (71).

B-2 Les facteurs propres à l'environnement cérébral

B-2.1 Les facteurs mécaniques

À l'état physiologique, 15 % du flux sanguin irrigue le cerveau. Les lieux privilégiés de dissémination métastatique sont les zones cérébrales très irriguées : les hémisphères cérébraux, en particulier au niveau de la jonction substance grise-substance blanche (80 %), puis le cervelet (15 %) et le tronc cérébral (3%). Un tel phénomène, purement mécanique, n'explique cependant pas le tropisme cérébral variable des différents cancers.

B-2.2 La barrière hématoencéphalique (BHE)

La BHE est un endothélium vasculaire spécifique du système nerveux central (SNC) qui protège le cerveau de son exposition à des substances endogènes ou exogènes. Outre les interactions spécifiques entre la BHE et les CTC, mentionnées plus haut, la BHE peut jouer un rôle de « sanctuaire thérapeutique » pour les cellules tumorales se développant à l'abri d'une BHE intacte. En effet, la plupart des molécules utilisées actuellement en oncologie passent difficilement la BHE, soit du fait de leur taille, soit du fait de transporteurs (comme le pgp ou les MRP) qui les rejettent hors du système nerveux central (72). L'importance de ce phénomène est illustrée par la prévalence croissante des MC(s) et des méningites tumorales, par exemple dans le cancer du sein.

B-2.3 Les astrocytes

Les astrocytes sont indispensables à la survie des cellules neuronales, leur apportant des métabolites indispensables et les protégeant des substances cytotoxiques. Curieusement, des contacts étroits sont également observés entre les astrocytes et les cellules tumorales, soulevant la question de leur effet promoteur dans le phénomène métastatique. Le contact astrocyte cellules cancéreuses induit en effet l'expression de gènes de survie par les cellules tumorales (bcl2L1, GSTA5, TWIST1) et les rend chimiorésistantes (73). De plus, plusieurs cytokines comme l'IL6, l'IL1-bêta, le TGF-bêta, le TNF-alpha ou l'IGF, sécrétées par les astrocytes, pourraient jouer un rôle paracrine comme l'ont suggéré les modèles animaux (74).

C- Diagnostic des métastases cérébrales

1- Clinique

La symptomatologie ne permet pas de faire la différence entre une métastase et une tumeur primitive. Les aspects cliniques sont liés à leur localisation, à leur volume et à leur vitesse d'expansion.

La symptomatologie des MC(s) est d'installation brutale dans 50% des cas.

Les signes d'appels les plus fréquents sont, les crises convulsives ou des manifestations pseudo vasculaires.

Dans l'autre moitié des cas, le début est progressif, les principaux symptômes sont : les céphalées (49%), les déficits moteurs focaux (30%), l'ataxie (21%), les troubles du langage (12%) et les troubles visuels et sensitifs (6%).

Parfois, on retrouve des céphalées, des nausées et des vomissements évoquant une hypertension intracrânienne (HITC) (16). Parfois, les lésions peuvent être asymptomatiques et ne sont diagnostiquées que lors des examens de contrôle systématiques.

2- Paraclinique

i- TDM Cérébrale

Dans la majorité des cas, les métastases sont très nettement opacifiées après injection de produit de contraste et de nombreux travaux ont porté sur la technique d'injection la plus adaptée pour la détecter des lésions. L'injection d'une double dose de produit de contraste associée à une acquisition retardée améliore de façon significative la sensibilité de l'examen (17).

Les métastases ont une densité identique ou légèrement inférieure à celle du parenchyme cérébral, et en l'absence de signes indirects (réaction œdémateuse, compression ventriculaire et des espaces sous arachnoïdiens), ne sont habituellement pas visibles sur un scanner sans injection de produit de contraste.

Elles sont hyperdenses lorsqu'elles sont le siège de phénomènes hémorragiques ou calcifications et en cas des tumeurs hyper-cellulaires à rapport nucléo-cytoplasmique élevé (18).

L'atteinte corticale est pure et rare, les lésions sont de petites tailles, sans œdème ou avec une très faible réaction œdémateuse et ne sont visibles qu'après injection de produit.

Lorsque la TDM est normale malgré une forte suspicion clinique, il faut compléter par une IRM.

ii- IRM Cérébrale

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) constitue l'examen de référence pour le diagnostic des MC(s). Cet examen permet de déterminer le nombre, la topographie, la taille des lésions mais également permet d'assurer un suivi régulier en post-thérapeutique. En cas de contre-indication de l'IRM, un scanner est réalisé. En cas de chirurgie, une IRM postopératoire doit être réalisée 24h à 48h, à la recherche d'un éventuel reliquat tumoral post-opératoire.

iii- Protocole d'IRM dans le diagnostic et le suivi

Il est recommandé de réaliser les séquences suivantes : une séquence T1 sans injection de contraste, une séquence 3D, réalisée après injection de contraste, une séquence T2 et FLAIR à compléter parfois par des séquences de diffusion/perfusion.

La séquence 3D présente un intérêt car elle permet la détection des lésions de petites tailles inférieures ou égales à 5mm (19).

La séquence 3D-FLAIR réalisée après injection du produit de contraste améliore la détection des métastases corticales de taille < 10 mm. De plus un hyper-signal du liquide cébrospinal sur le FLAIR est assez évocateur de métastases leptoméningées (20). Du fait de la dissémination hématogène, les MC(s) prédominent à la jonction de la substance blanche-grise. La prise de contraste est la règle, sous forme nodulaire ou annulaire associée à un œdème vasogénique péri-lésionnel souvent très marqué.

iv- Le suivi

Les IRM(s) de surveillance doivent être réalisées avec un rythme régulier, idéalement dans le même centre et interprétées par le même radiologue et selon les mêmes modalités de réalisation. Après un traitement des MC(s) par RTS, la différenciation d'une vraie progression de la radionécrose (RN) avec les séquences standards d'IRM constitue un vrai challenge. Le diagnostic de RN est rendu difficile car peu d'études mettent en corrélation les données de l'imagerie et le résultat anatomo-pathologique en raison d'un faible taux de résection ou de biopsie.

v- IRM de diffusion/perfusion

Les séquences de diffusion reposent sur la détection des mouvements aléatoires de l'eau dans le parenchyme cérébral, en utilisant un coefficient de diffusion local. En effet, une hyper-cellularité est associée à une diminution de l'espace extracellulaire qui se traduit par une diminution du coefficient de diffusion de l'eau (ADC) et qui serait plus en faveur d'une progression tumorale

(21). L'IRM de perfusion permet de caractériser la vascularisation de la tumeur, plusieurs outils sont utilisés en pratique tels que la mesure du volume sanguin cérébral relatif (rCBV).

Il est supposé que ce facteur augmente en cas de récurrence tumorale.

Ainsi, il a été constaté chez 27 patients traités pour MC(s) par SRS, un seuil optimal de rCBV de l'ordre de 2.1, les patients qui ont présenté une récurrence avaient un seuil de rCBV variant entre 2.1 et 10, contre un rCBV entre 0.39 et 2.57 en faveur d'une RN (22). L'utilisation de ce seuil permet d'obtenir une sensibilité de 100% et une spécificité de 95.2%. Sur cette base, le rCBV est devenu un outil intéressant pour la distinction entre RN et progression.

vi- Tomographie d'émission a Positions (TEP)

La tomographie par émission de positon (TEP) est très limitée dans la recherche de localisations cérébrales, car la fixation physiologique du cortex cérébral est intense et peut gêner la visualisation d'éventuelles métastases cérébrales.

La TEP garde cependant un intérêt majeur pour la recherche de la lésion primitive d'une lésion métastatique cérébrale isolée et l'évaluation de la maladie systémique, mais le manque de sensibilité des acquisitions corps entier en TEP au (18F)-FDG réalisées pour la détection de métastases cérébrales dans le bilan d'extension des tumeurs solides rend indispensable la réalisation d'une IRM cérébrale. La TEP aux acides aminés garde une place dans le diagnostic différentiel entre progression et radionécrose au cours du suivi des patients est en cours d'évaluation (23).

D- Facteurs Pronostic

Le pronostic des patients atteints de MC est globalement mauvais. La survie est souvent courte de 4 mois.

Le score RPA (Recursive Partitioning Analysis), du groupe RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (Annexe 1) ont permis de repartir en 3 groupes des patients, selon de l'âge, selon l'index de Karnofsky (Annexe 2) KPS, selon la topographie, du nombre des MC(s), du type histologique et du contrôle de la tumeur primitive (24).

Le groupe 1, correspond aux patients avec le pronostic de survie le plus favorable. Il regroupe les patients dont le KPS est au moins égal à 70, d'âge inférieur à 65 ans et dont la tumeur initiale est contrôlée sans autre localisation métastatique. Leur médiane de survie est évaluée à 7,1 mois.

Le groupe 2, hétérogène et la médiane de survie est évaluée à 4,2 mois.

Les patients du groupe 3 ont un KPS inférieur à 70. Leur médiane de survie est de 2,3 mois.

Tableau 1: Score de RPA.

RPA I	RPA II	RPA III
Indice de KARNOFSKY $\geq 70\%$ Age < 65ans Absence de métastases extra crâniennes Tumeur primitive contrôlée	Indice de KARNOFSKY $\geq 70\%$ Et/ou Age >65ans Et/ou présence de métastases extra crâniennes Et/ou tumeur primitive non contrôlée	Indice de KARNOFSKY <70%

Par ailleurs, les facteurs associés à un bon pronostic sont : un bon score PS, une maladie tumorale systémique limitée, des niveaux normaux de LDH, un âge de moins de 70 ans et pas plus de deux métastases cérébrales.

Cette étude rapporte que les patients qui ont eu des MC secondaires à un cancer du sein ont un meilleur pronostic, par rapport à ceux atteints de métastases cérébrales provenant d'autres histologies primitives (25).

Tableau 2: Evaluation de la survie selon le statut RPA.

RPA		Médiane de survie (mois)
I	MC Unique	13,5
	MC multiple	6
II	MC Unique	8,1
	MC multiple	4,1
III		2 ,3

La survie est un peu plus longue pour les métastases solitaires et beaucoup plus courte pour les métastases multiples.

E- Traitement

La stratégie thérapeutique est idéalement discutée en réunion de concertation multidisciplinaire dédiée à la neuro-oncologie et tient compte de l'objectif du traitement. Elle prend en considération l'ensemble de la pathologie néoplasique et veille à conserver l'équilibre avantages-inconvénients, tant en matière de survie qu'en matière de qualité de vie à préserver.

La prise en charge des MC(s) est multidisciplinaire.

1- Traitement médical

i- Corticothérapie

Les corticostéroïdes sont les plus utilisées dans le traitement symptomatique des MC(s). Ils agissent sur l'œdème péri-tumoral en réduisant la perméabilité vasculaire qu'ils diminuent par leur action anti inflammatoire. Les patients traités par dexaméthasone donnent des réponses spectaculaires cliniquement, avec amélioration des céphalées, des troubles cognitifs et des déficits neurologiques, malheureusement ils présentent des effets secondaires nombreux. Il faut par conséquent les utiliser à la dose minimale nécessaire et le moins longtemps possibles (26).

ii- Anticonvulsivants

Les anticonvulsivants servent à empêcher les crises d'épilepsie. La prophylaxie anticonvulsive n'est pas recommandée chez les patients atteints de tumeurs au cerveau, qu'elles soient primaires ou métastatiques. Les auteurs qui préconisent un traitement prophylactique s'appuient sur des études rétrospectives et sur le fait que la fréquence des crises d'épilepsie est plus élevée dans la première semaine postopératoire.

En cas de survenue d'une crise épileptique inaugurale chez un patient avec une lésion tumorale intracrânienne, il est fortement recommandé de débiter un traitement médicamenteux avec une substance dépourvue d'effets inducteurs enzymatiques au niveau hépatique (27).

iii- Les Anticoagulants

Ils sont indiqués en cas de métastases spontanément hémorragiques chez un patient présentant une thrombose veineuse des membres inférieurs, il est possible de recourir à la pose d'un filtre cave, même si ce dernier est associé à des complications dans 60 % des cas.

En pratique, la recommandation actuelle est de traiter les thromboses veineuses profondes par des anticoagulants pour les patients ayant des métastases à faible risque hémorragique et de discuter le filtre cave ou les anticoagulants sous stricte surveillance pour les métastases à fort risque hémorragique, comme le mélanome malin ou le cancer du rein (76).

2- Chirurgie

Le traitement chirurgical reste l'un des éléments majeurs du traitement carcinologique puisqu'il augmente la survie globale des patients atteints de MC. La chirurgie des MC(s) permet de soulager le patient des symptômes neurologiques liés à sa tumeur. Ainsi, les tumeurs volumineuses responsables d'une hypertension intracrânienne, ainsi que les tumeurs symptomatiques situées en zones éloquentes représentent une indication d'exérèse chirurgicale. La localisation tumorale doit également être prise en compte. En effet, une tumeur cérébelleuse réalisant un effet de masse avec risque d'engagement ou hydrocéphalie associée doit faire l'objet d'une exérèse chirurgicale.

Kallkanis et al ont rapporté que la résection chirurgicale d'une MC unique associée à une (IET) montre une amélioration significative de la survie globale(28).

Bindal et al. ont montré qu'une exérèse chirurgicale jusqu'à trois métastases est aussi bénéfique qu'une résection d'une lésion unique (29).

Pachell et al, ont montré le bénéfice la chirurgie associée à une IET comparée à la IET seule entraînait une réduction du taux de récurrence locale de 52% à 20%, une amélioration de la survie globale de 15 à 41 semaines et un allongement de la durée d'indépendance fonctionnelle de 8 à 38 semaines (30).

Ces deux études ont montré que la chirurgie améliorait la survie globale, le contrôle local et la durée d'indépendance fonctionnelle comparée à la IET seule. Une troisième étude randomisée de phase III similaire ne retrouvait pas d'amélioration significative de la survie globale dans le bras chirurgie plus IET contre IET seule (31).

La réalisation d'une IET adjuvante après un traitement local permet une amélioration significative du contrôle local et du contrôle intracrânien mais est associée à une détérioration cognitive et de la qualité de vie sans gain en termes de survie globale(32).

Mahajan et al, ont rapporté dans leur étude l'impact de la radiochirurgie adjuvante après chirurgie chez les patients atteints d'une oligo-métastatique cérébrale. En effet, le taux de survie sans récurrence locale à 6 mois était de 43% dans le groupe chirurgie plus radiochirurgie stéréotaxique et de 72% dans le groupe chirurgie seule (33). Par ailleurs, les auteurs montraient aussi que la taille des lésions avait l'importance sur l'impact significatif négatif sur le contrôle local.

Une autre étude comparant la radiochirurgie stéréotaxique et l'IET après chirurgie sur une série avec un grand nombre des patients ne retrouvait pas d'impact de l'une ou l'autre des stratégies sur la survie globale mais un déclin cognitif significativement supérieur dans le bras IET.

En effet, le délai médian de survenue d'une détérioration cognitive était de 3.7 mois dans le groupe chirurgie plus radiochirurgie stéréotaxique et de 3.1 mois dans le groupe chirurgie plus IET.

Enfin, le contrôle local était meilleur dans le bras IET (80.4%) compare au bras radiochirurgie stéréotaxique (87.1%) (77).

Tableau 3: Résultats des essais évaluant l'impact de la chirurgie dans les MC(s)

	Traitement	Survie Médiane (mois)	% patient avec une progression	Médian de progression (mois)
Patchell et al. 1990	G1:IET (n=23) G2:chirurgie+ IET (n=25)	G1 : 43 semaines G2 : 4 semaines	<u>Locale :</u> G1 :46% G2:10%(p<0.001)	<u>Locale :</u> G1:27 sem. G2: >50 sem.
Vecht et al. 1993	G1:IET (n=31) G2:chirurgie+I ET (n=41)	G1:6,3mois G2:15 mois	NR	NR
Mintz et al. 1996	G1:IET (n=43) G2:chirurgie+ IET (n=41)	G1:6,3mois G2:5,6mois	NR	NR
Patchell et al. 1998	G1:chirurgie (n=46) G2:chirurgie+ IET (n=49)	G1: 43 semaines G2: 48 semaines	G1: 43 semaines G2: 48 semaines	Locale : G1: 46% G2: 10%
Kocher et al. 2011	G1:chirurgie/ RST G2:chirurgie/ RCS+IT	G1:10,9mois G2:10,7 mois	<u>Intracrânienne</u> G1:78% G2: 48%	<u>Intracrânien</u> <u>ne</u> G1: 3,4 mois G2: 4,6 mois
Mahajan et al. 2017	G1:chirurgie +RCS (n=63) G2:chirurgie (n=65)	G1: 17 mois G2: 18 mois	<u>Locale :</u> G1:24% G2:48%	<u>Locale :</u> G1:non atteint G2: 7,6 mois
Brown et al. 2017	G1:chirurgie +RCS (n=98a G2: chirurgie + IET (n=96)	G1: 12,2 mois G2: 11,6 mois	<u>Locale :</u> G1:80,4% G2: 87,1%	<u>Locale :</u> NR

Abréviations : IET: Irradiation Encéphalique Totale, RCS = Radiochirurgie Stéréotaxique,

NR = non rapporte, NS= non significatif

3- Radiothérapie

Jusqu'à récemment le traitement de référence des métastases cérébrales était l'irradiation de l'encéphale en totalité. L'irradiation de l'encéphale permet de traiter les MC(s) en place et d'avoir une action sur les lésions microscopiques. Au-delà de trois métastases, l'irradiation de l'encéphale reste la référence. Dans le cadre du cancer du rein et du mélanome, le bénéfice de l'irradiation de l'encéphale en termes de taux de contrôle local ou de survie sans récurrence ou globale reste incertain (34).

En pratique, il existe plusieurs protocoles de doses et de fractionnement sans aucune preuve de la supériorité des schémas proposés. Trois schémas sont retenus par l'équipe du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et ont été repris dans le référentiel de l'ANOCEF(35) pour l'irradiation encéphalique in toto : le plus classique est 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy sur 2 semaines. Il permet de limiter la symptomatologie neurologique tout en étant palliatif puisque cette dose est trop faible pour un contrôle durable de la maladie métastatique encéphalique ; le schéma 37,5 Gy en 15 fractions sur 3 semaines est un schéma optimisé pour limiter les complications neurocognitives à long terme pour les patients ayant une espérance de vie supposée longue; enfin, le schéma 20 Gy en 5 fractions sur une semaine est un schéma plus rapidement réalisé chez des patients fatigués et ayant une espérance de vie supposée courte. Une étude randomisée s'adressant à des patients avec un bon état général et une MC unique, a comparé une chirurgie seule à une chirurgie suivie d'une IET. Après chirurgie seule, le taux de récurrence cérébrale globale est de 70 % avec 46% de récurrence locale et 37 % de récurrence ailleurs dans le cerveau comparé à 18% de récurrence cérébrale globale avec 10 % de récurrence locale et 14 % de récurrence régionale si la IET suit la chirurgie.

De plus, un décès d'origine neurologique est estimé à 44 % dans le bras chirurgie seule et de 14 % dans le bras combinant chirurgie et IET. Il est à noter que 2/3 des patients traités par chirurgie seule ont dû avoir recours à une IET de rattrapage au moment de la récurrence.

Cette étude plaide donc pour la programmation systématique d'une IET adjuvante après une chirurgie.

En effet, avec une chirurgie seule, le patient a un moins bon contrôle de la maladie cérébrale et un plus grand risque de décéder d'une cause neurologique (36).

Les analyses univariées montraient une meilleure survie dans le groupe avec

IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les patients avec métastase unique (6.5 vs 4.9 mois). Il faut cependant noter que la médiane de survie des patients atteints d'une seule MC traités par IET était particulièrement basse. Le PS à 6 mois était plus souvent stable ou amélioré chez des patients traités par la combinaison IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques (43% vs 27%).

En analyse multivariée, la survie était améliorée pour les patients RPA 1 ou selon le type de primitif. Dans cet essai, la combinaison IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques améliorait le pronostic fonctionnel estimé par le KPS pour tous les patients et la survie pour les patients avec une seule MC. Le traitement combiné améliorait la survie globale et le contrôle local des patients atteints de deux ou trois MC(s), mais sans significativité pour la survie globale. En outre, le traitement combiné permettait également d'améliorer la qualité de vie sur le plan neurologique et une moindre dépendance aux Corticoïdes (37).

Aoyama et al, ont rapporté dans une étude randomisée de 132 patients atteints d'une à quatre MC(s). Les taux de contrôle local, de contrôle régional et de contrôle intracrânien total étaient supérieurs chez les patients traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques et IET par rapport à ceux traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule. La médiane de survie globale était non significativement meilleure en cas de traitement combiné (8.0 mois vs.7.5 mois). Un décès de cause neurologique était noté dans 22.8% des cas d'IET et radiothérapie en conditions stéréotaxiques vs. 19.3% dans le groupe radiothérapie en conditions stéréotaxiques seule(40).

L'essai de l'EORTC 22952-26001 était mené chez des patients avec une à trois métastases de tumeurs solides avec une maladie systémique stable et un état général préservé (PS>2). Les patients traités par chirurgie ou radiochirurgie étaient ensuite randomisés entre IET ou surveillance (38).

Le temps médian avant détérioration du PS (objectif principal) était similaire dans les 2 groupes (9.5 vs. 10 mois respectivement), la survie globale (10.7 mois vs10.9 mois respectivement). A 2 ans, l'IET permettait cependant une réduction du risque de récurrence locale (de 59% à 27% pour les patients traités par chirurgie et de 31% à 19% pour les patients traités par radiochirurgie) ou à distance (de 42% à 23% pour les patients traités par chirurgie et de 48% à 33% pour les patients traités par radiochirurgie). Par ailleurs, cette étude a permis de démontrer un impact négatif de l'IET sur la fonction cognitive des patients et recommande donc une surveillance rapprochée après traitement focal (39). L'irradiation encéphalique est généralement bien tolérée, les principaux effets secondaires aigus comprennent des nausées, des vomissements, des céphalées, des vertiges, alopecie et une fatigue du type lassitude ou somnolence qui peut durer plusieurs mois. Les troubles précoces de la mémoire sont constants qui sont une constatation classique, qui disparaissent après quelques mois.

La radionécrose cérébrale est une complication relativement fréquente qui soulève le problème du diagnostic différentiel avec une récurrence tumorale. Malgré les avancées technologiques de l'IRM multimodale (spectroscopie et perfusion) et de l'imagerie métabolique (PET et SPECT), le diagnostic de nécrose est porté avec une spécificité de 50 à 90 % (78). Le diagnostic de radionécrose dans ces cas, le seul moyen reste l'histologie. De plus, nous savons que les tumeurs cérébrales irradiées présentent des foyers mixtes associant nécrose et infiltration tumorale (41).

4- Radiochirurgie

En 1949, le Professeur Lars Leksell publia un article décrivant l'instrument qu'il avait inventé et qui comprenait un cadre et un système d'arc mobile s'emboîtant sur celui-ci ; l'ensemble permettait d'atteindre très précisément une structure intracérébrale à partir de n'importe quel point d'entrée au niveau du crâne. Ce système de stéréotaxie était initialement dévolu à l'insertion d'électrodes en profondeur dans le cerveau pour des traitements par électrocoagulation ou par électrolyse. Dans un second article publié en 1951, Leksell décrivit l'adaptation de ce système de stéréotaxie pour l'administration d'un rayonnement X ou de rayons gamma focalisés sur une cible intracrânienne. Par cette publication, Lars Leksell inventa à la fois le concept de la radiochirurgie et également le premier instrument stéréotaxique pouvant réaliser un tel traitement. Cet outil rudimentaire consiste en un cylindre connecté à un tube à rayons X et attaché à l'arc du cadre stéréotaxique. Cette technique permet de délivrer de manière extrêmement précise une irradiation focale à haute dose dans un volume tumoral sphérique, dont le diamètre ne dépasse pas 3 cm, tout en préservant le tissu périphérique. La RCS a ceci de particulier qu'elle permet de traiter des lésions sans incision chirurgicale. Elle permet d'intervenir sur des

zones très délicates et d'accès difficile, quand la chirurgie n'est plus possible à cause des risques inhérents aux gestes thérapeutiques. Les conditions d'intervention peu traumatisantes sont l'autre aspect attrayant de cette technique.

Les principales améliorations apportées au Le Gamma Knife® PerfeXion™ visent essentiellement l'intégration d'un système de dosimétrie informatisé, qui, dans ses applications les plus performantes, permet de planifier la dose administrée en temps réel et en trois dimensions. Le Gamma Knife® PerfeXion™ reste un instrument dédié quasi exclusivement aux interventions visant les structures cérébrales ou voisines du cerveau. Il est d'utilité optimale en présence de certaines anomalies et tumeurs cérébrales, et de quelques troubles d'origine cérébrale. Le Gamma Knife se caractérise par la mise en place d'un cadre stéréotaxique sur la tête du patient et l'émission des rayons par une source immobile.

La particularité première du Gamma Knife est la multiplicité des sources de rayonnement. En effet, 192 sources de cobalt 60 fixes, réparties également sur un support hémisphérique émettent chacune un fin faisceau de rayons. On place la tête du patient de manière à ne traiter que les lésions situées dans le foyer cible. Cette configuration permet de faire converger tous les faisceaux sur une cible commune. Le diamètre des faisceaux et l'agencement des sources permettent d'optimiser l'intensité du rayonnement dirigé sur la cible tout en réduisant au minimum l'irradiation des tissus sains avoisinants. Le Gamma Knife permet de traiter des lésions touchant des structures vitales qui ne font pas plus de deux mm, comme les nerfs crâniens, le chiasma optique et le tronc cérébral, sans léser (théoriquement) les tissus sains.

Le premier patient fut traité en 1975 à STOCKHOLM, ce n'est qu'au début des années 1990 que les résultats encourageants publiés par STURM en 1987 firent naître chez les radioneurochirurgiens un véritable intérêt pour le traitement des métastases cérébrales (89) (90). Depuis de nombreuses équipes utilisant soit un accélérateur linéaire soit le Gamma Knife, ont rapporté leur série et confirmé les bons résultats obtenus par l'équipe de Sturm(91) (92).

Abboud a rapporté dans une étude prospective 74 cas de patients présentant des métastases cérébrales traitées par radiochirurgie Gamma Knife® au niveau du Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences à RABAT sur une durée de trois ans de juin 2008 à juin 2011. La survie moyenne chez nos patients était de 8.03 mois avec une extrême allant jusqu'à 39 mois et le control local était de 100% à 3mois et de 97% à 6mois avec des complications minimales qui étaient limitées à un œdème cérébral chez 4% des patients et une radionécrose chez 2.7% des patients.

Pour les lésions supérieures à 30 mm, l'efficacité deviendrait moins bonne, et le risque de complications augmenterait car la réponse aux radiations est fortement corrélée à la taille de la tumeur. La chirurgie serait donc l'indication pour les MC > 3 cm ; mais cette indication est limitée par l'accessibilité de la tumeur, la localisation de la tumeur, le nombre de lésions et l'état systémique du patient. Les études récentes ont montré que le traitement fractionné était une bonne alternative pour un meilleur contrôle

Nous aborderons plus en détail cette technique dans notre étude.

5- Chimiothérapie

La chimiothérapie est un arsenal thérapeutique dans la prise en charge des MC(s). Par rapport à son taux de réponse dépendant essentiellement de la chimiosensibilité de la tumeur primitive, l'efficacité est montrée par son effet à la fois sur la maladie systémique et sur les MC(s). Le problème majeur auquel est confrontée la chimiothérapie est le franchissement de la BHE qui ne permet en théorie que le passage des petites molécules et des produits liposolubles. Le choix d'un agent efficace sur le cancer primitif est le facteur le plus important à prendre en compte (81). La **capécitabine**, les **anthracyclines** et les **sels de platine** peuvent apporter une nette contribution en termes de taux de réponse, alors que l'efficacité des **taxanes** semble atténuée. Enfin, le temozolomide ne démontre clairement pas d'activité dans cette population tumorale (82). **Edelman et al.** ont revu de façon rétrospective les résultats d'un essai de phase III randomisé comparant les associations **gemcitabine- carboplatine**, **gemcitabine- paclitaxel** ou **paclitaxel- carboplatine** afin d'étudier les réponses dans les sous-groupes de patients porteurs de MC, aucune différence n'était mise en évidence sur le taux de réponse et la survie (42).

A ce jour, une seule étude randomisée de phase III a comparé l'efficacité de la radiothérapie seule à la combinaison radiothérapie chimiothérapie dans des MC(s) d'origine pulmonaire avec une bonne réponse tumorale comparée à la radiothérapie seule (74 % contre 36 %) mais sans bénéfice en termes de survie (43).

Certains auteurs recommandent d'utiliser la chimiothérapie en première ligne de traitement dans les MC(s) des cancers les plus chimiosensibles comme les choriocarcinomes et les cancers du sein. Lors des récurrences, les chimiothérapies prescrites en deuxième ligne ont montré qu'elles pouvaient encore produire des réponses dans 30 à 40 % des MC de cancer du sein et du poumon (44) (45,46).

Wang et al. ont évalué l'association concomitante de **gefitinib** à une IET (50Gy en fractions de 2 Gy) chez des patients atteints de métastases cérébrales de CBNPC, comparativement à une combinaison de chimiothérapie et IET. Les patients traités par **gefitinib** avaient un taux de réponse de 54%, une médiane de survie améliorée dans le groupe **gefitinib** (13.3 mois vs 12.7 mois, $p < 0.05$), une survie globale non améliorée par rapport au groupe chimiothérapie, et une tolérance acceptable, dans la mesure où il n'était pas observé de toxicité de grade 3, avec une tolérance meilleure que la chimiothérapie (47).

Tableau 4: Taux de réponse des métastases cérébrales aux différents agents de Chimiothérapie

Etude	Régime	Cancers primitifs	N	N K sein et MC	Réponse complète (%)	Temps jusqu'à à SSP
Rosner 1986	Divers (CFP, CFPMV, MPV, A)	sein	100	100	50	NR
Boogerd 1992	CMF (n=20)/FAC (n=2)	sein	22	22	54	NR
Friedman 2003	TMZ 150 mg/m ² .j 1-7, 15-21, J1=J28	Tumeurs solides	52	15	6	NR
Siena 2003	TMZ 150 mg/m ² .j 1-7, 15-21, J1=J28	Tumeurs solides	62	21	19(n=21)	1.9mois
Trudeau 2006	TMZ 150 mg/m ² .j 1-7, 15-21, J1=J28	sein	19	15	18	NR
Rivera 2006	Escalade de dose TMZ + capécitabine	sein	24	24	-	3 mois
Franciosi 1999	Cisplatine 100 mg/m ² J1 Etoposide 100 mg/m ² J1, J3, J5	Tumeurs solides	107	56	38 (n=56)	4 mois
Christodoulou 2005	TMZ 150 mg/m ² J1-J5 Cisplatine 75 mg/m ² J1=J21	Tumeurs solides	32	15	40 (n=15)	2.9 mois

MC : métastases cérébrales, RO : réponse objective, TJP : temps jusqu'à progression, SSP Survie sans progression, TMZ : temozolomide.

6- Thérapies Ciblées

o Hormonothérapie :

Il a été suggéré que le tamoxifène pouvait atteindre des concentrations similaires au niveau des MC(s), de la tumeur primitive et du sérum (83). De même, quelques cas de réponses objectives au tamoxifène ou aux anti-aromatases, ainsi que des longues survies ont pu être rapportés (84-86).

o Anti-angiogéniques

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal se liant au VEGF. Son intérêt dans le traitement des cancers du sein métastatiques HER2-négatifs a été démontré dans plusieurs études randomisées, dans lesquelles en association à la chimiothérapie, il augmente les taux de réponse et la survie sans progression, sans impacter la survie globale (87, 88).

o Thérapies anti-HER2

Le trastuzumab a représenté une avancée majeure dans le traitement des patientes présentant un cancer du sein HER2-positif. L'introduction de cet anticorps monoclonal anti-HER2 a drastiquement amélioré la survie des patientes métastatiques, ce qui s'est traduit par l'augmentation sensible de l'incidence des MC(s), ce phénomène ayant probablement des causes multifactorielles (89).

II- Radiochirurgie : généralités

A- Définition initiale au concept actuel

La Radiochirurgie est le terme popularisé par Lars Leksell en 1949 pour désigner une méthode permettant de focaliser de petits faisceaux ionisants dans un volume intracérébral dans le but d'éradiquer une tumeur ou un processus pathologique.

Plusieurs définitions ont été données à cette technique au fur et à mesure de son évolution depuis les années soixante jusqu'à présent.

- Définitions:

- Définition de Lars Leksell :

La Radiochirurgie stéréotaxique est une technique non-invasive de destruction des tissus ou des lésions intracrâniennes qui sont inaccessibles ou inadaptés à la chirurgie ouverte. (75)

- Börje Larsson :

Co-inventeur du Gamma Knife a élargi cette définition aboutissant à :

La Radiochirurgie signifie tout type d'application de rayonnements ionisants, en biologie ou en médecine clinique expérimentale, visant la destruction complète et précise des structures cibles choisies contenant les cellules saines et / ou pathologique sans dégâts significatifs concomitants ou tardifs au niveau des tissus adjacents. (76)

- La définition moderne :

A été homologuée aux Etats-Unis. Le Conseil de l'AANS, le comité exécutif du Congrès des neurochirurgiens et le conseil d'administration de l'American Society for Therapeutic Radiology et d'oncologie se sont mis d'accord sur une définition contemporaine de la Radiochirurgie stéréotaxique.

La Radiochirurgie stéréotaxique est une discipline à part entière qui utilise des rayonnements ionisants externes dans certains cas pour inactiver ou éliminer une cible définie dans la tête ou la colonne vertébrale et sans qu'il soit nécessaire de procéder à une incision. La cible est définie par imagerie stéréotaxique de haute résolution. Pour garantir la qualité des soins aux patients. La procédure implique une approche pluridisciplinaire avec une équipe composée d'un neurochirurgien, un radio-oncologue, et un physicien médical " (77).

Cet énoncé est également publié en ligne sur www.AANS.org.

Le caractère "chirurgical" de ce procédé naît de l'important gradient de dose entre le volume cible et les tissus sains voisins et la précision balistique permise par l'utilisation d'un cadre stéréotaxique. Le cadre stéréotaxique est mis en place de façon invasive (vis implantées) ou non sur le crâne du patient avant la réalisation des différentes étapes d'imagerie (IRM, scanner, angiographie) et laissé jusqu'à la réalisation de l'irradiation pour garder un repère géométrique invariable, néanmoins, une nouvelle génération de machine permet un traitement avec les mêmes innocuité et précision sans cadre invasif (ICON ou autres.....) (78).

L'usage a réservé le terme de Radiochirurgie au fait de délivrer le traitement en une fraction et préfère le terme de radiothérapie stéréotaxique en cas de traitements fractionnés. Cette technique a connu ces dernières décennies un vif engouement et a vu ses indications se multiplier, les statistiques mondiales font état de plus de 1million de patients traités par la Radiochirurgie Gamma Knife jusqu'à ce jour. Le Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences de RABAT, riche de l'étroite collaboration entre les équipes de neurochirurgie, neuroradiologie, Radiochirurgie et radiothérapie, s'est lancé dans cette technique à partir du 10 juin 2008.

B- Historique de la radiochirurgie Gamma Knife

Leksell a développé une machine dédiée à la Radiochirurgie, le Gamma-Unit ou Gamma Knife. Il s'agit d'une coque hémisphérique de plomb contenant un grand nombre de sources de Cobalt 60 (179 pour la première génération) permettant la délivrance de faisceaux de rayons gamma convergents avec obtention d'une dosimétrie de forme discoïde.

La première utilisation clinique en 1968 a eu lieu à Linspång, site de construction suédois du Gamma Knife. L'indication était un craniopharyngiome.

Professor Lars Leksell with the first Gamma Knife - 1968



Figure 1: Le professeur LARS LEKSELL avec le premier appareil Gamma Knife en 1968.

Les années 70 furent celles du développement des indications par des neurochirurgiens suédois dans le cadre de tumeurs de la base du crâne et de malformations artérioveineuses. Le premier Gamma Knife de deuxième génération (201 sources de Cobalt 60) permettant l'obtention d'une dosimétrie

sphérique fut développée en 1975 à Stockholm. En 1999 est apparu le modèle C du Gamma Knife. Ce nouveau modèle bénéficie des avancées en termes de dosimétrie et de robotique.

Il possède un système de positionnement automatique(APS) qui optimise la réalisation de traitements multicentriques ainsi que la durée des procédures. Les Etats Unis eurent le cinquième Gamma Knife au monde en 1987 à l'université de Pittsburgh. La France s'est dotée de son premier Gamma Knife en 1992 au C.H.U. De la Timone à Marseille. Le Maroc s'est doté de son premier Gamma Knife de dernière génération: (Gamma Knife® perfeXion™) en 2008 au Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences à Rabat.

Vers 2000, 123 appareils Gamma Knife étaient opérationnels à travers le monde et plus de 257 appareils jusqu'à 2012.

First installation of Gamma Knife® Model U 1987



Figure 2: Gamma Knife® MODEL U 1987

First installation of Gamma Knife[®] Model B 1996



Figure 3: Gamma Knife MODEL B 1996

First installation of Gamma Knife[®] C 1999



Figure 4: Gamma Knife MODEL C 1999



Figure 5: model Gamma Knife® perfeXion™ (Elekta Instrument AB. Stockholm. Sweden)

N.B :L'icongraphie est prise du site internet d'Elekta®



Figure 6: dernier model Gamma Knife 2015(102)

C- 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.

D- 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.
- Le lit du patient couplé au système de positionnement électrique.
- La console de commande de l'unité.
- Le système informatique de planification des interventions Leksell

Gamma PlanTM.

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).

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 7:Montrant l'appareil Gamma Knife Icon™ du CNRNS de Rabat, l'unité de rayonnement et le lit du patient .

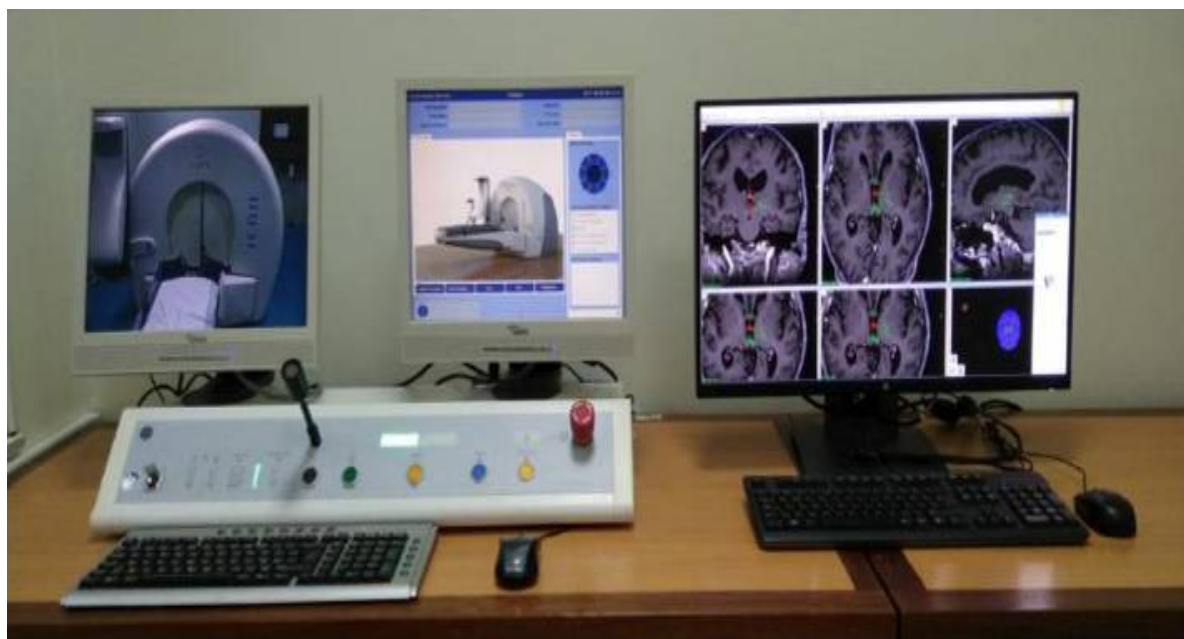


Figure 8:Montrant la console de contrôle et de l'interface du logiciel de planification du Leksell Gamma Knife Icon™ du CNRNS de Rabat.



Figure 9: Montrant des sources de cobalt et des capsules les contenant.

E-Spécificités de l'intervention

- 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 PlanTM 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 10: Montrant la position du patient dans l'unité de rayonnement au cours du traitement.

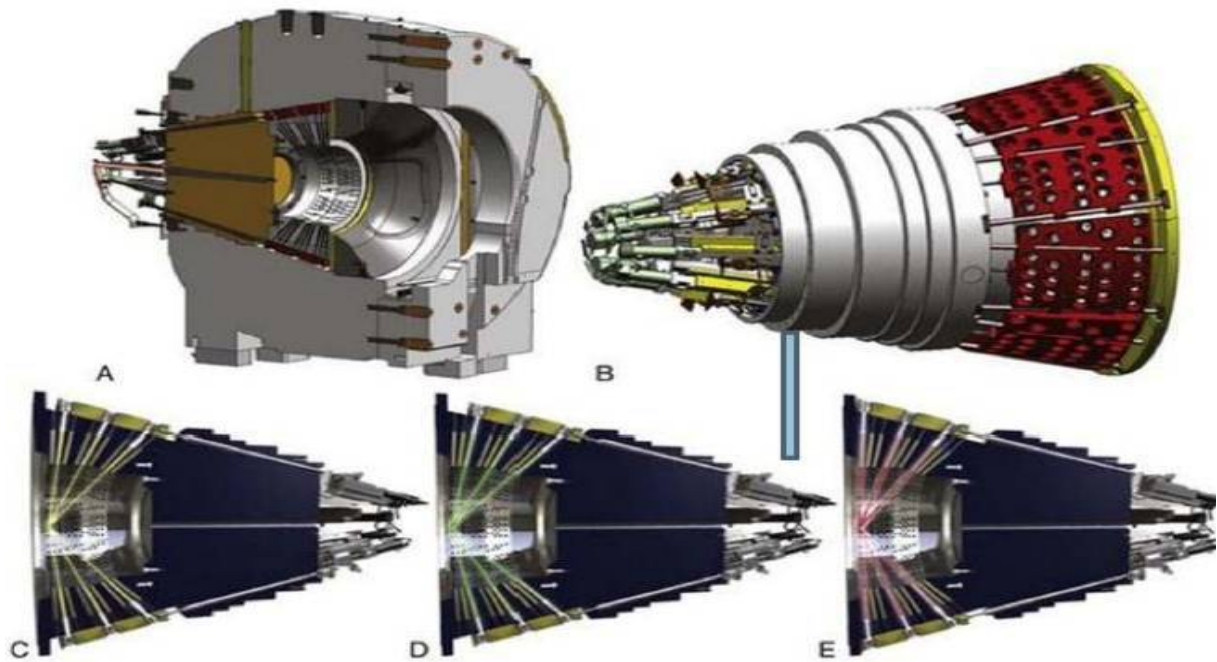


Figure 11: Collimateur en cône des appareils Gamma Knife.

(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

- 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 IconTM. 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.

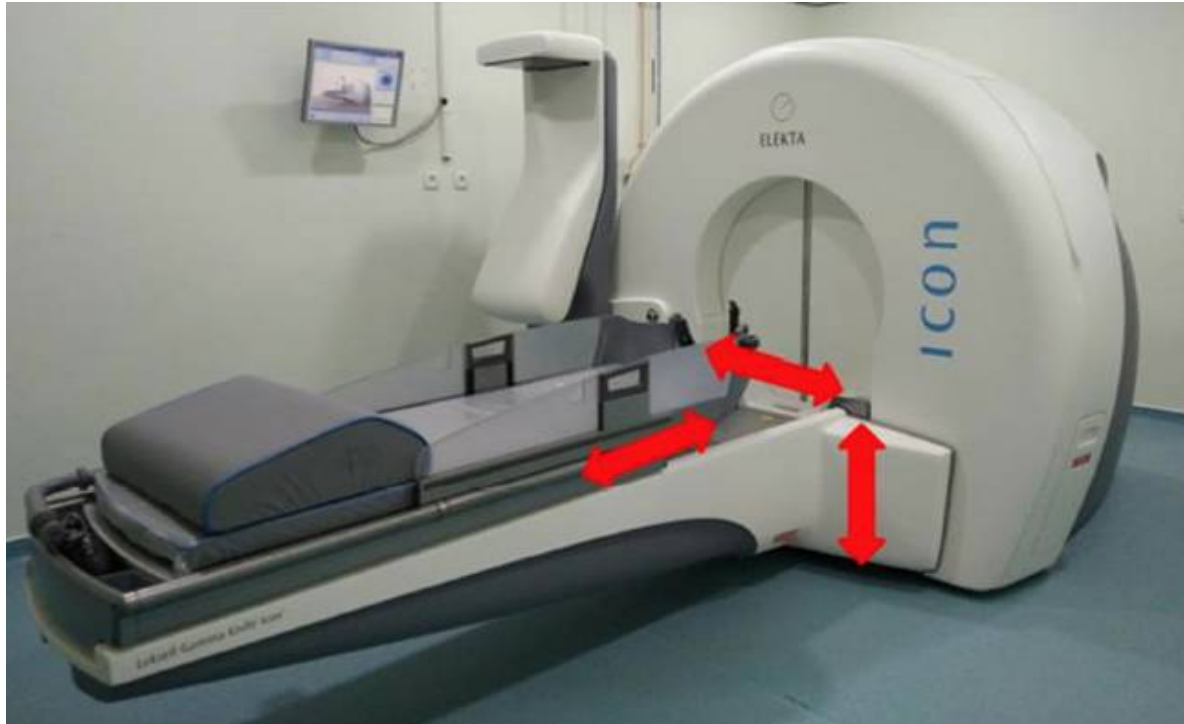


Figure 12: Montrant les trois axes de mouvement du lit du patient.

F- Indications

La radiochirurgie Gamma Knife permet de traiter certaines tumeurs cérébrales bénignes et malignes, certains types de malformations vasculaires du cerveau, et quelques affections neurologiques fonctionnelles.

Pour que le traitement soit efficace, la lésion ne doit pas être trop volumineuse (en général, inférieur à 3 cm de diamètre). Le traitement par Gamma Knife peut être une alternative à une opération chirurgicale risquée ou constituer un traitement complémentaire à un autre traitement.

Tableau 5: Les différentes indications Gamma Knife

Tumeurs	Métastases cérébrales
	Schwannomes vestibulaires
	Méningiomes
	Gliomes
	Adénomes hypophysaires
	Craniopharyngiomes
	Tumeurs de la base du crane
Affections vasculaires	Malformations artérioveineuses
	Fistules durales
	Cavernomes
Affections fonctionnelles	Névralgie du Trijumeau
	Epilepsie
	Maladie de Parkinson

G- Efficacité

- Effet anti-tumoral

L'effet des radiations ionisantes dépend de la nature des tissus irradiés. Ceux qui prolifèrent lentement ont une réponse tardive et ceux qui prolifèrent rapidement ont une réponse rapide. Inversement, dans le cadre de pathologies à prolifération tissulaire lente comme les malformations artérioveineuses et autres tumeurs bénignes, l'utilisation d'une fraction d'irradiation unique permet de préserver les tissus réponses rapide. Ces considérations radiobiologiques ont poussé certains auteurs à développer la radiothérapie en condition stéréotaxique (traitement fractionné) pour les tumeurs malignes cérébrales primitives (tumeurs gliales) ou non (métastases) et la radiochirurgie (fraction unique) pour les tumeurs bénignes(79).

- Effet anti-angiomateux

L'utilisation de radiations ionisantes dans le cadre de MAV est liée à leur capacité d'induire une inflammation des parois des vaisseaux. Cette inflammation se caractérise par une augmentation de l'activité fibroblastique, une prolifération de cellules endothéliales avec une augmentation du dépôt de collagène au niveau de la média des vaisseaux et une fibrose de l'adventice. L'évolution se fait vers un aspect anatomo-pathologique similaire à une endartérite oblitérante pouvant mener jusqu'à la thrombose.

H- Tolérance

1- Aiguë

Les complications aiguës dans la première semaine de traitement sont rares. Ces effets indésirables sont fréquents mais mineurs et régressifs (18 à 35%) à type de céphalées (11 à 22 %), nausées ou vomissements (6 à 21 %), troubles de l'équilibre ou vertiges (6 %), exacerbation des symptômes qui sont le plus souvent mineurs. Ils sont liés à un œdème cérébral aigu et ils sont améliorés par l'utilisation de corticoïdes. Rares sont les effets indésirables plus sévères à type de déficit neurologique justifiant une hospitalisation (0,25%).

La tolérance de la radiothérapie dépend d'un certain nombre de facteurs parmi lesquels on trouve le volume irradié, la dose et la localisation de la cible. L'incidence des maux de tête graves est très rare. Bien que la majorité des complications sont temporaires et autolimitation, les crises peuvent être problématiques avec une gamme d'incidence de 2% à 6%, ce qui tend à augmenter chez les patients subissant pour les lésions corticales et pour les personnes ayant des antécédents de convulsions. L'œdème peritumoral est généralement associé à des lésions plus grandes ou des doses excessives au-delà du volume cible (80).

2- Tardive

Au niveau du parenchyme cérébral : nécrose cérébrale (radionécrose). Le risque de complications augmente avec le volume cérébral en cas d'irradiation pan-cérébrale.

En cas d'irradiation en fraction unique, la dose maximale tolérable est inférieure. L'étude anatomo-pathologique portant sur les singes subissant des irradiations d'encéphale in-toto montre qu'à 10 Gy il n'y a pas d'anomalie histologique, à 15 Gy apparaissent des microfoci de nécrose de matière blanche et à 20 Gy des lésions nécrotiques diffuses, fatales pour l'animal".



MATERIEL ET METHODES



I- Population étudiée

Une étude rétrospective de patients présentant une ou plusieurs métastase(s) cérébrale(s), traitée(s) en deux temps par Radiochirurgie Gamma Knife au niveau de l'unité de Radiochirurgie Gamma Knife au Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences à RABAT, de Décembre 2017 à Décembre 2019, totalisant un échantillon de 13 patients.

Seront détaillés les aspects épidémiologiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques de nos malades tout en les comparant aux données de la littérature.

L'outil d'analyse utilisé est l'Excel 2010.

Les données utilisées dans ce travail ont été recueillies à partir de :

- Leksell Gamma Plan.
- Les dossiers informatisés des patients.
- Les dossiers patients physiques.
- Les différents registres du service.

Une fiche d'exploitation préétablie réalisée à cet effet a permis le recueil des données :

Le numéro d'entrée, la date du traitement, nom et prénom, l'âge et le sexe, type de la prise en charge, le médecin référent, la pathologie, le volume de la lésion, le nombre de tirs et le temps d'irradiation.

II- Critères d'inclusion

Les critères suivants ont été considérés pour l'inclusion :

- Patients avec des métastases inopérables et/ou non ré-sécables,
- Patients symptomatiques et non symptomatiques,
- Espérance de vie ≥ 12 semaines
- Intervalle libre d'au moins 1 mois après la première irradiation cérébrale,
- Indication validée en réunion de concertation pluridisciplinaire,
- Consentement éclairé du patient.

III- Critères d'exclusion

- Présence de signes de méningite carcinomateuse sur l'IRM,
- Absence de suivi IRM régulier,
- Espérance de vie < 12 semaines
- Refus du patient.

IV- Les objectifs de l'étude

Ce travail a comme objectifs :

- Evaluation des résultats d'une nouvelle approche thérapeutique.
- Faire le point sur la nouvelle approche des métastases cérébrales.

V- Recueil 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.
- Les comptes rendus d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et des comptes rendus de la RCP de neuro-oncologie.

VI- 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 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, tout en précisant le complément dans 01 mois, 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.

FICHE D'EXPLOITATION

Fiche d'exploitation des dossiers des métastases cérébrales traitées par *radiochirurgie gamma Knife*

✓ IDENTITE :

Numéro du dossier :

Médecin traitant :

Nom et prénom :

Age : Sexe : F ☐ M ☐

Adresse :

Téléphone :

Profession :

Couverture sociale : oui ☐ non ☐

Type :

CNOPS : ☐

CNSS : ☐

AUTRE : ☐

✓ DATE DU TRAITEMENT :

1^{er} traitement

2eme traitement

3eme traitement

✓ TABLEAU CLINIQUE ET KARNOVSKY :

GCS

DEFICIT oui ☐ non ☐

AV OP : oui ☐ non ☐

✓ HISTOLOGIE OU CANCER PRIMITIF :

— Sein ☐ Poumon ☐ Digestif ☐

Autres : Mélanome ☐ Prostate ☐ thyroïde ☐

✓ ETAT DU PRIMITIF :

Contrôlé ☐ non contrôlé ☐

✓ RPA : I ☐ II ☐ III ☐

✓ LOCALISATION CEREbraLE

Sus tentorielle :

Frontal : ☐ Pariétal : ☐

Frontopariétal : ☐ Temporal : ☐

Temporopariétal : ☐ Occipital : ☐

Sous tentorielle :

Hémisphère cérébelleux : ☐ Tronc cérébral : ☐

✓ AUTRES METASTASES :

OS : ☐ GG : ☐ FOIE : ☐
SURRENALE : ☐ POU MON : ☐

✓ NOMBRE DE METASTASES

UNIQUE : ☐

MULTIPLE : <3 ☐ 3----10 ☐ >10 ☐

Œdème périlésionnel : OUI ☐ NON ☐

✓ VOLUME GLOBAL CALCULE :

✓ DATE DU TRAITEMENT RADIOCHIRURGIE GAMMA KNIFE :

✓ DOSE DELIVREE :

✓ TRAITEMENT PREALABLE A LA RADIOCHIRURGIE:

WBRT : OUI ☐ NON ☐

Dose

Délai WBRT → Radiochirurgie

CHIMIOTHERAPIE : Oui ☐ Non ☐

CHIRURGIE : OUI ☐ NON ☐

Type de chirurgie : DVP ☐ Biopsie ☐ Exérèse ☐

NOMBRE DE CHIRURGIES :

Qualité d'exérèse : Partielle ☐ Totale ☐

Délai : chirurgie → radiochirurgie

✓ TRAITEMENT PREALABLE DU PRIMITIF :

Radiothérapie: OUI ☐ NON ☐

Chimiothérapie : OUI ☐ NON ☐

chirurgie OUI ☐ NON ☐

EVOLUTION DU NEO PRIMITIF:

Favorable: ☐ Défavorable: ☐

✓ EVOLUTION ET CONTROLE :

DATE	CLINIQUE	RADIOLOGIE	
		Volume tumoral	nouvelle lésion
3mois	GCS : DEFICIT : AV : FO : KARNOVSKY :		Oui ☐ Non ☐
6mois	GCS : DEFICIT : AV : FO : KARNOVSKY :		Oui ☐ Non ☐
12mois	GCS : DEFICIT : AV : FO : KARNOVSKY :		Oui ☐ Non ☐
18mois	GCS : DEFICIT : AV : FO : KARNOVSKY :		Oui ☐ Non ☐

✓ COMPLICATIONS :

.Œdème périlésionnel : OUI ☐ Non ☐

Délai d'apparition :

Taille :

Engagement : OUI ☐ non ☐

Traitement de l'œdème :

Evolution :

.Nécrose tumorale : OUI ☐ Non ☐

✓ DECES:

Cause de décès:

Délai par rapport au néo primitif :

Délai par rapport à la radiochirurgie :

✓ SURVIE GLOBALE



RESULTATS



I- La procédure de la radiochirurgie CNRNS

i- Introduction

La Radiochirurgie, telle qu'elle est pratiquée au CNRNS de Rabat, suit une procédure définie. Elle implique la participation d'un :

- Neurochirurgien
- Neuroradiologue
- Radiothérapeute
- Physicien

Expliquant le terme de multidisciplinarité souvent utilisé pour la qualifier.

Les 4 étapes de la Radiochirurgie sont :

- Fixation du cadre : repère spatial invariable.
- Imagerie: repérage du volume cible.
- Dosimétrie: définition de la balistique.
- Traitement : irradiation.

Ces quatre étapes sont réalisées le même jour car elles doivent vérifier un impératif : avec la machine actuelle, le cadre stéréotaxique, qui permet de garder un repère spatial invariable, doit être laissé en place pendant toute la procédure, de l'acquisition morphologique (scanner, angiographie et IRM) au traitement. Différentes sortes de marqueurs radio-opaques, fixés au cadre stéréotaxique, servent à la visualisation du repère orthonormé invariable sur l'imagerie. Il s'agit de localisateurs en forme de carré en angiographie et de "Z" au scanner. La position du patient est le décubitus dorsal.

ii- Déroulement du Geste

Première consultation auprès du neurochirurgien.

- Analyse et discussion du dossier par l'équipe multidisciplinaire.
- Hospitalisation en neurochirurgie le matin de la procédure ou la veille au maximum.

Au cours de ces consultations, toutes les informations concernant le rationnel, le déroulement des opérations, le résultat attendu et les effets indésirables possibles sont expliquées au patient.

- Le jour du traitement radiochirurgical :

- 7h30 mise en place du cadre stéréotaxique sous anesthésie locale au bloc opératoire ou sous sédation voir même anesthésie générale pour les patients claustrophobes et les enfants.



Figure 13: pose du cadre stéréotaxique à l'aide de vis implantées dans la table externe de la voute sous anesthésie locale.

Le cadre stéréotaxique est fixé, dans un plan transversal, par 4 pointes vissées dans la table externe de la voûte crânienne.

Le patient est acheminé par la suite à l'unité d'IRM : des séquences spécifiques seront traitées:

- Séquences T1 3D (Multiplanar Reconstruction : MPR) + injection du Gadolinium.
- Séquence de transfert de magnétisation: MTC + injection du Gadolinium.



Figure 14: Le patient est acheminé avec le cadre stéréotaxique à l'IRM où vont être réalisées des séquences particulières : RPM+, MTC+.

- Une détermination des marqueurs situés sur le cadre stéréotaxique est effectuée automatiquement et validée par le neuroradiologue et le neurochirurgien.

Après repérage des marqueurs, le neurochirurgien détermine la cible sur les coupes IRM.

- 8h00: Réalisation de la dosimétrie par le neurochirurgien, le radiothérapeute et le physicien.
- L'utilisation d'une option particulière : Dynamics shapping, permet d'épargner les structures sensibles telles que les voies visuelles et la cochlée.
- Les coordonnées du centre de la cible sont vérifiées pour prévenir toute erreur.



Figure 15: Réalisation de la dosimétrie par l'équipe de radiochirurgie du CNRNS

- 9h00 : Irradiation du patient sous surveillance médicale.



Figure 16: irradiation du patient sous surveillance médicale.

- 14h00 : Dépose du cadre stéréotaxique.



Figure 17: fin de la procédure et dépose du cadre stéréotaxique

- Le retour à domicile se fait le lendemain au maximum.

iii- Prescription de la dose

La prescription de la dose se fait de façon concertée entre le radiothérapeute et le neurochirurgien en fonction de la dose à délivrer à la périphérie du volume cible. Cette dose dépend des caractéristiques de la lésion

- Nature (MAV, SV, méningiome ou métastase)
- Taille
- Localisation (protection d'organes à risques voisins tels que les voies optiques et les zones cérébrales fonctionnelles).

Généralement pour les métastases cérébrales, de 18 à 24 Gy à l'isodose 50% selon la taille et la topographie de la lésion, l'association ou non à une radiothérapie pan-cérébrale.

iv- Matériel utilisé:

Cadre Stéréotaxique : Cadre de Leksell (G frame).

IRM: 1.5 teslas.

Dosimétrie : traitement des images sur console Gamma plan®.

Traitement: Gamma Knife® perfeXion™ (Elekta Instrument AB.Stockholm. Sweden).

N.B : Iconographie prise au CNRNS à RABAT.

II- Epidémiologie

Ont été effectués au CNRNS à Rabat entre Juin 2008 et Décembre 2019 près de 2437 traitements par Radiochirurgie Gamma Knife, répartis comme suit:

Tableau 6: répartition des patients traités au CNRNS

PATHOLOGES		NOMBRES	POURCENTAGE
Méningiomes		470	19,28%
Tumeurs gliales		407	16,70%
Métastases cérébrales		321	13,17%
Schwannomes	Acoustique	203	8,34%
	Trijumeau	4	0,16%
	Autres	3	0,12%
Vasculaires	MAV	499	20,48%
	caverneuse	5	0,20%
	Fistule Artérioveineuse	2	0,08%
	Autres	45	1,85%
Adénome hypophysaire		136	5,59%
Craniopharyngiome		80	3,28%
Tumeurs de la région pinéale		35	1,45%
Névralgie du trijumeau		16	0,65%
Epilepsie		7	0,28%
Parkinson		31	1,27%
Autres tumeurs Bénignes		116	4,76%
Autres tumeurs malignes		57	2,34%
Total		2437	100%

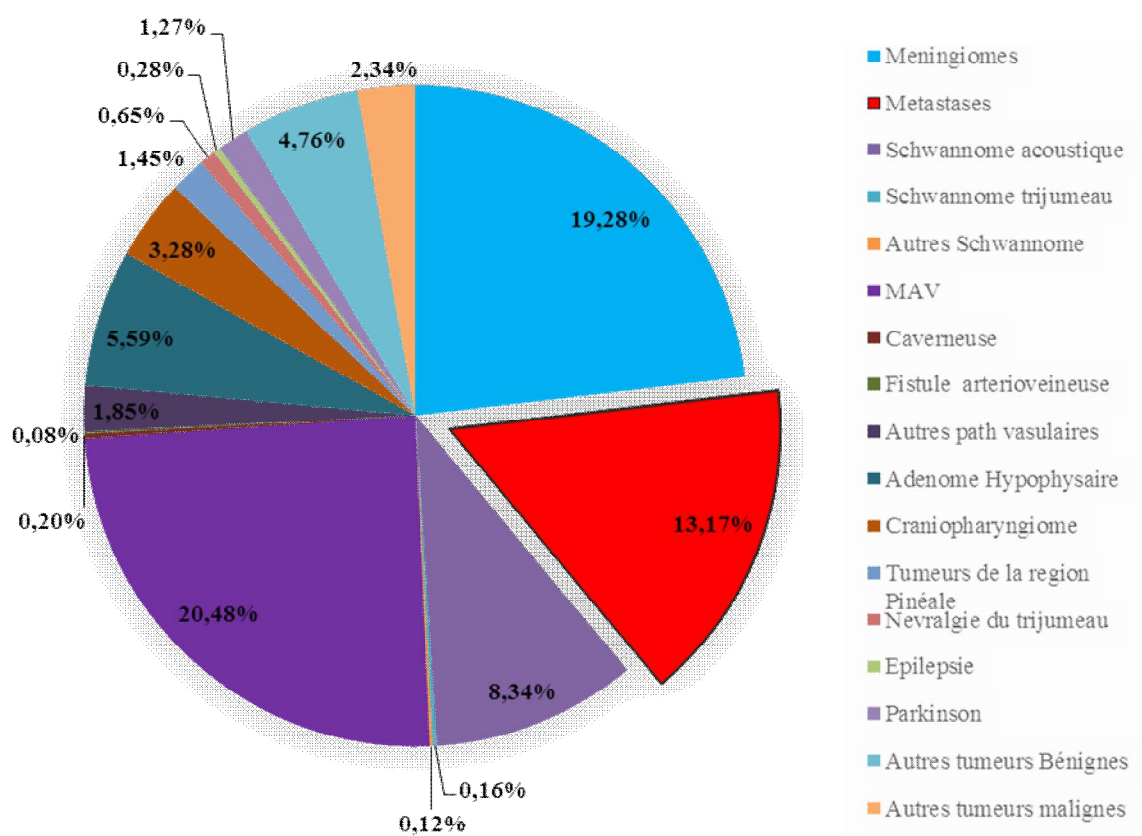


Figure 18: Les pourcentages des différentes indications de la Radiochirurgie Gamma Knife au centre national de réhabilitation et des neurosciences à Rabat.

Nombre de patients traités pour métastases cérébrales : 321 patients (13,17%) soit la quatrième indication de traitement par radiochirurgie Gamma Knife après les MAV, les méningiomes et tumeurs gliales au CNRNS de RABAT.

Parmi les 321 patients traités par la Gamma Knife, nous avons extrait 13 soit 4,04 % patients qui ont été traités en deux temps au sein de notre centre sur une période de vingt-quatre mois.

i- Série globale des Métastases au CNRNS

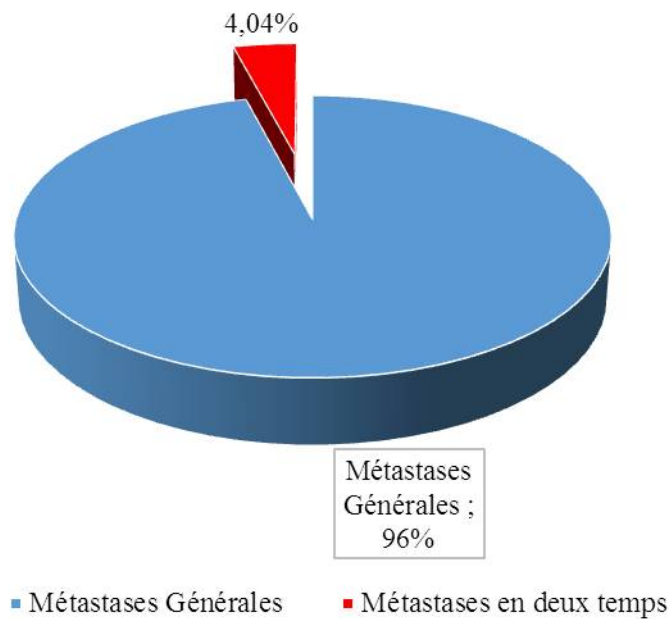
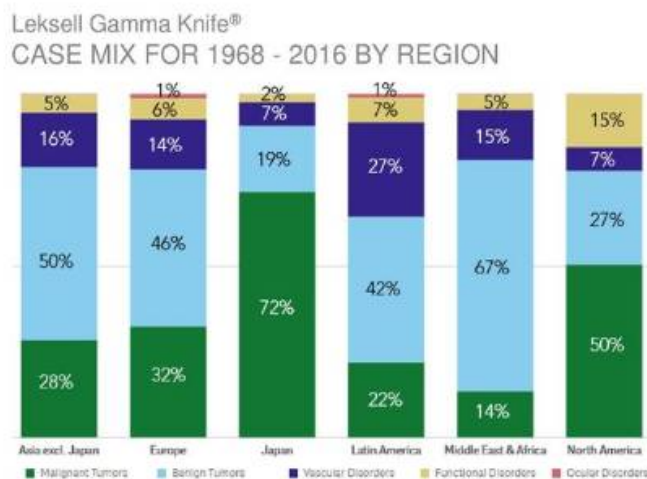


Figure 19: Répartition selon les MC traitées

ii- Série Mondiale des MC et Pourcentage des MC



The percentage of centers submitting their numbers each year has varied between 68-100% from 1968 to 2016

9

Figure 20: Répartition Mondiale et Pourcentage des MC

iii-Répartition des patients en fonction du sexe

Nous avons pu remarquer une prédominance masculine à 53,84% soit 7 hommes et 6 femmes.

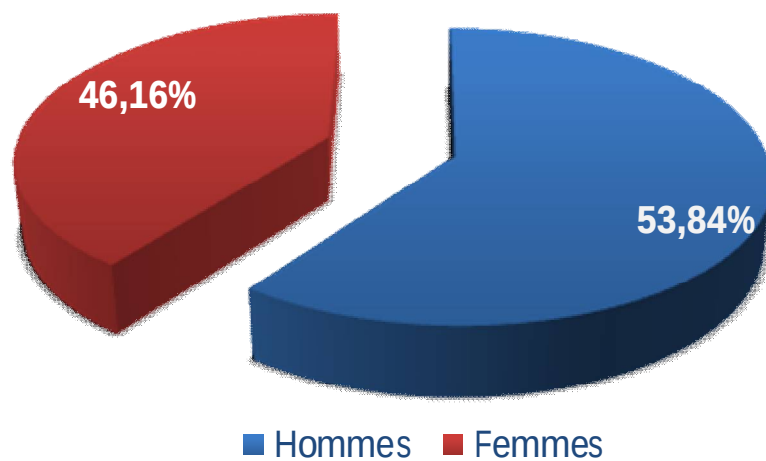


Figure 21: Répartition des patients selon le sexe

ii- Répartition des patients en fonction de l'âge

Dans notre série, l'âge moyen des patients est de 62 ans avec des extrêmes de 30 et 78 ans.

L'étude de la répartition des patients selon les tranches d'âge démontre une prédominance marquée de la tranche de 60-70 ans.

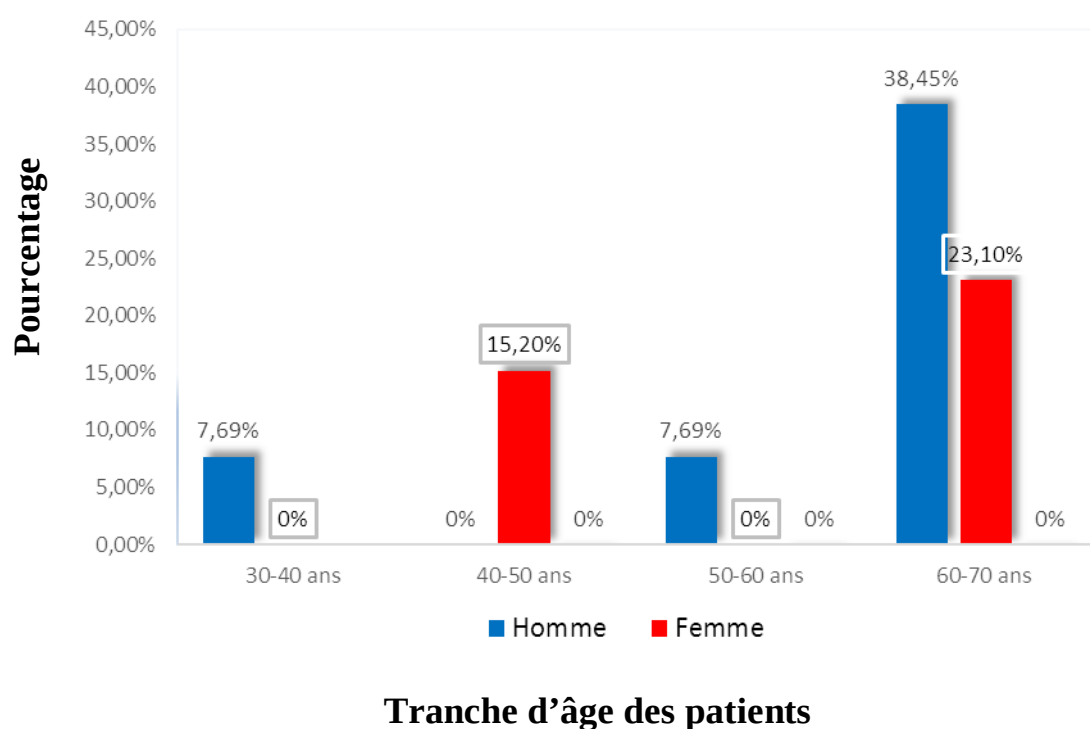


Figure 22: Répartition des patients par tranche d'âge et sexe

III- Cliniques

i- Répartition selon les antécédents

► Concernant les antécédents médicaux :

- 5 patients (soit 38,46% des cas) ont été suivis pour un cancer connu et diagnostiqué avant la survenue de la symptomatologie neurologique. Pour les 8 patients restants, 61,53% des cas, les MC(s) étaient révélatrices d'un néoplasme jusque-là cliniquement latent.
- Un patient suivi pour séminome de prostate.

► Les antécédents chirurgicaux ont été retrouvés chez trois de nos patients :

- Une patiente mastectomisée (dans le cadre du traitement du néoplasme primitif).
- Un patient ayant eu une néphrectomie (comme traitement d'un cancer d'origine rénal).
- Un patient opéré pour une tumeur cérébrale d'origine gliale.

Cancer primitifs

ii-Les tumeurs primitives

Dans notre série les tumeurs primitives pourvoyeuses de métastases cérébrales sont les cancers du pulmonaire dans 38,46% des cas, suivi de cancer du sein 30,78% et en fin 15,38% de cas sont représentés par les cancers d'origine colorectal et rénal

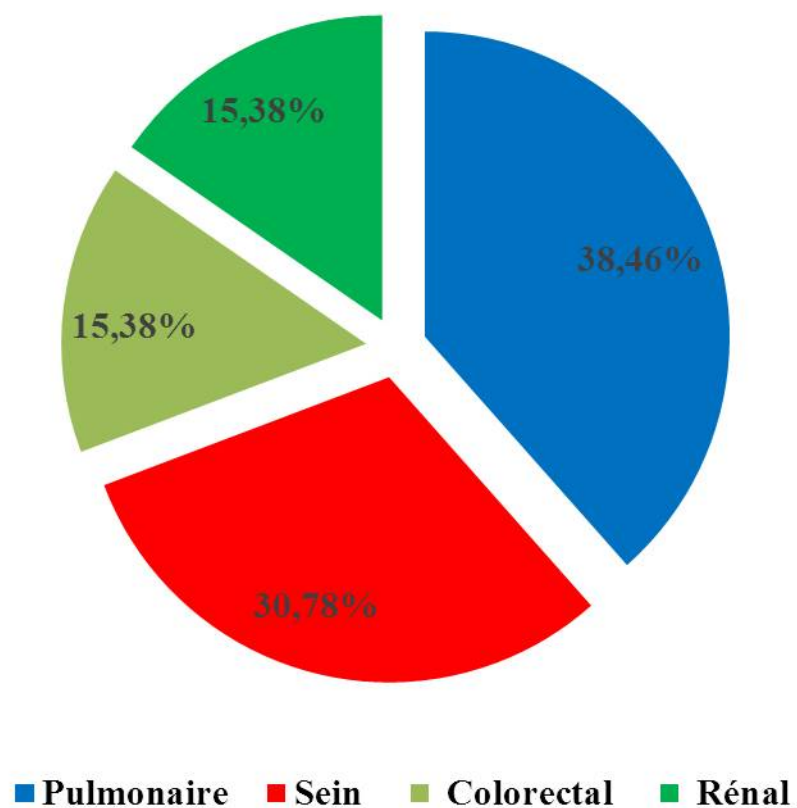


Figure 23: Répartition des métastases selon les primitives

iii- Répartition des patients selon la manifestation clinique

- **Syndrome d'hypertension intra crânienne :**

L'HTIC avait été retrouvée dans 5 cas soit 38,46%. Le plus souvent elle a été incomplète avec comme signe dominant les céphalées.

- **Syndrome déficitaire :**

Il a été retrouvé chez 3 cas de nos patients, soit 23,07% des cas.

- **Crises d'épilepsie :**

Elles étaient constatées chez 7,69% des cas soit 1 cas et étaient de type généralisé.

- **Troubles de la conscience :**

Dans notre série, ils ont été retrouvés chez 1 cas soit 7,69% des cas.

Certains malades avaient présenté des signes extra-neurologiques :

Une symptomatologie pulmonaire (à type de toux, dyspnée d'effort, expectorations, hémoptysie et syndrome bronchique) était retrouvée chez 4 malades (soit 30,76 des cas).

Et enfin, l'état général était altéré chez 2 malades (soit 15,38%).

iv- Répartition selon le score RPA

Dans notre série, les patients traités étaient repartis entre le groupe RPA I et le groupe RPA II : 6 cas soit 46,15% RPA I et 7 cas 53,84%.

Aucun patient traité du Groupe RPA III

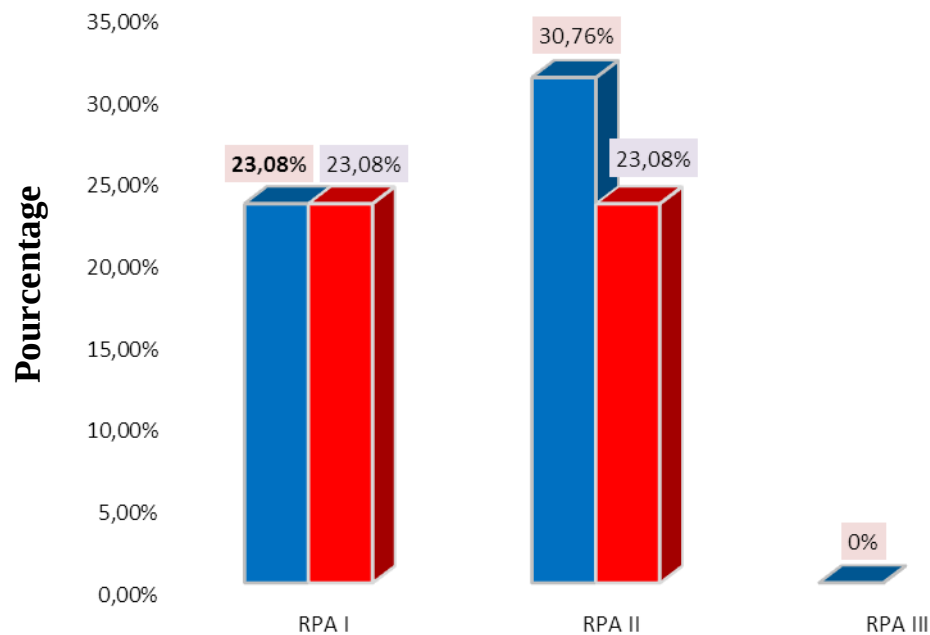


Figure 24: Répartition des patients selon les groupes RPA.

iv- Répartition selon le score de Karnofsky

Le KPS moyen de nos patients est de 70 (IC à 95%:65 -75).

IV- Paraclinique

i- Imagerie par Résonance Magnétique

Tous nos patients ont bénéficié de l'IRM réalisée dans un premier temps 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 avant de débiter le traitement.

A défaut, un scanner cérébral injecté était réalisé.

ii- Localisation

Les lésions sont situées à l'étage sus-tentorial pour 67% des cas, sous-tentorial dans 33% des cas.

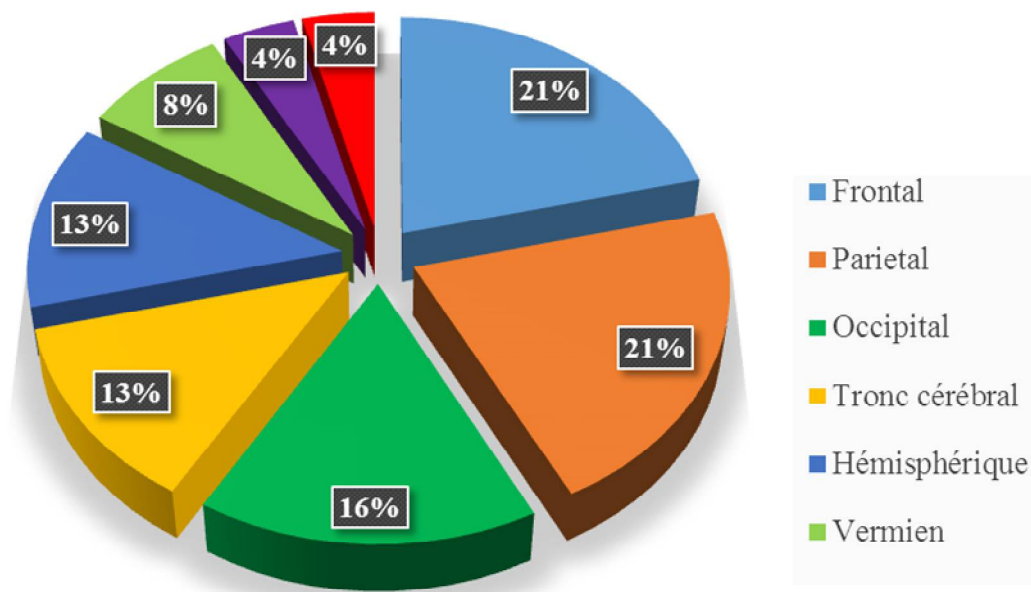


Figure 25: Différentes topographies des Métastatiques Cérébrales

iii- Nombre de lésions

Les lésions étaient uniques chez 9 patients soit 69,23% des cas et multiples chez 3 malades soit 30,77% des cas.

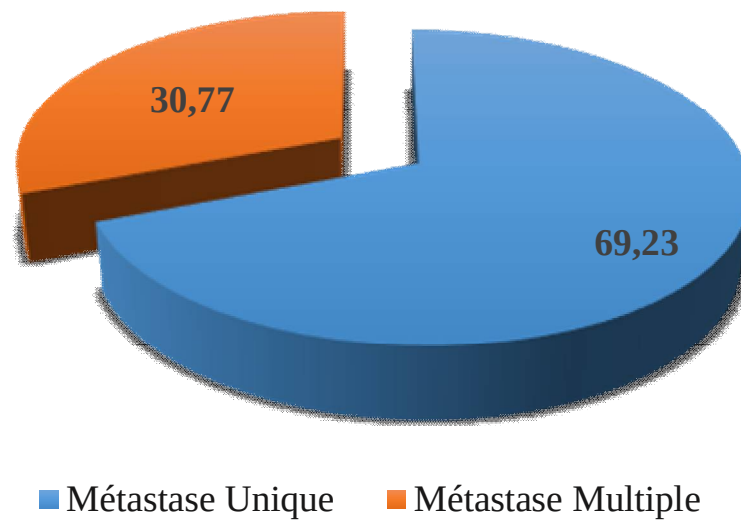


Figure 26: Répartition des MC(s) selon le Nombre

V- Volume

Le volume tumoral médian était de 21,05 cc avec des extrêmes allant de 0,36 cc à 40,31 cc.

Ci-après, quelques images illustratives de nos patients avant traitement.

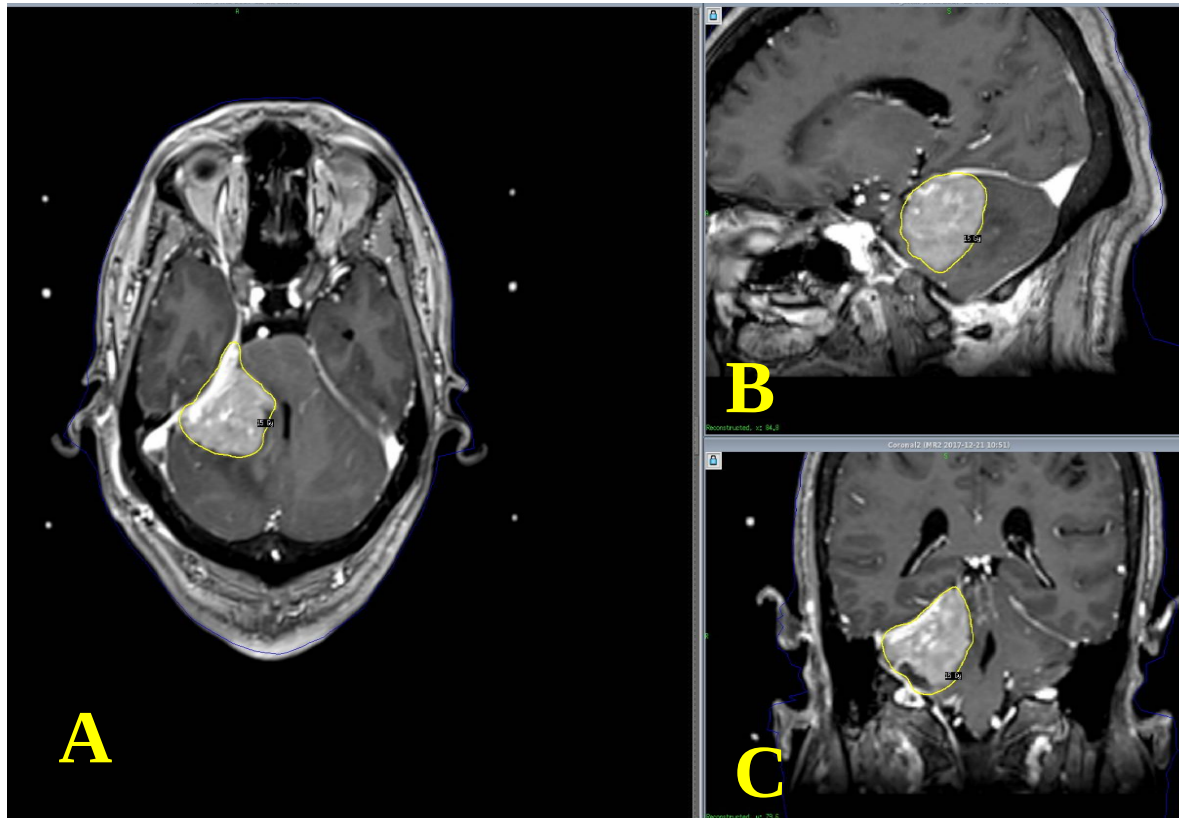


Figure 27: Cas Métastase Cérébrale due à Néo du sein préopératoire.

- A- Coupe axiale sans injection de produit de contrast avant la radiochirurgie par Gamma Knife
- B- Coupe sagittale sans injection de produit de contrast avant la radiochirurgie par Gamma Knife
- C- Coupe coronale sans injection de produit de contrast avant la radiochirurgie par Gamma Knife

- Processus de l'angle ponto-cérébelleux droit au contact de la face postérieure du rocher et de la tente du cervelet.
- Hyposignal modéré en T1.
- Effet de masse sur le TC et cervelet avec discrète dilatation ventriculaire sus jacente.

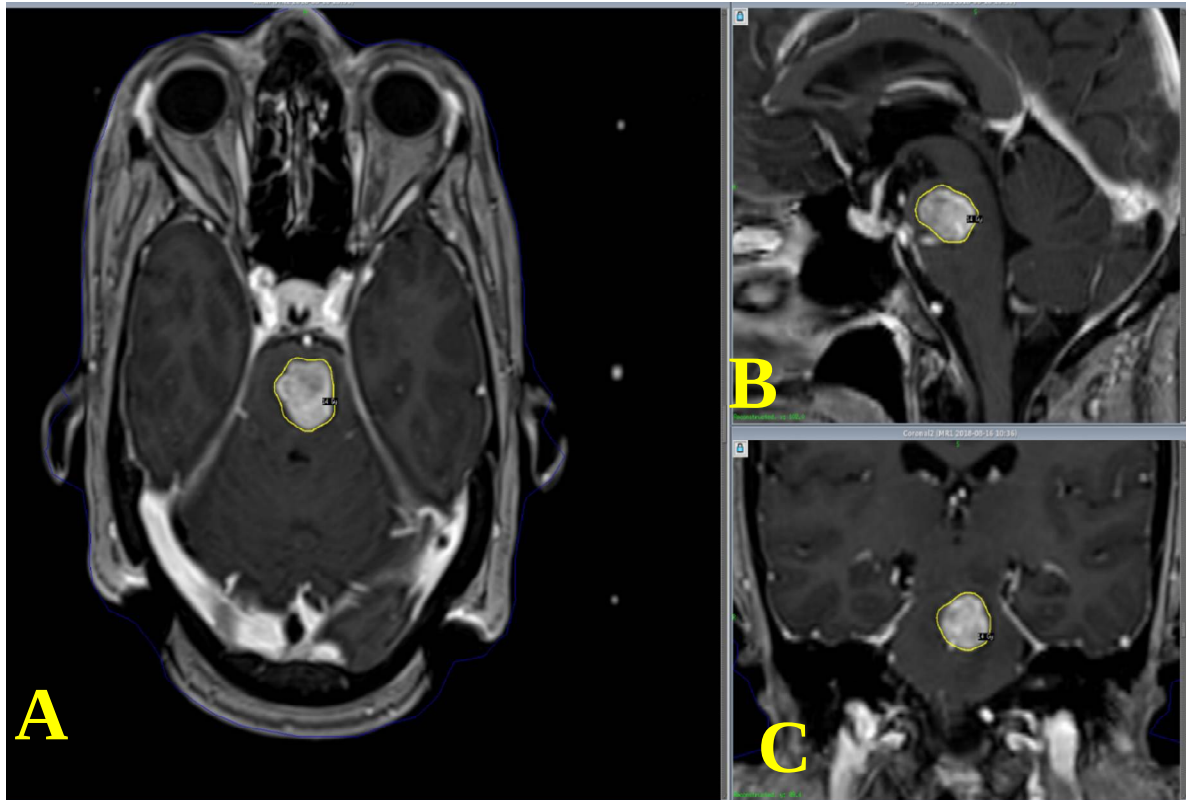


Figure 28: Cas Métastase Cérébrale due à Néo du rein préopératoire

- L'IRM cérébrale a montré POE du tronc cérébral rehaussé de façon intense par produire contraste.
- La limite est à cheval sur le pied et la calotte pontique.

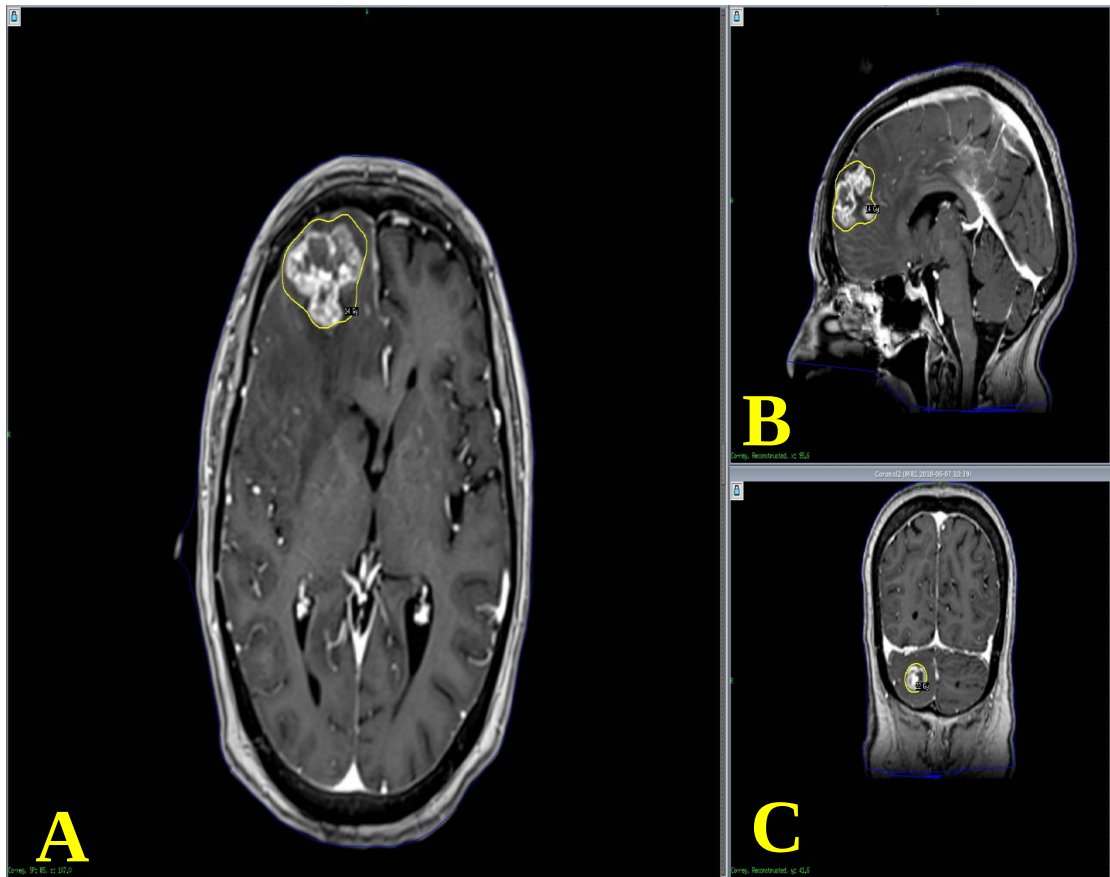


Figure 29: Cas de Métastase Frontale Droite préopératoire.

- POE frontal droit de signal hétérogène prenant le produit de contraste en couronne irrégulière.
- Important œdème périlésionnel.
- Effet de masse sur la corne frontale du VL droit.
- POE hémisphérique cérébelleux droit de même nature.

VI- Traitements

i- Traitements Oncologiques

Au moment du diagnostic des MC(s), 15 % des patients ont reçu une chimiothérapie, 30% des patients sont en cours de traitement par des thérapies ciblées et 15% des patients ont suivi une hormonothérapie. Une association chimiothérapie-thérapies ciblées et une association chimiothérapie avec thérapies ciblées et hormonothérapie sont observées dans 7% des cas respectivement.

ii- Chirurgie

Au diagnostic initial des MC(s) 23% des patients ont bénéficié une chirurgie première suivie d'une radiothérapie adjuvante.

iii- Radiothérapie Antérieure

Deux patients ont bénéficié un traitement antérieur par radiothérapie

VII- Traitement Radiochirurgie Gamma Knife des Métastases Cérébrales

Tous nos patients ont bénéficié d'une radiochirurgie stéréotaxique Gamma Knife opérée par le dispositif *Leksell Gamma Knife Knife™ ICON®*.

Le délai médian entre le diagnostic initial et le début de traitement est de 31,2 mois. La durée médiane du traitement est de 28 jours. Mais deux de nos patients ont reporté la deuxième séance.

i- Dose délivrée

Le protocole de fractionnement était le suivant : 20-28 Gy en deux fractions d'intervalle d'un mois entre les fractions. Deux de nos patients ont reçu une dose 12 Gy par session en raison de la localisation de leurs tumeurs.

La définition des volumes cibles et l'isodose de référence périphérique de 50% étaient homogènes. 20% des patients ont été traités par 12 Gy et 80% des patients irradiés selon un schéma de 28 Gy en 2 fractions de 14 Gy.

ii- Evaluation de la Réponse Clinique

L'évaluation neurologique a montré une amélioration après deux fractions chez 7 patients (53%). Le KPS moyen s'est amélioré de manière significative de 70 (IC à 95%: 65 -75) à premier session à 80 (IC à 95%, 74–85) à la deuxième session. La symptomatologie est restée stable dans 23% des cas, 3 patients ont présenté des symptômes transitoires.

iii-Evaluation de la Réponse Volumique

Tableau 7: Réponse volumétrique entre les deux fractions

Volume lésionnel	Volume pré-Gamma Knife en cc	Volume post-Gamma en Knife cc
Moyenne	21,05	10,58
Intervalle	0,36 - 40,31	0,56 - 21,5

Le volume lésionnel fait partie de l'objectif de notre analyse :

- Nous avons constaté une réduction significative de volume médian > 50% de ces lésions chez 6 patients contrôlées après radiochirurgie, 35 % des lésions soit 5 patients ont une légère diminution tandis que 15% des lésions n'ont pas changé.

- On note une réduction de volume tumoral remarquable en comparant la moyenne des volumes lésionnels post-radiochirurgie 10,58 ccs contre une moyenne pré thérapeutique de 21,05 ccs.

iv- Contrôle local

Après un suivi médian de 8.1 mois, le taux de contrôle local est de 85 %. Le taux de contrôle régional est de 60 %. La réponse tumorale morphologique post-radiochirurgie a pu être évaluée chez 8 patients. Nous notons une réponse complète chez 1 patient (soit 12,5%), une réponse partielle chez 3 patients (soit 37,5%) et une stabilité lésionnelle pour 2 patients (soit 25%). Au total, 2 patients ont présenté une progression locale sur l'IRM de contrôle.

v- Complications

Les complications rapportées chez nos patients sont minimales, elles se résument à un œdème cérébral cédant aux corticoïdes dans 4% des cas et des lésions de radionécrose dans 2.7% à mois.

vi- Causes de Décès

Au moment de l'étude, 38, 46% soit 5 des patients étaient décédés.

La plupart des décès étaient liés à la maladie systémique du patient (60%) où la cause du décès est inconnue (20%); seulement un décès (20%) est attribué à une maladie neurologique du patient.

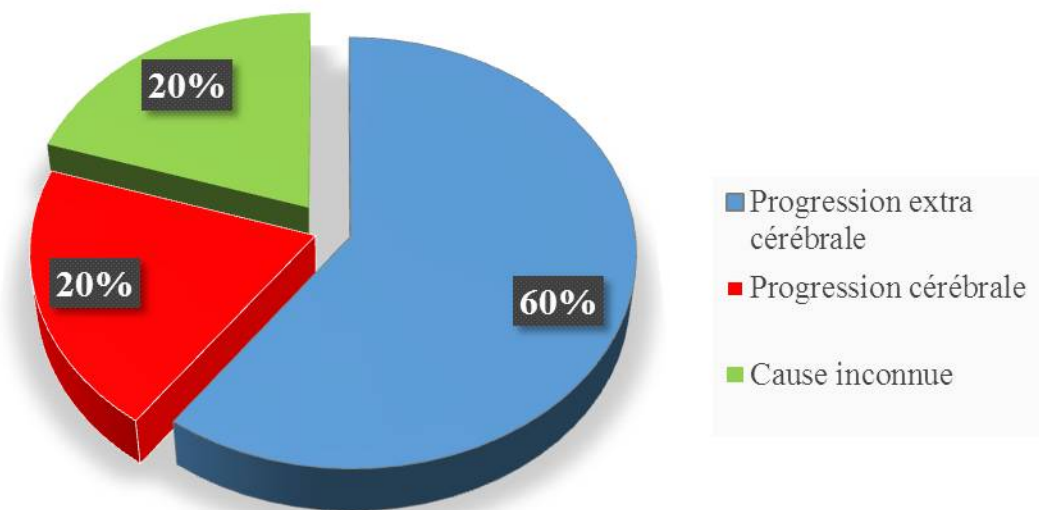


Figure 30: Causes de décès chez les 5 patients

vii- Survie Globale

La médiane de survie globale est de 11 mois (IC à 95% : 8,5-15,6 mois). Elle est estimée à 12,7mois (IC à 95% :8,5-18 mois) pour les 8. Les probabilités de survie globale dans l'ensemble de la population à 6 et 12 mois toutes origines histologiques confondues sont respectivement de 68% (IC à 95% : 55,5-75,4%) et de 47% (IC 95% : 30,7%-55,7%). 5 patients sont décédés lors de la dernière mise à jour de la base des données en Décembre 2019. Sur les 5 patients décédés, la part attribuée à une progression cérébrale locale est de 2

Ci-après, quelques images illustratives de nos patients en post opératoire.

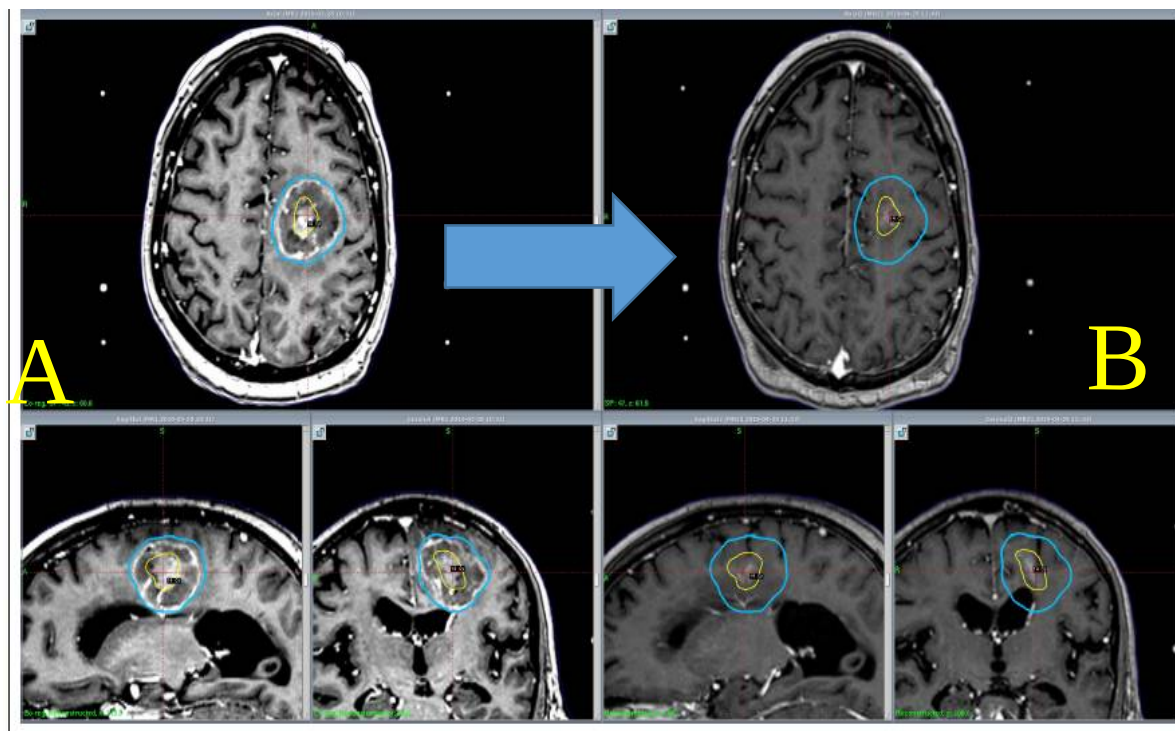


Figure 31: Métastase cérébrale unique

Coupe axiale avant et après radiochirurgie Gamma Knife

- A- Coupe axiale avant le traitement. Volume initial au jour du traitement était de 30 cc; cette lésion a reçu 15 Gy à la ligne isodose 50%.
- B- Coupe axiale 30 jours après la première radiochirurgie avec un volume de 2,63 cc soit une réduction 91% du volume de la tumeur d'origine.

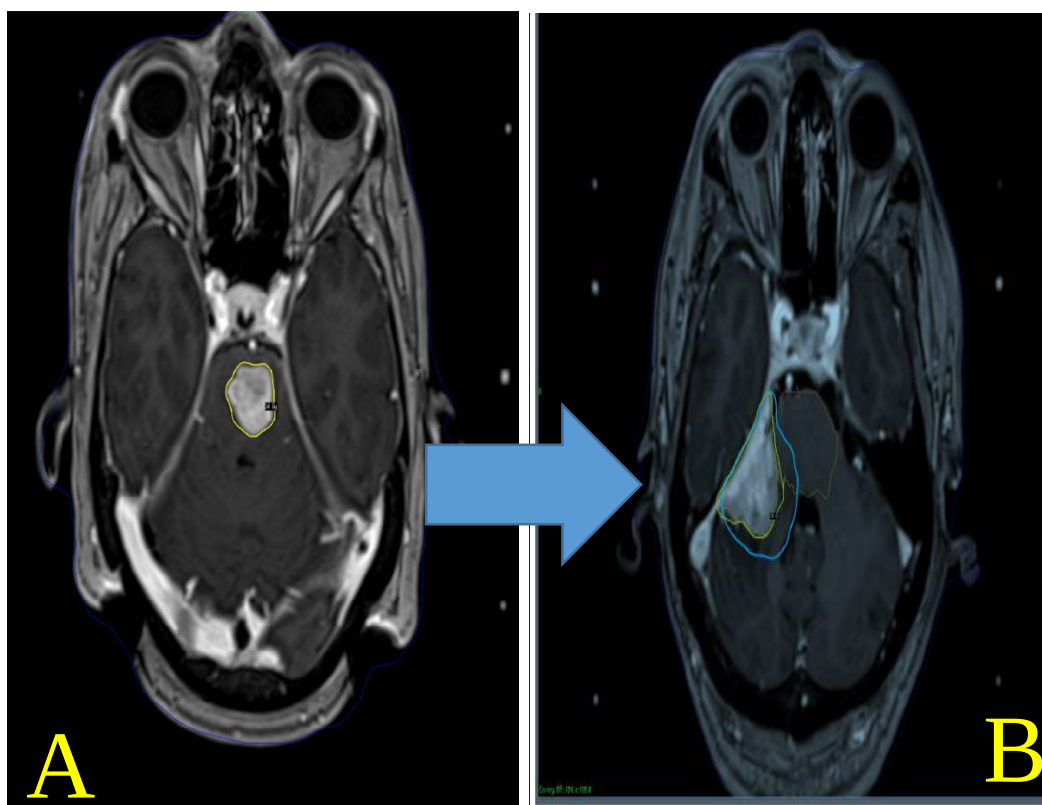


Figure 32: Cas Métastase unique

- A- Coupe Axiale : montrant une grande métastase. Le volume initial était 25 cc. La dose de rayonnement au cours de la première session de la radiochirurgie était de 14 Gy à la ligne isodose 50%.
- B- Trente jours après la première session de radiochirurgie, le volume de la lésion a été de 12,1 cc (51 ; 5% de réduction).

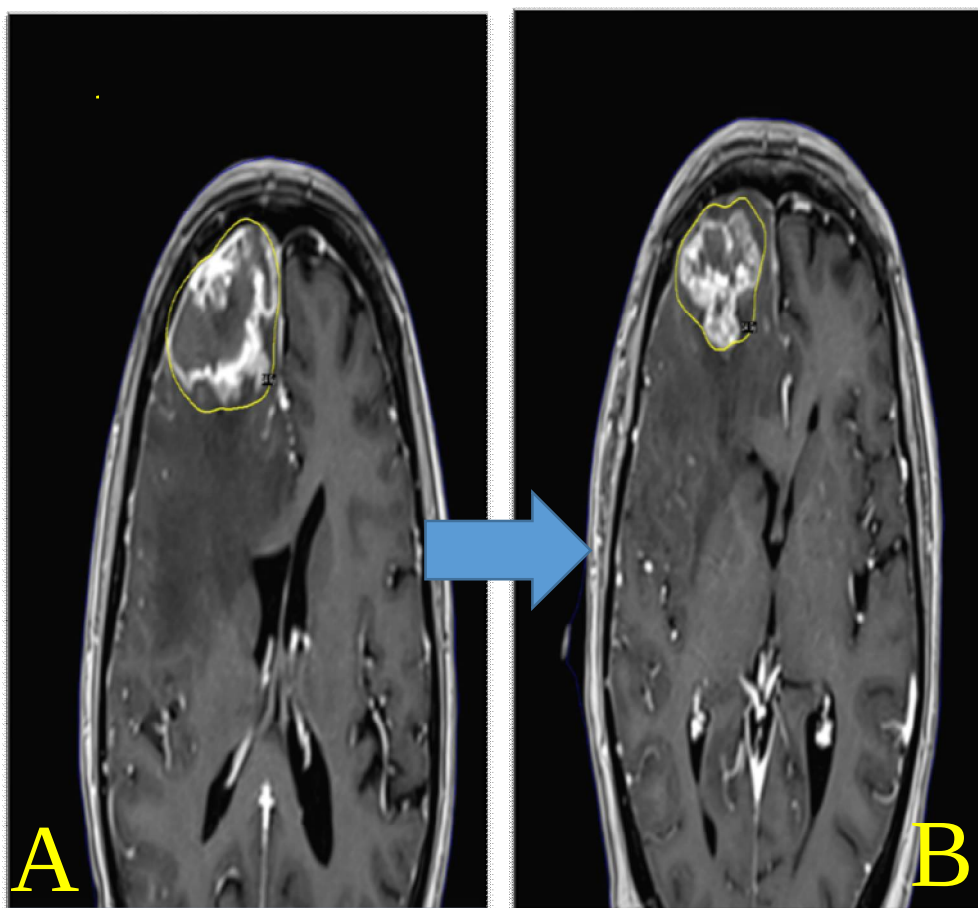


Figure 33: Cas de Métastase Frontale droite

- A- Coupe Axiale avant le traitement, volume de 15cc. Cette lésion a reçu 14 Gy à la ligne isodose 50%.
- B- Coupe axiale 30 jours après la première radiochirurgie avec un volume de 4 cc soit une réduction 73 % du volume de la tumeur d'origine.

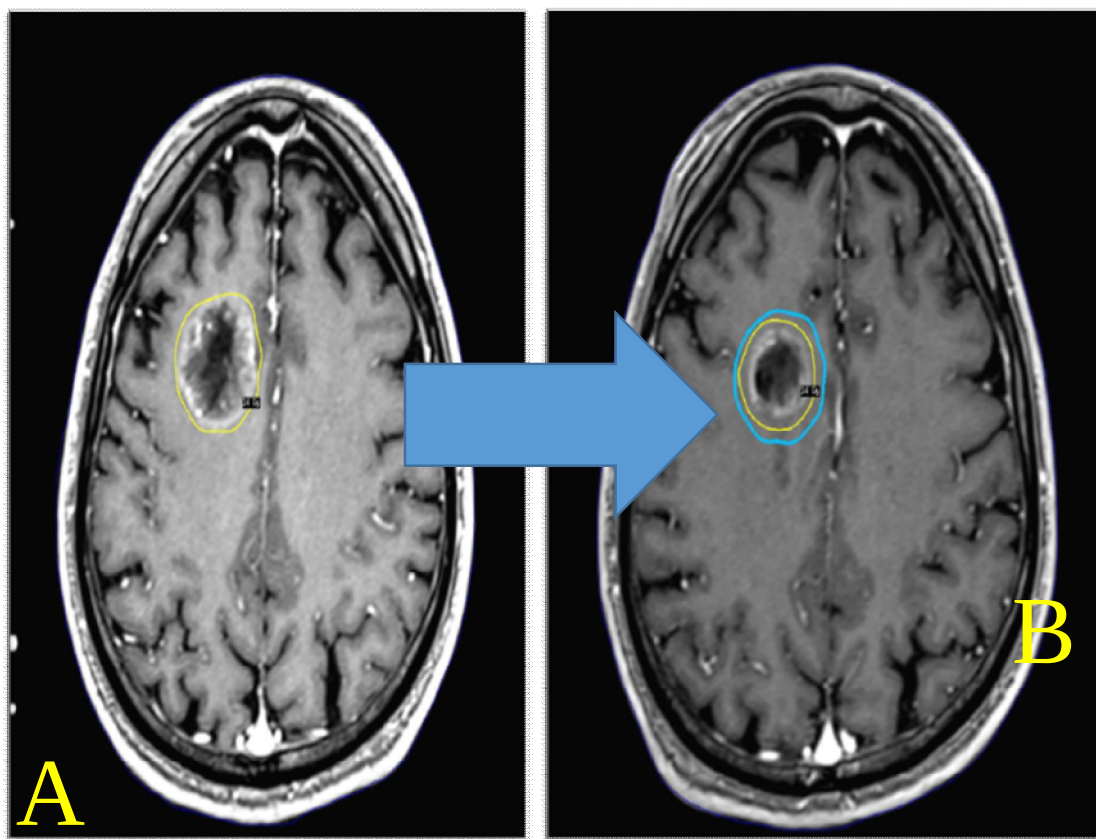


Figure 34: Cas d'un Néo du poumon

- A- Coupe Axiale avant le traitement, volume de 25,07cc. Cette lésion a reçu 14 Gy à la ligne isodose 50%.
- B- Coupe axiale 30 jours après la première Radiochirurgie avec un volume de 10 cc soit une réduction 60,11 % du volume de la tumeur d'origine.



DISCUSSION



I- Synthèse des résultats de l'étude

Dans cette étude prospective, 13 patients du Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences à RABAT ont été traités en deux temps par la radiochirurgie Gamma Knife pour métastatique cérébrale entre 2017 et 2019. L'âge médian est 62 ans avec des extrêmes de 30 à 78 ans.

Tous les patients avaient un KPS moyen de 70 (IC à 95%:65 -75).

La tumeur primitive essentiellement pulmonaire dans 38,46%, mammaire dans 30,80%, rénale dans 15,39%, digestive dans 15,39% des cas. La plupart des patients sont symptomatiques, dominés par les céphalées dans 70% de cas. Néanmoins, la maladie néoplasique extra-cérébrale est contrôlée dans 70% des cas.

Au moment du diagnostic des MC(s), 15 % des patients ont reçu une chimiothérapie, 30% des patients sont en cours de traitement par des thérapies ciblées et 15% des patients ont poursuivi une hormonothérapie. Une association chimiothérapie-thérapies ciblées et une association chimiothérapie avec thérapies ciblées et hormonothérapie sont observées dans 7% des cas respectivement. Tous les patients ont été traités par la radiochirurgie Gamma Knife en deux temps, 80% des patients irradiés selon un schéma de 28 Gy en 2 fractions de 14 Gy dans un intervalle d'un mois entre les deux sessions, 20% des patients ont reçu une 24 Gy en deux fractions en raison de la localisation tumorale.

Dans notre étude, le suivi médian de 8,1 mois, le taux de contrôle local est de 85 %. Le taux de contrôle régional est de 60 %.

La médiane de survie globale est de 11 mois (IC à 95% : 8,5-15,6 mois). Elle est estimée à 12,7mois (IC à 95% :8,5-18 mois) pour les 8 évalués. Le taux de survie globale à 6 et 12 mois est de 68% (IC à 95% : 55,5-75,4%) et de 47% (IC 95% : 30,7%-55,7%).

II- Comparaison de notre étude aux données de la littérature

Notre étude est comparée aux différentes études publiées ayant utilisé la SRS (**Tableau 8**).

Au total, nous discutons 6 études publiées, dont 3 rétrospectives et 3 prospectives.

Nous discutons plus particulièrement les études qui ont conduit ce traitement réalisé par le système Gammaknife®1.

Toutes ces études rapportent les résultats de leurs expériences après deux sessions de stéréotaxique des MC(s).

Tableau 8: Résultats des séries portant sur les métastases cérébrales traitées en deux temps par radiochirurgie gamma Knife.

Auteurs	Traitement	Nombres	Vol Tumoral Cm 3	Dose Gy	Survie Médiane Mois	Contrôle Local 1an	Complications %	Décès de causes extra cérébrale%
Yomo et al 2012	GKS	27	17,8	15	8,9	61	3,7	63
Yomo et al 2014	GKS	58	16,4	15	10	64	5,7	84
Dohm et al 2017	GKS	33	11,6	15	7	79	6,1	36
Serizawa et al 2017	GKS	56	21 ,0	14	7	86	4,9	70
Angelov et al 2017	GKS	54	10,5	14	10,8	67	6,4	76
Eduardo et al 2019	LINAC	10	12,3	14	-	86	-	30
Etude actuelle 2019	GKS	13	18,4	14	8,1	68	2	80

III- Caractéristiques des Patients

Comparant les caractéristiques démographiques des patients dans les différentes séries publiées et celles de notre cohorte.

Le "sex-ratio" dans notre série, comportant 13 patients, est de 1, ce qui est globalement retrouvé dans la majorité des études.

L'âge médian dans notre série est de 62 ans, il est cohérent avec les données des différentes séries publiées. Toutefois, dans la série **Higuchi et al** le minimum d'âge est de 32 ans. Dans notre série, nous avons traité deux patients âgés de 78 ans.

Nous avons retrouvé le score d'index de radiochirurgie KPS, RPA, qui sont purement cliniques et qui varient d'une série à l'autre, ce qui rend difficile la comparaison. Ce score a une importance spécifique dans l'évaluation clinique. **Shoji Yomo et al(95)**. ont rapporté dans leur série, comportant 27 patients, des patients RPA II ou III, aucun patient RPA I dans cette cohorte. Étant donné que le pronostic est fortement lié à cette classification de RPA(74). Contrairement à notre série, nous avons le score RPA I et RPA II aucun RPA III.

Généralement, toutes les études rapportent un bon RPA ou taux KPS satisfaisant.

Tableau 9: Caractéristiques des patients dans les différentes études publiées

Auteurs	Nombres	Age Médian (Années)	Sexe/ratio H/F	KPS moyen (%)	RPA %
Yomo et al 2012	27	65	1/1	61 (30-90)	RPA1 :0 RPA2 :34 RPA3 :66
Yomo et al 2014	58	66	1/1	70 (30-100)	RPA1 RPA2 :47 RPA3 :
Dohm et al 2017	33	61,1	1/1	75(60-90)	NR
Serizawa et al 2017	56	60	1/1	70(66-90)	RPA1:20 RPA2:23 RPA3:57
Angelov et al 2017	54	63	1/1	70(30-100)	RPA1:13 RPA2:72 RPA3:15
Eduardo et al 2019	10	60	1/1	60 (50-70)	NR
Etude actuelle 2019	13	62	1/1	73(65-90)	RPA1:46 RPA2:54 RPA3 :0

IV- Caractéristiques Tumorales

Dans notre série, l'histologie des tumeurs primitives est dominée par les carcinomes pulmonaires (40%). Nous retrouvons aussi des carcinomes mammaires dans 30% des cas, des carcinomes rénaux à cellules claires dans 15% des cas et d'autres histologies diverses en faible proportion.

La plupart des séries publiées rapportent une majorité de patients atteints de carcinomes pulmonaires et mammaires (96) (97). Toutefois, quelques études se sont intéressées plus particulièrement aux patients présentant des MC(s) secondaires soit à des carcinomes pulmonaires ou à des carcinomes mammaires (98) (99).

Le nombre médian de MC(s) dans notre série est de 1 (1-5), 77% des patients ont une seule lésion et 23% des patients ont entre 3 à 4 lésions. Le plus grand volume lésionnel moyen est de 21,05 cc (0,36 - 33,58 cc). La plupart des lésions traitées ont au moins 20 cc (58%) volume dans notre série. Le volume médian publié dans d'autres études varie de 0,81 cc à 60 cc. Le volume lésionnel est relativement plus important dans notre série. Cependant, dans la série **Angelov et al**, nous constatons que le volume médian est de 10,5 cm³ (2,4-31,3) traité en deux fractions et paraît plus petit comparativement à notre série.

Dans notre étude, 63% des lésions traitées sont localisées à l'étage supra-tentorial, 38% à l'étage infra-tentorial. D'autres séries n'ont pas rapporté cette information dans leurs publications.

Tableau 10: Caractéristiques tumorales dans les différentes études publiées

Auteurs	Nombre	Type d'histologie	Nombre médian de lésions	Volume lésionnel (cc)	Topographie lésionnelle
Yomo et al 2012	27	Toute histologie	2 (1-6)	17,8	Sus-tent : 46 Sous-ten : 54 Sus+sous-
Yomo et al 2014	58	Toute histologie	2 (1-8)	16,4	Sus-tent : 68 Sous ten : 32 Sus+sous
Dohm et al 2017	33	Toute histologie	2(2-8)	11,68	Sus-tent : -Sous ten : - Sus+sous
Serizawa et al 2017	56	Toute histologie		18.4	Sus-tent : - Sous ten : - Sus+sous :-
Angelov et al 2017	54	Toute histologie	-	10,5	Sus-tent : 79 Sous ten : 21 Sus+sous :-
Eduardo et al 2019	10	Sein : 70% Poumon:30%	-	12,3	Sus-tent : 46 Sous ten : 54 Sus+sous :-
Etude actuelle 2019	13	Sein : 30% Poumon:40% Rénale:15% Digestif: 15%	2 (1-6)	21,05	Sus-tent : 62 Sous ten : 38 Sus+sous :-

V- Prise en charge thérapeutique et contrôle local

La radiochirurgie en deux temps a été réalisée à l'aide du cadre stéréotaxique de Leksell G. Le cadre était placé sur la tête du patient sous anesthésie locale et avec une légère sédation. Tous les patients ont subi à la fois une imagerie par IRM et une tomodensitométrie (TDM) volumétriques tridimensionnelles (3 D) hautes résolutions images pondérées en T1 avec gadolinium et des images pondérées en T2 de 2 mm d'épaisseur ont été utilisées pour la dose planification avec le logiciel Leksell Gamma Plan. 20-28 Gy en deux fractions a 1 mois d'intervalle entre les fractions. La dose médiane est de 13,3 Gy (10 -16 Gy), une isodose de 50% était employée dans la plupart des séries publiées.

Le but de la technique est d'augmenter le taux de contrôle local et le taux de rechute .Ces résultats sont prometteurs et ils sont homogènes par rapport à ceux décrits dans la littérature.

Dans notre série prospective, le taux de contrôle local après Radiochirurgie stéréotaxique en deux temps des MC(s) est de 85%, confirmant l'efficacité de la RTS par Gammaknife© dans cette situation clinique.

En effet, très peu d'études ont publié les résultats de leurs expériences après ce nouveau procédé des MC(s) par le système Gammaknife©. La faisabilité de cette technique a été montrée dans une étude publiée par **Higuchi et al.** rapportant une nouvelle méthode de traitement ou radiothérapie stéréotaxique en trois séances avec Gamma Knife ayant obtenu d'excellents résultats de traitement, probablement en vertu de réduction significative du volume tumoral lors de l'interfraction intervalle. Les auteurs ont ensuite développé un paradigme de traitement alternatif comprenant deux sessions pour les tumeurs cérébrales métastatiques volumineuses (19).

Shoji Yomo et al (2012), qui a inclus 27 patients dans sa série, l'âge médian est de 65 ans, avaient de grandes MC(s). , le volume moyen 17.8 cm³.

Les auteurs de cette étude ont noté une bonne réponse. Le taux de contrôle local était de 85% à 6 mois et 61% à 12 mois. Le taux global de survie après GKS était de 63% à 6 mois et 45% à 12 mois. Le taux de 1 an de la prévention du décès de cause neurologique a été maintenue à 78%, moyen de performance de Karnofsky (KPS) amélioré, passant de 61 (IC 95% : 57-71) d'abord à GKS à 80 (IC 95% : 74-85) au deuxième GKS; le meilleur suivi moyen était de 85 KPS (IC 95% : 78-91) (20).

Il a été également montré dans une autre étude de **Dohm A et al (97)** comportant 33 patients avec 39 lésions traitées par radiochirurgie mise en scène.

La dose médiane pour le premier traitement a été de 15 Gy et 14 Gy pour la deuxième dose. Le volume de la lésion totale médiane pour la première étape était 11,68 cm³ (0,81 à 60,93) et 7,32 cm³ (0,99 - 43,55) pour la deuxième étape. Sur les 39 lésions traitées, 33 avaient une réduction de volume avant le second traitement. La réduction du volume médian pour les 39 lésions avant le deuxième traitement a été de 32,6% (55% à 68%). Le taux du contrôle local a été excellent dans leur série (86% à 1 an).

En fait, il n'y avait pas d'échecs locaux parmi les tumeurs de plus de 3 cm³ (environ 14 cm³) au dernier recul: (18 lésions > 14 cm³) (99).

Plus récemment, **Angelov et al(98)**. ont rapporté dans une étude comportant 54 patients avec 63 MC(s) ≥ 2 cm ont été traités par la GKS. Parmi ses patients, 29 (54%) étaient des femmes, avec un âge médian au traitement radiochirurgie de 63 ans (intervalle 23–83 ans).

Les cancers primitifs les plus courants étaient poumons CNPC (43%), rénal (15%), sein (13%) et mélanome (11%). Avec un KPS initial : la plupart des patients (70%) ont eu une bonne performance, avec un score KPS ≥ 80 . Le volume médian de la tumeur aux premières sessions était de 10,5 cm³ (2,4-31,3 cm³), avec une diminution à 7,0 cm³ (1,0-29,7 cm³) au moment du deuxième Session (p 0,001).

Les dimensions linéaires maximales médianes des tumeurs traitées au moment de la première et de la deuxième session étaient de 3,3 cm (2,1 et 5,1 cm) et de 2,9 cm. (1,3-5,08 cm), respectivement. Contrôle local après la première session, avec 42 lésions (67%) démontrant une diminution du volume $\geq 30\%$ et 15 lésions (24%) restant stable.

La diminution médiane de ces lésions était de 2,0 cm³ (diminution de la plage de 19,6 cm³ à une augmentation de 6,7 cm³), ce qui correspond à une diminution médiane de 17,3% (baisse de 87,6% à 88,1% d'augmentation). À noter, parmi les 6 lésions considérées comme ayant progressé (Augmentation du volume tumoral de 20%), qui étaient spécifiquement notés lors de la deuxième session, 2 ont montré une régression sur les images IRM ultérieures, 2 lésions restant inchangées (98).

Eduardo et al, sur une petite série, d'une étude comportant 10 patients, âgés de 60 ans en moyenne (42-77 ans). La dose de prescription moyenne pour le premier traitement a été de 14 Gy (9-18 Gy) à la ligne isodose 50% et la dose intratumorale moyenne était de 17,9 Gy (12-22). Le protocole de fraction était 28 Gy donné dans 2 fractions avec 3-4 semaines entre fractions. Le contrôle local de la tumeur était de (86% à 1 an) (99).

Nous avons remarqué une hétérogénéité des pratiques concernant la dose de prescription qui varie de 14 à 15 Gy selon les séries.

Ainsi, pour un volume similaire, deux lésions pourront être traitées par différents fractionnements de doses selon le prescripteur, ce qui rend difficile la comparaison entre ces études. Le choix du critère temps jusqu'à progression local est volontaire, il semble être un bon indicateur de l'efficacité du traitement en deux temps des MC(s). En effet, la survie sans progression locale risque de sous-estimer l'efficacité attribuée à ce traitement local. Quoi qu'il en soit, la question qui pose concernant ce résultat est celle de l'escalade de dose indépendamment du type histologique afin de mieux optimiser le contrôle local.

Théoriquement, en stéréotaxie l'escalade de dose est faisable mais les doses de prescription sont limitées par le volume tumoral traité en raison du risque de survenue de radionécrose (75).

Les résultats rapportés en termes de taux de contrôles locaux de 6 mois et 12 mois sont respectivement entre 85% et 64%.

Dans notre étude les taux de réponses sont 85% à 12 mois. Il est également rapporté dans certaines études que l'histologie du primitif impacte le contrôle locale. Dans notre étude, il été difficile de montrer une telle différence compte tenu du faible effectif des patients dans les différents sous-groupes selon l'histologie du primitif. De plus, il est difficile de conclure sur les histologies plus rares, y compris les MC(s) provenant des cancers colorectaux, uro-digestifs.

Finalement, nos résultats, en termes de contrôle local, sont semblables à ceux obtenus après la radiochirurgie stéréotaxique en deux temps par Gammaknife© selon les différentes séries publiées malgré l'hétérogénéité des volumes traités.

VI- Survies Globale

Dans notre série, après un suivi médian de 11 mois, le taux de survie globale à 6 mois et 12 mois est respectivement de 68% et de 47%, tous types histologiques confondus. La médiane de survie globale après deux sessions est de 11 mois.

Shoji Yomo et al, ont rapporté des taux de survie globale à un et deux ans respectivement de 47 % et 20 %. La durée de survie globale médiane était de 11,8 mois(95).

Nos résultats sur la survie globale semblent être proches à ceux de certaines séries publiées. Nous retrouvons selon les études des taux de survie globale à 12 mois qui varient de 45% à 60% (96) (97).

Tableau 11: Caractéristiques des survies et du contrôle local dans les différentes séries publiées

Auteurs	Médiane de Suivi (mois)	Contrôle local (1 an) %	Médiane de survie globale (1an) %	Taux complications (%)	Taux décès Progression de la maladie systémique (%)
Yomo et al 2012	8,9	61	45	3,7	44
Yomo et al 2014	10	64	47	5,17	67
Dohm et al 2017	7,0	79	60	6,1	60
Serizawa et al 2017	7,0	86	65	1,9	
Angelov et al 2017	10,8	67	49	6,4	65
Eduardo et al 2019	-	86	-	4,9	20
Etude actuelle 2019	8	85	40	4	30

VII- Complications

Dans notre étude, en fin de traitement radiochirurgie en deux temps, la majorité des patients (82%) ont présenté de complications minimales, œdème périlésionnel. Cependant, nos résultats sont acceptables en comparaison avec d'autres séries publiées ayant utilisées le Gammaknife® comme moyen de traitement.

En effet, *Shoji Yomo et al* dans leur série, ont rapporté que deux de leurs patients ont eu des vomissements transitoires ayant nécessité de brèves hospitalisations pour administration de corticoïdes par voie intraveineuse et une toxicité de grade 3(95).

VIII- Limites et intérêt de l'étude

Les limites principales de notre étude sont inhérentes à :

- Sa nature prospective et mono-centrique
- Au faible nombre de patients inclus
- Au délai d'évaluation de la toxicité court

Cependant, malgré ses limites, cette série démontre une sécurité et une efficacité dans la prise en charge pour des grands MC(s) en deux temps.



CONCLUSION



Notre étude a permis de confirmer l'intérêt de la radiochirurgie en deux temps dans la prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales.

La radiochirurgie est la technique de référence actuellement pour le traitement des métastases cérébrales à haut risque, en particulier chez les patients âgés.

Cette technique donne des résultats important de volume, une efficacité et une meilleure sécurité pour des grosses tumeurs situées dans des régions éloquentes.

Le traitement en deux fractions avec une dose de 14 Gy par fraction dans intervalle d'un mois des lésions plus larges, montre plus d'efficacité, moins de rechutes et moins d'effet secondaires liés à la toxicité.

Cette nouvelle approche montre un bon contrôle local de la tumeur et une meilleure survie globale et un faible taux de complications comparable à ceux des autres traitements alternatifs.

Nos résultats confirment ceux de la littérature en suggérant que la radiochirurgie pourrait constituer une alternative à la chirurgie ou un traitement adjuvant lorsque la résection n'est pas optimale.



RESUMES



RESUME

Titre: Traitement en deux temps des métastases cérébrales par Radiochirurgie Gamma Knife

Auteur: NAMBOY Evrard Simplicie

Mots clés: Métastase cérébrale, Radiochirurgie Gamma Knife®, Control local, Survie globale

Historiquement, la radiothérapie encéphalique était le traitement des métastases cérébrales. Cependant, la radiochirurgie s'est imposée comme traitement de référence des métastases cérébrales ces 3 décennies.

Dans ce travail nous avons analysé de façon prospective 13 cas de patients avec des métastases cérébrales traitées en deux temps par LGRS sur une période de deux ans, entre Décembre 2017 et Décembre 2019, au niveau du Centre National de Réhabilitation et de Neurosciences à RABAT.

Epidémiologiquement, la moyenne d'âge était de 66 ans, avec une légère prédominance masculine, 60%. Tous nos patients appartenaient au Groupe I (40%) et II (60%) du score pronostique RPA, et les tumeurs primitives sont dominées par les cancers du poumon (40%), du sein (30%), urogénital et colorectal (15%).

Cliniquement, la métastase était révélée essentiellement par l'hypertension intracrânienne (50% des cas), les signes déficitaires (30% des cas), l'épilepsie et le syndrome cérébelleux (10% des cas). La localisation sus-tentorielle a été notée dans 63 % des cas.

Nous avons traité au total 13 patients dont 9 métastases uniques et 4 métastases multiples avec en moyenne 1,5 métastase/patient et un volume moyen de 21,05 cc, la dose moyenne était de 14 Gy.

La survie moyenne chez nos patients était de 8,1 mois avec un extrême allant jusqu'à 22 mois et le contrôle local était de 100% à 3 mois et de 85% à 1 an avec des complications minimales limitées à un œdème cérébral chez 2% des patients et une radionécrose chez 2,7% des patients.

La majeure partie des décès notés à un an est due aux causes extra cérébrales : 60% (complications systémiques, rechute du primitif).

ABSTRACT

Title: Two-stage treatment of brain metastases by Gamma Knife Radiosurgery

Author: NAMBOY Evrard Simplicie

Keywords: Cerebral metastasis, Gamma Knife® radiosurgery, Local control, Overall survival

Historically, brain radiotherapy was the treatment of brain metastases. However, radiosurgery has emerged as the standard treatment for brain metastases over the past three decades.

In this work, we prospectively analyzed 13 cases of patients with brain metastases treated in two stages by LGRS over a period of two years, between December 2017 and December 2019, at the National Center for Rehabilitation and Neuroscience at RABAT.

Epidemiologically, the average age was 66 years, with a slight male predominance, 60%. All our patients belonged to Group I (40%) and II (60%) of the RPA prognostic score, and the primary tumors are dominated by lung (40%), breast (30%), urogenital and colorectal (15 %).

Clinically, metastasis was mainly revealed by intracranial hypertension (50% of cases), deficit signs (30% of cases), epilepsy and cerebellar syndrome (10% of cases). The supratentorial location was noted in 63% of the cases.

We treated a total of 13 patients including 9 single metastases and 4 multiple metastases with an average of 1.5 metastases / patient and an average volume of 21.05 cc, the average dose was 14 Gy.

The average survival in our patients was 8.1 months with an extreme up to 22 months and the local control was 100% at 3 months and 85% at 1 year with minimal complications limited to cerebral edema in 2 % of patients and radionecrosis in 2.7% of patients.

The major part of the deaths noted at one year is due to extra cerebral causes: 60% (systemic complications, relapse of the primary).

ملخص

العنوان: العلاج على مرحلتين من النقائل الدماغية بواسطة الجراحة الإشعاعية لسكين جاما

المؤلف: افرار سامبليس نامبوي

الكلمات الأساسية: ورم خبيث في المخ ، جراحة جاما سكين للأشعة ، التحكم المحلي ، البقاء الكلي

تاريخياً ، كان العلاج الإشعاعي للدماغ هو علاج النقائل الدماغية. ومع ذلك ، برزت الجراحة الإشعاعية كعلاج معياري للانبثاثات الدماغية على مدار العقود الثلاثة الماضية.

في هذا العمل ، قمنا بتحليل مستقبلي لـ 13 حالة من المرضى الذين يعانون من ورم خبيث في الدماغ عولجوا على مرحلتين من قبل LGRS على مدار عامين ، بين ديسمبر 2017 وديسمبر 2019 ، في المركز الوطني لإعادة التأهيل وعلم الأعصاب في الرباط.

من الناحية الوبائية ، كان متوسط العمر 66 سنة ، مع غلبة طفيفة للذكور ، (60 ٪). ينتمي جميع مرضانا إلى المجموعة الأولى (40 ٪) والثاني (60 ٪) من درجة النذير RPA ، وتهيمن على الأورام الأولية الرئة (40 ٪) ، والثدي (30 ٪) ، البولي التناسلي والقولون والمستقيم (15 ٪).

سريريا ، تم الكشف عن ورم خبيث أساسا من ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة (50 ٪) من الحالات ، وعلامات العجز (30 ٪) من الحالات (، والصرع ومتلازمة المخيخ (10 ٪) من الحالات. ولوحظ الموقع supratentorial في (63 ٪) من الحالات.

عالجنا ما مجموعه 13 مريضا بما في ذلك 9 ورم خبيث واحد و 4 ورم خبيث متعدد بمعدل 1.5 ورم خبيث / مريض ومتوسط حجم 21.05 سم مكعب ، وكان متوسط الجرعة 14 غراي.

كان متوسط البقاء على قيد الحياة في مرضانا 8.1 أشهر مع أقصى مدة تصل إلى 22 شهرا وكانت السيطرة المحلية 100 ٪ في 3 أشهر و 85 ٪ في 1 سنة مع الحد الأدنى من المضاعفات تقتصر على وذمة دماغية في 2 النسبة المئوية للمرضى والتآكل الإشعاعي في 2.7 ٪ من المرضى.

الجزء الأكبر من الوفيات التي لوحظت في عام واحد يرجع إلى أسباب دماغية إضافية 60 ٪: (مضاعفات الجهازية، وانتكاسة الأولية).



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



- [1] Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996; 78:1781–8.
- [2] Frisk G, Svensson T, Bäcklund LM, Lidbrink E, Blomqvist P, Smedby KE. Incidence and time trends of brain metastases admissions among breast cancer patients in Sweden. *Br J Cancer*. 22 mai 2012; 106(11):18503.
- [3] Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol* 2009; 92:275–82.
- [4] Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94: 2698-705.
- [5] Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22: 1-6, v.
- [6] Smedby KE, Brandt L, Backlund ML, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer* 2009; 101: 1919-24.
- [7] S. Taillibert, É. Le Rhun. Epidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. *Cancer Radiother*. 2015; 19:3–9.
- [8] Stuschke M, Eberhardt W, Pöttgen C, Stamatis G, Wilke H, Stüben G, et al. Prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer after multimodality treatment: long-term follow-up and investigations of late neuropsychologic effects. *J ClinOncol* 1999; 17:2700–9.

- [9] Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, Harputluoglu H, Turker I, Ozisik Y, et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *Breast*2011; 20:562–7.
- [10] Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol*2013; 112:467–72.
- [11] Bedikian AY, Wei CW, Detry M, Kim KB, Papadopoulos NE, Hwu WJ, et al. Predictive factors for the development of brain metastasis in advanced unresectable metastatic melanoma.
- [12] Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*2011; 117:1687–96.
- [13] Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabbinavar FF, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008; 113:1641–8.
- [14] Mongan JP, Fadul CE, Cole BF, Zaki BI, Suriawinata AA, Ripple GH, et al. Brain metastases from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8:100.
- [15] Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv. Neurol.* 1978;19:579-92.
- [16] Kallel A, Bailon O, Carpentier AF. Métastases cérébrales: manifestations cliniques et traitements symptomatiques. *Bull Cancer* (Paris). 2011; 98(4):371375.

- [17] Claussen C, Laniado M, Kazner E, Schoner W, Felix R. Applications of the contrast agents in CT and MRI (NMR): their potential in imaging of brain tumors. *Neuroradiology* 1985; 164-71
- [18] Sze G, Shin J, Krol G, Johnson C, Liu D, Deck D M. Intraparenchymal brain metastases: MR Imaging versus contrast-enhanced CT. *Radiology* 1988; 168:187-94.
- [19] Kakeda S, Korogi Y, Hiai Y, Ohnari N, Moriya J, Kamada K, et al. Detection of brain metastasis at 3T: comparison among SE, IR-FSE and 3D-GRE sequences. *Eur Radiol*. 2007; 17(9):2345-51.
- [20] Chen W, Wang L, Zhu W, Xia L, Qi J, Feng D, et al. Multicontrast Single Slab 3D MRI to Detect Cerebral Metastasis. *Am J Roentgenol*. Janv 2012; 198(1):27-32.
- [21] Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FFP, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation Necrosis in the Brain: Imaging Features and Differentiation from Tumor Recurrence. *RadioGraphics*. Sept 2012; 32(5):1343-59.
- [22] Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, Harada H, Nishimura T, Bando E, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. 2010; 99(1):81-8.
- [23] Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, Stevens GH, Murphy ES, Stockham AL, et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87:449-57.

- [24] Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 1997; 37(4):745-51.
- [25] Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 1999; 43(4):795-803.
- [26] French LA. The Use of Steroids in the Treatment of Cerebral Edema. *Bull N Y Acad Med.* avr 1966; 42(4):301-11.
- [27] Hildebrand J, Lecaille C, Perennes J, Delattre JY. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology* 2005; 65:212-5.
- [28] Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleogos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME: The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence based clinical guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 33-43.
- [29] Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ: Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993, 79(2):210-216.
- [30] Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990; 322: 494-500.

- [31] Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78:1470-1476.
- [32] Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG 2nd, Deming R, Burri SH, Menard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*.2016 Jul 26; 316(4):401-409.
- [33] Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, Settle S, Prabhu SS, Lang FF, Levine N, McGovern S, Sulman E, McCutcheon IE, Azeem S, Cahill D, Tatsui C, Heimberger AB, Ferguson S, Ghia A, Demonte F, Raza S, Guha-Thakurta N, Yang J, Sawaya R, Hess KR, Rao G. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Aug; 18(8):1040-1048.
- [34] Noël G, Simon JM, Valery CA, Cornu P, Boisserie G, Ledu D, et al. Lina radiosurgery for brain metastasis of melanoma. *Stereotactic Funct Neurosurg* 2002; 79:245–55.
- [35] Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. (ANOCEF guidelines for the management of brain metastases). *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. Févr. 2015; 19(1):66-71.

- [36] Shaw E, Scott C, Souhami L et al.: Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 291-8.
- [37] Andrews et al., Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet*, 2004. 363 (9422): p. 1665-72.
- [38] Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 134-141.
- [39] Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S et al. A European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 65-72.
- [40] Aoyama et al., Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006. 295(21): p. 2483-91.
- [41] Hustinx R, Pourdehnad M, Kaschten B, Alavi A. PET imaging for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis. *Radiol Clin North Am* 2005; 43:35-47.

- [42] Edelman MJ, Belani CP, Socinski MA, Ansari RH, Obasaju CK, Chen R, et al. Outcomes associated with brain metastases in a three- arm phase III trial of gemcitabine- containing regimens versus paclitaxel plus carboplatin for advanced non- small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5:110- 6.
- [43] Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J, Berard H, Paillot D, et al. Pemetrexed and cisplatin as first- line chemotherapy for advanced non-small- cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07- 01). *Ann Oncol* 2011; 22:2466- 70.
- [44] Qin H, Pan F, Li J, Zhang X, Liang H, Ruan Z. Whole brain radiotherapy plus concurrent chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Oct 27; 9(10):e111475.
- [45] Groen HJ, Smit EF, Haaxma-Reiche H, Postmus PE. Carboplatin as second line treatment for recurrent or progressive brain metastases from small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1696-1699.
- [46] Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1498- 1502.
- [47] Wang F, Ning F, Liu C, Hao Y, Li L, Yu Z, Chen S, Li B. Comparison of Gefitinib versus VMP in the combination with radiotherapy for multiple brain metastases from non-small cell lung cancer. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Mar; 71(2):1261-5.

- [48] Chiang AC, Massague J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med* 2008; 359: 2814-23.
- [49] Benjamin D. Fox, MD, Vincent J. Cheung, BA, Akash J. Patel, MD, Dima Suki, PhD, Ganesh Rao, MD (2011). *Epidemiology of Metastatic Brain Tumors*.
- [50] Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11; 98(19):10869–74.
- [51] Gabos Z, Sinha R, Hanson J, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5658-63.
- [52] Palmieri D, Bronder JL, Herring JM, et al. Her-2 overexpression increases the metastatic outgrowth of breast cancer cells in the brain. *Cancer Res* 2007; 67: 4190-8.
- [53] Slimane K, Andre F, Delaloge S, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1640- 4.
- [54] Nam BH, Kim SY, Han HS, et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R20.
- [55] Albiges L, Andre F, Balleyguier C, Gomez-Abuin G, Chompret A, Delaloge S. Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers: highly increased incidence of brain metastases. *Ann Oncol* 2005; 16: 1846-7.

- [56] Benedettini E, Sholl LM, Peyton M, et al. Met activation in non-small cell lung cancer is associated with de novo resistance to EGFR inhibitors and the development of brain metastasis. *Am J Pathol* 2010; 177: 415-23.
- [57] Improta G, Zupa A, Fillmore H, et al. Protein pathway activation mapping of brain metastasis from lung and breast cancers reveals organ type specific drug target activation. *J ProteomeRes* 2011; 10: 3089-97.
- [58] Bos PD, Zhang XH-F, Nadal C, Shu W, Gomis RR, Nguyen DX, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature*. 2009 Jun 18; 459(7249):1005–9.
- [59] Palmieri D, Fitzgerald D, Shreeve SM, Hua E, Bronder JL, Weil RJ, et al. Analyses of resected human brain metastases of breast cancer reveal the association between up-regulation of hexokinase 2 and poor prognosis. *Mol Cancer Res MCR*. 2009 Sep; 7(9):1438–45.
- [60] Lee KY, Kim YJ, Yoo H, Lee SH, Park JB, Kim HJ. Human brain endothelial cell-derived COX-2 facilitates extravasation of breast cancer cells across the blood-brain barrier. *AnticancerRes* 2011; 31: 4307-13.
- [61] Bos PD, Zhang XH, Nadal C, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature* 2009; 459: 1005-9.
- [62] Zeljko M, Pecina-Slaus N, Martic TN, Kusec V, Beros V, Tomas D. Molecular alterations of E-cadherin and beta-catenin in brain metastases. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 3: 616-24.

- [63] Tester AM, Waltham M, Oh SJ, et al. Pro-matrix metalloproteinase-2 transfection increases orthotopic primary growth and experimental metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells in nude mice. *Cancer Res* 2004; 64: 652-8.
- [64] Shintani Y, Higashiyama S, Ohta M, et al. Overexpression of ADAM9 in non-small cell lung cancer correlates with brain metastasis. *Cancer Res* 2004; 64: 4190-6.
- [65] Klemm F, Bleckmann A, Siam L, et al. Beta-catenin-independent WNT signaling in basal-like breast cancer and brain metastasis. *Carcinogenesis* 2011; 32: 434-42.
- [66] Khaitan D, Sankpal UT, Weksler B, et al. Role of KCNMA1 gene in breast cancer invasion and metastasis to brain. *BMC Cancer* 2009 ; 9 : 258.
- [67] Qian Y, Hua E, Bisht K, et al. Inhibition of Polo-like kinase 1 prevents the growth of metastatic breast cancer cells in the brain. *ClinExp Metastasis* 2011; 28: 899-908.
- [68] Fitzgerald DP, Subramanian P, Deshpande M, et al. Opposing effects of pigment epithelium-derived factor on breast cancer cell versus neuronal survival: implication for brain metastasis and metastasis-induced brain damage. *Cancer Res* 2012; 72: 144-53.
- [69] Yano S, Shinohara H, Herbst RS, et al. Expression of vascular endothelial growth factor is necessary but not sufficient for production and growth of brain metastasis. *Cancer Res* 2000; 60: 4959-67.

- [70] Felding-Habermann B, O'Toole TE, Smith JW, et al. Integrin activation controls metastasis in human breast cancer. *Proc Natl AcadSci USA* 2001; 98: 1853-8.
- [71] Deeken JF, Loscher W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1663-74.
- [72] Kim SJ, Kim JS, Park ES, et al. Astrocytes upregulate survival genes in tumor cells and induce protection from chemotherapy. *Neoplasia* 2011; 13: 286-98.
- [73] Nishizuka I, Ishikawa T, Hamaguchi Y, et al. Analysis of gene expression involved in brain metastasis from breast cancer using cDNA microarray. *Breast Cancer* 2002; 9: 26-32.
- [74] Seike T, Fujita K, Yamakawa Y, et al. Interaction between lung cancer cells and astrocytes via specific inflammatory cytokines in the microenvironment of brain metastasis. *ClinExp Metastasis* 2011; 28: 13-25.
- [75] Leksell L. Stereotactic Radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 46: 797–803; 1983.
- [76] Larsson B. Radiobiological Fundamentals in Radiosurgery. In *Radiosurgery: Baselines and Trends*. Ed Steiner Let al. Raven Press Ltd., New York: pp 3–14; 1992.
- [77] Chin LS, Regine WF eds. *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery*. Springer Verlag, New York; 2008.

- [78] Barcia-Salorio JL, Barcia JA, Hernandez G, Lopez-Gomez L: Radiosurgery of epilepsy: Long term results. *Acta Neurochir Suppl* (Wien), 1994, 62, 111-13.
- [79] Berna A, Yildirim and Onal C. Department of Radiation Oncology, Baskent University Faculty of Medicine, Turkey Gamma-Knife Radio Surgery in Brain Metastasis, December 29, 2015.
- [80] Grimm SA. Treatment of brain metastases: chemotherapy. *Curr Oncol Rep*. 2012; 14:85-90.
- [81] Cao KI, Lebas N, Gerber S, Levy C, Le Scodan R, Bourcier C, Pierga JY, Gobillion A, Savignoni A, Kirova YM. Phase II randomized study of whole-brain radiation therapy with or without concurrent temozolomide for brain metastases from breast cancer. *Ann Oncol*. 2015 Jan; 26(1):89-94.
- [82] Lien EA, Solheim E, Ueland PM. Distribution of tamoxifen and its metabolites in rat and human tissues during steady-state treatment. *Cancer Res* 1991; 51: 4837-44.
- [83] Pors H, von Eyben FE, Sorensen OS, Larsen M. Long-term remission of multiple brain metastases with tamoxifen. *J Neurooncol* 1991 ; 10 : 173-7.
- [84] Ito K, Ito T, Okada T, et al. A case of brain metastases from breast cancer that responded to anastrozole monotherapy. *Breast J* 2009; 15: 435-7.
- [85] Madhup R, Kirti S, Bhatt ML, et al. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer – a case report. *Breast* 2006; 15: 440-2.

- [86] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-76.
- [87] Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3239-47.
- [88] Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *ClinCancer Res* 2007; 13: 1648-55.
- [89] K. Komosinska, L. Kepka, A.Niwinska et al., "Prospective evaluation of the palliative effect of whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases and poor performance status," *Acta Oncologica*, vol. 44, no. 3, pp. 382–388, 2010.
- [90] Backlund EO. Gamma knife, the early story: memories of a privileged man. *Prog Neurol Surg.* 2007; 20:21–32.
- [91] Lindquist C. Gamma knife surgery for recurrent solitary metastasis of a cerebral hypernephroma: case report. *Neurosurgery.* 1989; 25:802–804.
- [92] 92. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, Kooy HM, Loeffler JS (1995) Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 87:34–40.
- [93] Kwon AK, Dibiase SJ, Wang B, Hughes SL, Milcarek B, Zhu Y (2009) Hypofractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of brain metastases. *Cancer* 115:890–898.

- [94] Higuchi Y, Serizawa T, Nagano O, Matsuda S, Ono J, Sato M, Iwadate Y, Saeki N: Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, 74:1543–1548.
- [95] Yomo S, Hayashi M, Nicholson C: A prospective pilot study of two-session Gamma Knife surgery for large metastatic brain tumors. *J Neurooncol* 109:159–165, 2012.
- [96] Yomo S, Hayashi M: A minimally invasive treatment option for large metastatic brain tumors: long-term results of two-session Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Radiat Oncol* 9:132, 2014.
- [97] Dohm Q, McTyre ER, Okoukoni C, et al. Staged stereotactic radiosurgery for large brain metastases: Local control and clinical outcomes of a one-two punch technique. *Neurosurgery*. 2017 Epub Jul 7.
- [98] Angelov L, Mohammadi AM, Bennett EE, Abbassy M, Elson P, Chao ST, et al: Impact of 2-staged stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases ≥ 2 cm. *J Neurosurg* 129:366–382, 2018.
- [99] Lovo E E, Torres L B, Campos F J, et al. (August 24, 2019) Two-session Radiosurgery as Initial Treatment for Newly Diagnosed Large, Symptomatic Brain Metastases from Breast and Lung Histology. *Cureus* 11(8): e5472. DOI 10.7759/cureus.5472.
- [100] Baschnagel AM, Meyer KD, Chen PY, Krauss DJ, Olson RE, Pieper DR, et al. Tumor volume as a predictor of survival and local control in patients with brain metastases treated with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg*. 2013; 119:1139-1144.

- [101] Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 387-395.
- [102] <http://fr.ap-hm.fr/actu/la-timone-abrite-le-tout-dernier-appareil-de-radiochirurgie-gamma-knife-icon>
- [103] Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al., the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence based review of the role of radiosurgery for brain metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 63(1):37–46.
- [104] ABOUD HILAL. Apport de la radiochirurgie Gammaknife dans le traitement des Métastases cérébrales 07/12/2012.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.*
- *La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقرات

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 81

سنة : 2020

العلاج على مرحلتين من النقائل الدماغية عن طريق الجراحة الإشعاعية غاما سكين بصدد 13 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيد افرار ساميليس نامبوي

المزاد في 14 غشت 1988 ببانكي (جمهورية افريقيا الوسطى)

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: ورم خبيث في المخ؛ جراحة جاما سكين للأشعة؛ تحكم محلي؛
البقاء على قيد الحياة عموما

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ياسر أرخا
مشرف	أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب السيد عادل ملحاوي
عضو	أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب السيدة هند مرابط
عضو	أستاذة في الأورام الطبية السيدة نازك علالي
	أستاذة في طب الأشعة