



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**NEURINOMES INTRA ET EXTRA CRANIENS
TRAITÉS PAR IRRADIATION STÉRÉOTAXIQUE FRACTIONNÉE**

Présentée et soutenue publiquement le 13 juin 2022 à 16 heures
au Pôle Recherche

par **Caroline BEAUDELOT - LE LOC**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Christophe VINCENT

Monsieur le Docteur David PASQUIER

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Raphaëlle MOUTTET-AUDOUARD

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

<i>PREMIERE PARTIE ETAT DES LIEUX EN NEURO ONCOLOGIE</i>	16
<i>LES NEURINOMES INTRA ET EXTRA CRANIENS</i>	16
<i>A/ LES NEURINOMES INTRA CRANIENS</i>	16
1. Introduction.....	16
2. Définition stricte	16
2.1. Définition des neurinomes :	16
2.2. Localisation anatomique des neurinomes intra crâniens :	16
3. Données anatomopathologiques	17
3.1 Macroscopique :	17
3.2. Microscopique :	17
4. Epidémiologie : Données d'incidence, de prévalence et de survie	20
4.1. Neurinomes de l'acoustique :	20
4.2. Neurinomes autres :	20
5. Facteurs de risque	20
5.1. Facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques non génétiques.....	20
5.2. Facteurs de risques génétiques : le gène NF2	21
6. Anatomie	22
6.1. Neurinome du VIII : anatomie du nerf auditif :	22
6.2. Neurinome du VII : anatomie du nerf facial :	22
6.2. Neurinomes du V et des nerfs mixtes :	24
7. Classifications des neurinomes de l'acoustique	24
7.1. Classification de KOOS :	25
7.2. Classification de COPENHAGUE :	29
7.3. Classification selon la « Pénétration tumorale dans le méat auditif interne » :	29
8. Anatomie et présentation clinique.....	31
8.1. Atteinte du nerf cochléaire :	31
8.2. Atteinte du nerf vestibulaire :	31
8.3. Atteinte du nerf facial :	31
8.4. Atteinte du nerf trijumeau :	31
8.5. Atteinte des nerfs mixtes :	31
8.6. Données épidémiologiques selon la présentation clinique :	31

9.	Évolution tumorale	32
10.	Examens complémentaires	32
10.1.	Le bilan ORL :	32
10.2.	L'électromyographie :	36
10.3.	L'échographie	36
10.4.	Le scanner :	36
10.5.	L'imagerie en résonance magnétique	38
10.5.	Critères RANO pour le suivi des tumeurs gliales :	40
10.6.	Surveillance et suivi :	41
10.7.	Bilan complémentaire en cas de neurinome intracrânien hors NA :	41
11.	Diagnostics différentiels	42
11.1.	Pathologies rétrocochléaires non tumorales :	42
11.2.	Tumeurs de l'angle pontocérébelleux (APC)	42
<i>B/ LES NEURINOMES EXTRA CRANIENS :</i>		44
1.	Neurinome Rachidien	44
1.1.	Epidémiologie	44
1.2.	Symptomatologie :	44
1.3.	Bilan complémentaire paraclinique :	44
2.	Neurinome des Membres	46
2.1.	Localisation et tableau clinique :	46
2.2.	Bilan complémentaire :	46
3.	Neurinome rétropéritonéal :	47
<i>C/ PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES NA :</i>		49
1.	Abstention thérapeutique et surveillance	49
2.	Chirurgie :	49
2.1.	Indications :	49
2.2.	Techniques et voies d'abord :	50
2.1.	La voie translabyrinthique élargie :	51
2.2.	Voie rétrosigmoïde (rétromastoidien) :	51
2.3.	Voie transcochléaire :	52
2.4.	Voie transotique	52
2.5.	Voie rétrolabyrinthique	52
2.6.	Voie suspétreuse :	52
3.	Radiochirurgie stéréotaxique (SRS)	54

3.1. Historique :	54
3.2. Principe :	55
3.3. Indications dans le NA :	56
3.4. Dose et fractionnement :	57
4. Radiothérapie stéréotaxique fractionnée sur accélérateur conventionnelle	57
4.1. Historique :	57
4.2. Indications :	58
4.3. Dose et fractionnement :	58
5. Radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife	58
5.1. Historique et concept :	58
5.2. Indications :	59
5.3. Dose et fractionnement :	59
6. Traitements combinés	60
7. Protonthérapie	60
7.1. Historique :	60
7.1. Indications :	60
7.1. Résultats concernant l'efficacité et la toxicité :	60
8. Résultats concernant les toxicités	61
8.1. Chirurgie :	61
8.2. Radiochirurgie stéréotaxique (SRS) :	67
8.3. Radiothérapie stéréotaxique fractionnée (FRST) :	68
9. Résultats concernant l'efficacité	72
9.1. Efficacité de la radiochirurgie (SRS) :	72
9.2. Efficacité de radiothérapie stéréotaxique fractionnée par accélérateur linéaire conventionnel :....	72
9.3. Efficacité de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée :	72
10. Indications et stratégie thérapeutique :	73
10. Traitement de la récurrence	76
10.1. Après chirurgie :	76
10.2. Radiochirurgie adjuvante :	77
<i>D/ SPÉCIFICITÉ DES TRAITEMENTS DES NEURINOMES HORS NA :</i>	<i>78</i>
1. Traitement radiochirurgical des neurinomes du nerf oculomoteur (III)	78
2. Traitement chirurgical et radiochirurgical des neurinomes du nerf trochléaire (IV)	78
3. Traitement chirurgical et radiochirurgical des neurinomes du nerf trijumeau (V)	78
4. Traitement du neurinome du nerf facial VII : intra ou extra crâniens	79

4.1. Traitement par chirurgie du neurinome du nerf facial VII :	79
4.2. Traitement par radiochirurgie du neurinome du nerf facial VII :.....	79
5. Traitement des neurinomes des nerfs crâniens inférieurs, du foramen jugulaire (IX, X, XI) et du nerf hypoglosse (XII)	80
6. Traitement par radiothérapie stéréotaxique fractionnée des neurinomes nerfs crâniens hors NA	81
7. Traitement chirurgical des neurinomes des membres supérieurs.....	81
8. Traitement des neurinomes dorsolombaires et sacrés.....	81
8.1. Traitement chirurgical des neurinomes dorsolombaires et sacrés :.....	81
8.2. Traitement par radiothérapie des neurinomes rachidiens :	83
9. Traitement chirurgical des neurinomes des membres supérieurs.....	83
10. Traitement chirurgical des neurinomes des membres inférieurs	83
<i>DEUXIEME PARTIE : NEURINOMES INTRA ET EXTRA CRANIENS TRAITÉS PAR IRRADIATION STÉRÉOTAXIQUE FRACTIONNÉE, ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE NATIONALE</i>	
<i>85</i>	
<i>I. Matériels et Méthode.....</i>	<i>85</i>
1. Design de l'étude.....	85
2. Objectif principal de l'étude	85
3. Objectifs Secondaires de l'étude.....	86
4. Critères d'inclusion et de non inclusion	86
5. Suivi	87
6. Etude DOSIMETRIQUE	87
7. Statistiques	88
<i>II. Résultats.....</i>	<i>89</i>
1. Patients et caractéristiques lésionnelles.....	89
2. Modalités thérapeutiques	90
3. Toxicités.....	91
3.1. Toxicités aiguës :.....	91
3.2. Toxicités tardives :.....	93
4. Contrôle local.....	94
4.1. Sur l'ensemble de la population d'étude :	94
4.2. Uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 36 Gy :.....	95
4.3. Uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 21 Gy :.....	96
4.4. Comparaison du contrôle local en fonction de la dose :.....	97
4.5. Uniquement chez les patients ayant une localisation intracrânienne :.....	98
4.6. Uniquement chez les patients ayant une localisation extracrânienne :	98

4.7. Comparaison du contrôle local en fonction de la localisation	99
4.8. Facteurs associés au contrôle local :	100
5. <i>Survie sans progression</i> :	100
5.1. Uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 36 Gy :	103
5.2. Uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 21 Gy :	104
5.3. Uniquement chez les patients ayant une localisation intracrânienne :	105
5.4. Uniquement chez les patients ayant une localisation extracrânienne :	106
6. Survie globale :	107
7. Nécrose :	108
III. <i>Discussion</i> :	109
COMPARAISON DES TRAITEMENTS	112
IV. <i>Conflits d'intérêt</i>	114
V. <i>Résumé</i>	115
VI. <i>Bibliographie</i>	117

ANNEXES

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : Aspect microscopique - HES X 10 - Nodules de Verocay au sein d'une zone de type A d'Antoni	25
Illustration 2 : Aspect microscopique - HES X10 - Zone de type B d'Antoni	25
Illustration 3 : Aspect microscopique - HES X10 - Nombreux vaisseaux hyalinisés entourés d'une discrète réaction inflammatoire	26
Illustration 4 : Aspect histologique neurinome, forte expression de la PS 100	26
Illustration 5 : Critères diagnostiques des neurofibromatoses de type 2, critères de Manchester, Evans, 1992	29
Illustration 6 : Rapport anatomique du pédicule acoustico-facial	30
Illustration 7 : Anatomie du nerf vestibulo-oculaire.....	30
Illustration 8 : Vue inférieure, NA gauche de 2,7 cm de diamètre.....	31
Illustration 9 : Illustration de la CLASSIFICATION DE KOOS	32
Illustration 10 : Neurinome stade 1, droit.....	33
Illustration 11 : Neurinome stade II gauche.	34
Illustration 12 : Neurinome stade III gauche.	35
Illustration 13 : Neurinome stade de IV gauche.	36
Illustration 14 : Pénétration tumorale dans le méat auditif interne.....	37
Illustration 15 : Classification des données audiométriques selon l'AAO-HNS. STM	40
Illustration 16 : Tracé de PEA d'un NA droit.....	41
Illustration 17 : TDM cervicale avec injection en coupe axiale : neurinome du nerf X.....	43
Illustration 18 : TDM cervicale avec injection en coupe coronale (B) : neurinome du nerf X	43
Illustration 19 : IRM Séquence T1 gadolinium : NA gauche grade IV avec effet de masse modérée du TC.....	44

Illustration 20 : Critères diagnostiques IRM des tumeurs nerveuses périphérique.....	45
Illustration 21 : IRM T1 gadolinium, coupe axiale : NA gauche de grade IV.....	45
Illustration 22 : IRM axiale T1 gadolinium, coupe axiale : NA gauche.....	46
Illustration 23 : Critères RANO pour le suivi des tumeurs gliales (Response Assessment in Neuro-Oncology)	47
Illustration 24 : IRM médullaire, T1 gadolinium, coupe coronale (A) puis axiale (B)	50
Illustration 25 : IRM axiale T1 GADO : Neurinome du sciatique poplité externe droit.....	51
Illustration 26 : Neurinome des membres : Nerf médian, au niveau du poignet.....	52
Illustration 27 : Schwannome rétropéritonéal : racine L1 droite, muscle psoas droit.....	53
Illustration 28 : Vue axiale schématique des principales voies d'abord de la rosse postérieure utilisées dans le traitement chirurgical du NA.	56
Illustration 29 : Voie translabyrinthique élargie gauche.	57
Illustration 30 : Voie d'abord neurochirurgicales rétrosigmoidienne sub-occipitale (3) (4)	59
Illustration 31 : Neurinome du nerf X	59
Illustration 32 : L'icône : 6 ^{ème} génération de Gammaknife ®.....	60
Illustration 33 : Appareil Gamma Knife Perfexion® (5)	61
Illustrations 34(a) (b) (c) : Cadre Gammaknife ®	61-60
Illustration 35 : Cadre Gammaknife ®	62
Illustration 36 : Plan de traitement d'un NA en radiochirurgie	63
Illustration 37 : Appareil Novalis TX® de Brainlab® avec la table 6 degrés de liberté, le système exactrac	64
Illustration 38 : Appareil Cyberknife®	65
Illustration 39 : Echelle d'évaluation de House et Brackmann	69
Illustration 40 : Classification auditive de Gardner-Robertson	70
Illustration 41 : Classification des données audiométriques selon l'AAO-HNS. STM	71

Illustration 42 : Mise en place des électrodes de monitoring du nerf facial après rasage et installation du patient en position opératoire	72
Illustration 43 : Un homme de soixante et onze ans a présenté d'excellents scores de reconnaissance des mots bilatéralement	73
Illustration 44 : Masque thermoformé 5 points maintenant la tête jusqu'aux épaules (Brainlab®)	76
Illustration 45 : Système Exactrac® Brainlab®	77
Illustration 46 : Stratégie thérapeutique dans le NA (sources : oncobretagne)	79-80-81
Illustration 47 : Prise en charge des schwannomes non vestibulaires chez les patients adultes	85
Illustration 48 : Le choix de la voie se fait en fonction de la localisation de la tumeur et ses rapports au cordon médullaire	87
Illustrations 49 (a) (b) : Vue opératoire du schwannome du nerf sciatique	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : caractéristiques démographiques et cliniques (N=72)	94
Tableau 2: modalités thérapeutiques (N=72)	90
Tableau 3: toxicité aiguë (N=72)	92
Tableau 4: toxicité tardive (N=72)	94
Tableau 5: contrôle local (N=72)	95
Tableau 6: contrôle local uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 36 Gy (N=17)	96
Tableau 7: contrôle local uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 21 Gy (N=35)	97
Tableau 8: comparaison du contrôle local en fonction de la dose	97
Tableau 9: contrôle local uniquement chez les patients ayant une localisation intracrânienne (N=43)	98
Tableau 10: contrôle local uniquement chez les patients ayant une localisation extracrânienne (N=29)	99
Tableau 11: comparaison du contrôle locale en fonction de la localisation (N=72).....	99
Tableau 12: facteurs associés au contrôle locale (N=64)	100
Tableau 13 : nécrose (N=72)	108

LISTE DES FIGURES

Figure 1: survie sans progression.....	101
Figure 2: survie sans progression en fonction de la localisation.....	102
Figure 3: survie sans progression en fonction du schéma thérapeutique	102
Figure 4: survie sans progression uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 36 Gy	103
Figure 5: survie sans progression uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 21 Gy	104
Figure 6: survie sans progression uniquement chez les patients ayant une localisation intracrânienne	105
Figure 7: survie sans progression uniquement chez les patients ayant une localisation extracrânienne	106
Figure 8: survie globale	107

LISTE DES ABBREVIATIONS

APC	: Angle Ponto-Cérébelleux
BED	: Dose Biologique Efficace
CAI	: Conduit Auditif Interne
CAE	: Conduit Auditif Externe
CCLC	: Centre de Lutte Contre la Cancer
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
DNID	: Diabète Non Insulino Dépendant
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQD2	: Dose équivalente en 2 Gray par fraction
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
FSRT	: Fractionated Stereotactic Radiation Therapy
GTV	: Gross Tumor Volume
Gy	: Gray
HTA	: Hypertension Artérielle
HTIC	: Hypertension Intra Crânienne
IK	: Indice de Karnofsky
IMRT	: Intensity Modulated Radiation Therapy
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
MLQ	: Modèle Linéaire Quadratique
MV	: MégaVolt
NA	: Neurinome de l'Acoustique
NF	: NeuroFibromatose
NF1	: NeuroFibromatose de type 1
NF2	: NeuroFibromatose de type 2
NCIC	: National Cancer Information Center
TPSNC	: Tumeur Primitive du Système Nerveux Central
OMS	: Organisme Mondial de la Santé
PEA	: Potentiels Évoqués Auditifs
PAF	: Paquet Acoustico-facial
PCI	: Produit de Contraste Iodé
PP	: Pseudo Progression

PTV	: Planning Target Volume
RANO	: Response Assessment in Neuro Oncology
RCP	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RS	: Réflexe Stapédien
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
SG	: Survie Globale
SNC	: Système Nerveux Central
SSP	: Survie Sans Progression
SRS	: Stereotactic Radiosurgery
SSR	: Survie Sans Récidive
SRT	: Stereotactic Radiation Therapy
SSRL	: Survie Sans Récidive Locale
TC	: Tronc Cérébral
TNP	: Tumeurs des Nerfs Périphériques
VMAT	: Volumetric ArcTherapy

PREMIERE PARTIE ETAT DES LIEUX EN NEURO ONCOLOGIE

LES NEURINOMES INTRA ET EXTRA CRANIENS

A/ LES NEURINOMES INTRA CRANIENS

1. Introduction

Les nerfs périphériques peuvent être le siège de tumeurs bénignes ou malignes. Les tumeurs bénignes se divisent en deux catégories : les neurofibromes et les neurinomes. Notre travail portera uniquement sur ces derniers.

2. Définition stricte

2.1. Définition des neurinomes :

Un neurinome, encore appelé schwannome, neurinome ou neurilemome, est une tumeur encapsulée, ovoïde, excentrée par rapport au tronc nerveux. De caractéristique bénigne, elle se développe dans n'importe quel site anatomique, et préférentiellement au niveau cérébral, cervical ou rachidien à partir des cellules de Schwann. Pour rappel, les cellules de Schwann constituent la gaine de myéline qui entoure les axones d'un nerf. Ce type de tumeur est donc catégorisé comme tumeur gliale périphérique. (8).

2.2. Localisation anatomique des neurinomes intra crâniens :

Les neurinomes se forment sur les nerfs crâniens et rachidiens, exceptés les nerfs I et II, qui ne possèdent pas de cellules de Schwann. Le neurinome de l'acoustique (NA) est le plus fréquent. Majoritairement, la lésion est unique. Le NA est dit « du VIII » ou « de l'acoustique » car il se manifeste principalement par une hypoacousie. Plus justement, on devrait le désigner comme « neurinome vestibulocochléaire » car il naît des amas de cellules de Schwann situées autour du ganglion de Scarpa.

Concernant les neurinomes du nerf trijumeau, on considère les neurinomes du ganglion de Gasser et les neurinomes rétro-gassériens. Ces derniers se développent en direction de la fosse postérieure, contrairement aux neurinomes du ganglion de Gasser qui se développent en direction de la fosse temporale. Les formes mixtes peuvent aussi se rencontrer.

Les neurinomes des nerfs mixtes se situent au niveau du trou déchiré postérieur et touchent le plus souvent l'ensemble des nerfs mixtes.

Les neurinomes du nerf facial sont divisés en trois groupes d'après leur localisation : intracrânien, intra-temporal (les plus fréquents) et extra-temporal.

Enfin, les neurinomes des nerfs oculomoteurs, de l'hypoglosse et les neurinomes intracérébraux sont très rares. Dans cette dernière localisation, la littérature recense 18 cas publiés en 1986, essentiellement au niveau des hémisphères cérébraux, plus rarement au niveau cérébelleux. L'histogénèse est encore mal connue. Russel et Rubinstein avancent l'hypothèse d'une transformation de cellules méningioblastiques en cellules de Schwann (2,3).

3. Données anatomopathologiques

3.1 Macroscopique :

Le neurinome est une tumeur encapsulée, ovoïde, bien circonscrite, globuleuse ou parfois fusiforme, le plus souvent développée à distance du tronc nerveux. Son enveloppe est très fine, ne jouant pas de vrai rôle de barrière à l'infiltration tumorale (3).

Macroscopiquement, les tumeurs ont un aspect translucide, de couleur grisâtre. Les lésions volumineuses sont généralement polylobées, jaunâtres avec des foyers hémorragiques et nécrotiques. Initialement, le nerf sous-jacent est visible. Progressivement, la distinction devient difficile, évoluant vers l'atrophie par compression lésionnelle.

3.2. Microscopique :

Le neurinome est une tumeur caractérisée de « biphasique », composée d'une alternance de zones lâches et de zones de tissu compact et fasciculé.

Il n'existe pas de différence histologique entre les neurinomes sporadiques et ceux présents dans un contexte de neurofibromatose de type 2. Mais leur vascularisation serait différente, avec plus de vaisseaux, de hyalinisation, de thrombose, et de dépôts d'hémosidérine dans les formes sporadiques (3).

Le diagnostic de certitude du neurinome est anatomopathologique. Il est caractérisé par l'existence de cellules de Schwann de morphologie et d'organisation variables. Elles sont divisées, selon Antoni, en zone A où elles s'organisent en faisceaux, avec leurs noyaux alignés en palissade et en zone B où elles ont un aspect kystique et myxoïde. L'analyse en immunohistochimie rapporte l'expression prépondérante de la protéine S100 (5,6)

Plus rarement, on décrit des formes cellulaires, kystiques ou encore des neurinomes malins. La dégénérescence maligne reste cependant exceptionnelle voire improbable (13).

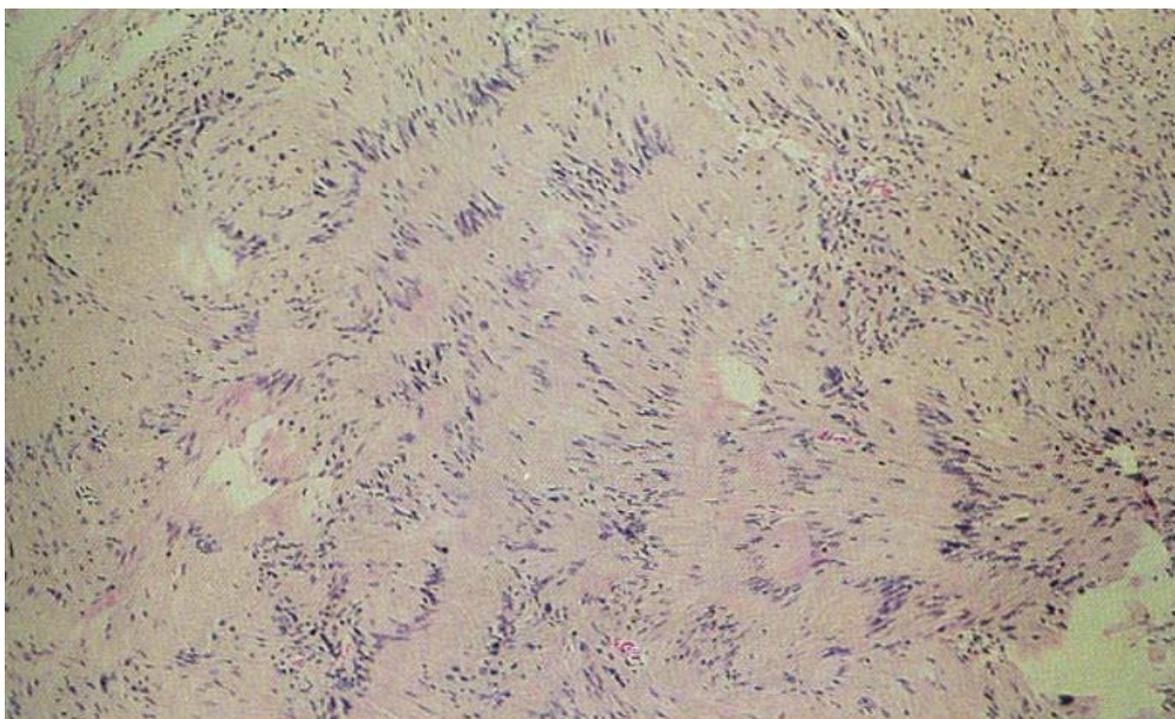


Illustration 1 : Aspect microscopique - HES X 10 - Nodules de Verocay au sein d'une zone de type A d'Antoni.

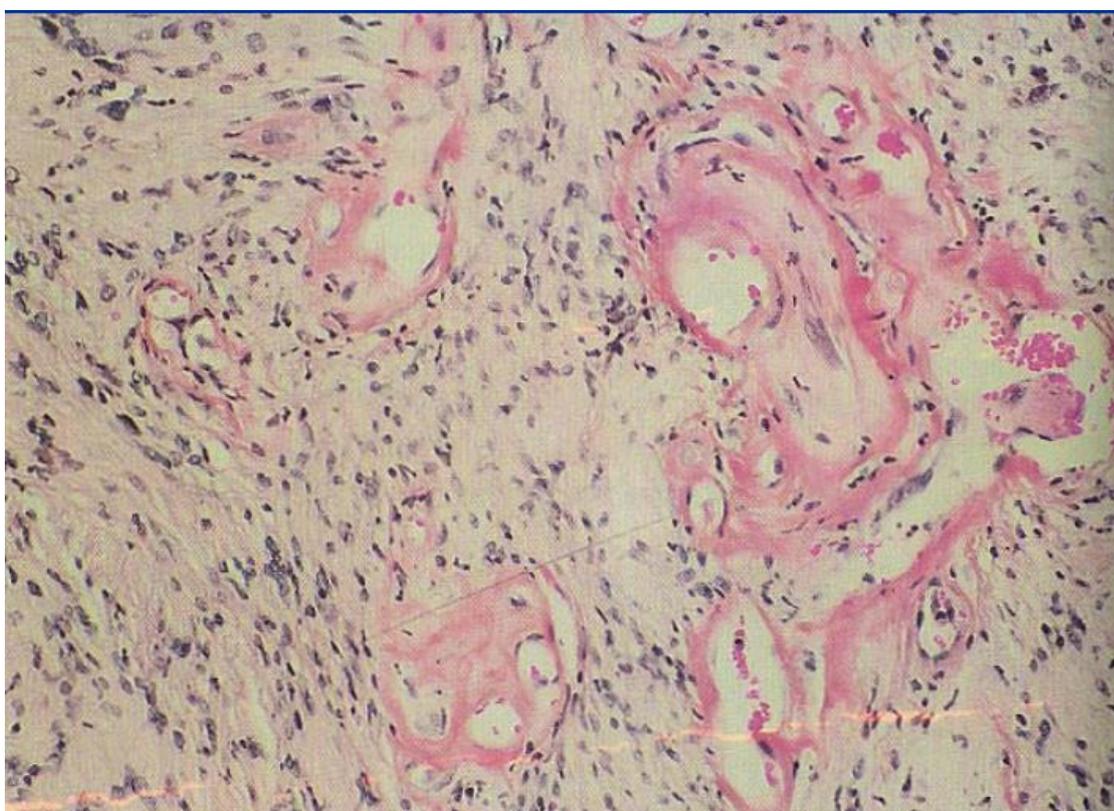


Illustration 2 : Aspect microscopique - HES X10 - Zone de type B d'Antoni.

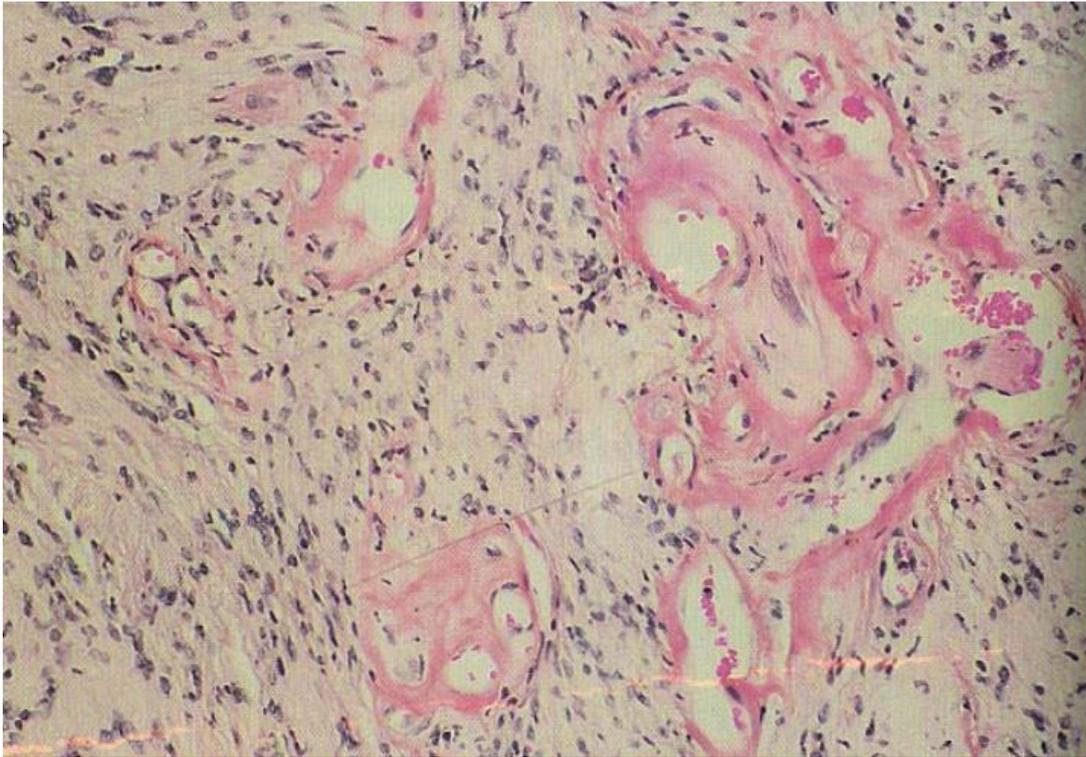


Illustration 3 : Aspect microscopique - HES X10 - Nombreux vaisseaux hyalinisés entourés d'une discrète réaction inflammatoire.

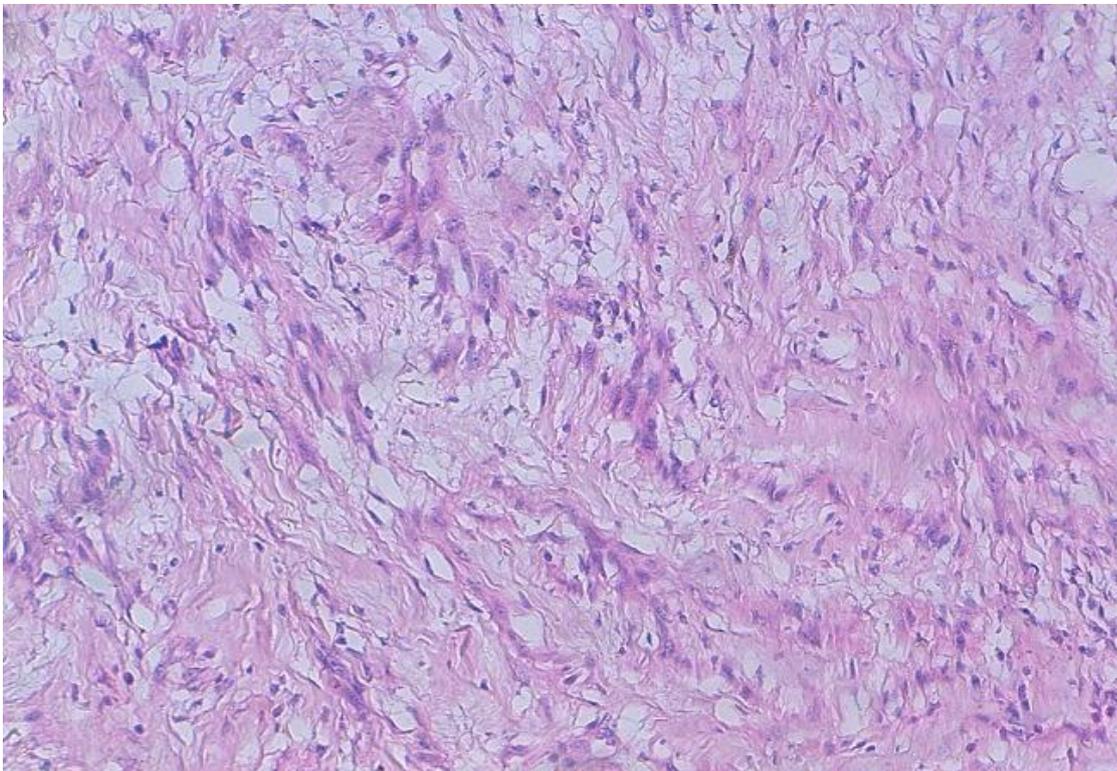


Illustration 4 : Aspect histologique neurofibrome, forte expression de la PS 100.

4. Epidémiologie : Données d'incidence, de prévalence et de survie

4.1. Neurinomes de l'acoustique :

Les neurinomes de l'acoustique ont une incidence entre 10 et 12,5 cas par million d'habitants par an, soit 528 nouveaux diagnostics par an en France (3). Ils représentent 6 à 8 % des tumeurs intracrâniennes et plus de 80 % des tumeurs de l'APC (8,9,10). La lésion est isolée et unilatérale dans 95 % des cas.

L'âge moyen au diagnostic est aux alentours de 50 ans. Il existe une légère prédominance féminine (53 à 60 % des cas), variable selon les tranches d'âge étudiées (11,12).

Enfin, une analyse récente aux États-Unis a révélé que l'incidence de la maladie était plus faible parmi les populations noires et hispaniques et plus élevée parmi les populations caucasiennes ($P < 0,001$) (19).

4.2. Neurinomes autres :

Les neurinomes du trijumeau sont rares : elles représentent 2,2 % des tumeurs de l'APC et 0.2 % des tumeurs intracrâniennes.

Les neurinomes des nerfs mixtes sont rares eux aussi, et représentent 1,2 % des tumeurs de l'angle. En 1979, Hakuba rapportait 45 cas publiés (20). Actuellement, on recense à peine plus de 150 cas dans la littérature. En dehors d'une NF1, ils se rencontrent de façon exceptionnelle.

Le neurinome du nerf facial a été décrit pour la première fois en 1930 par Schmidt (21). Plus de 250 cas ont été rapportés depuis dans les littératures internationales (22). Il y a eu à peu près 100 cas japonais décrits depuis le premier rapport d'Onishi en 1973 (23). On ne pourra donc plus dire que cette tumeur est peu fréquente. Mais elle occupe seulement 5 % environ des causes de la paralysie faciale. Sur ce point, les neurinomes du nerf facial demeurent des tumeurs rares dans la clinique quotidienne.

5. Facteurs de risque

5.1. Facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques non génétiques

Aucun facteur intrinsèque imputable au développement d'un neurinome de l'acoustique n'a pour l'heure été clairement identifié.

Cependant, des facteurs extrinsèques ont été suspectés. Une étude cas-témoins internationale a montré que le risque de tumeur était plus faible chez les fumeurs actuels et

les femmes nullipares, sans pouvoir identifier les mécanismes biologiques sous-jacents (24).

5.2. Facteurs de risques génétiques : le gène NF2

5.2.1. Pathogénèse :

L'inactivation du gène suppresseur de tumeur NF2, via la perte du chromosome 22q, est impliquée dans la majorité des neurinomes, et plus précisément dans 77 % des cas de NA (25).

De plus, l'absence constante de la protéine merline, codée par le gène NF2, dans les cellules tumorales de neurinome suggère l'existence de mécanismes épigénétiques mutationnels non décelés par les techniques de séquençage actuelles (26).

5.2.2. Gène NF2 et neurofibromatose de type 2 :

La neurofibromatose de type 2 est une maladie héréditaire rare, en lien avec l'inactivation du gène NF2, localisé sur le bras long du chromosome 22. La protéine exprimée par le gène NF2, la merline ou schwannomine, n'a alors plus de contrôle sur la prolifération cellulaire. Il en résulte une prolifération tumorale des cellules de Schwann (21).

5.2.3. Données épidémiologiques des neurofibromatoses de type2 :

En moyenne, le diagnostic de NF2 se fait entre 22 et 28 ans, peu après l'apparition des premiers symptômes. L'incidence de la NF2, plus rare que la NF1, est d'environ 1 sur 40 à 50 000. Environ 5 cas sur 100 de neurinomes sont imputables à la NF2.

5.2.4. Critères diagnostiques des neurofibromatoses

La NF2 se présente sous forme des NA bilatéraux ou associés à des tumeurs du SNC : méningiomes, gliomes, épendymome. On retrouve aussi associé des pathologies comme le syndrome médullaire, la cataracte juvénile postérieure ou encore des tumeurs cutanées ou sous-cutanées. Enfin, l'interrogatoire retrouve la plupart du temps des antécédents familiaux de NF2.

-
- A.** Schwannome vestibulaire bilatéral.
- B.** Parent premier degré NF2 et schwannome vestibulaire unilatéral ou deux parmi : méningiome, schwannome, gliome, neurofibrome, opacités lenticulaires subcapsulaires postérieures.
- C.** Schwannome vestibulaire unilatéral et deux parmi : méningiome, schwannome, gliome, neurofibrome, opacités lenticulaires subcapsulaires postérieures.
- D.** Méningiomes multiples (deux ou plus) et deux parmi : schwannome, gliome, neurofibrome, opacités lenticulaires subcapsulaires postérieures.
-
- « deux parmi » correspond à deux tumeurs ou deux cataractes*
-

Illustration 5 : Critères diagnostiques des neurofibromatoses de type 2, critères de Manchester, Evans, 1992.

5.2.5. Spécificité de traitement des neurofibromatoses

Les tumeurs NF2 sont souvent multifocales. Cela rend la chirurgie ou la radiothérapie plus complexes avec des taux de récurrence plus élevés (27). La radiothérapie doit être utilisée avec prudence en raison du risque de transformation maligne et d'induction tumorale secondaire dix fois plus élevée (28). L'imputabilité de la radiothérapie n'a pas été clairement établie. Il est néanmoins probable que les tumeurs radio-induites aient été rapportées comme faisant partie de l'état normal de NF2 (29).

6. Anatomie

6.1. Neurinome du VIII : anatomie du nerf auditif :

Le nerf auditif, aussi appelé nerf acoustique ou encore nerf stato-acoustique, est la VIII^{ème} paire de nerf crânien. Il traverse le conduit auditif interne avant d'accéder au cervelet. Il est intracrânien exclusivement, ses récepteurs sensoriels étant localisés dans l'oreille interne. Il chemine ensuite jusqu'aux noyaux du tronc cérébral et enfin jusqu'aux aires auditives, le gyrus post central et le cortex auditif temporal supérieur. Il est formé de 2 contingents : le nerf cochléaire, qui transmet les informations auditives, et le nerf vestibulaire, qui s'occupe de l'équilibre.

6.2. Neurinome du VII : anatomie du nerf facial :

Le nerf facial (VII) émerge du tronc cérébral en regard du sillon bulbo-pontique et derrière le nerf VIII. Ils forment alors le paquet acoustico-facial. Il innerve principalement les muscles de la face et les glandes salivaires.

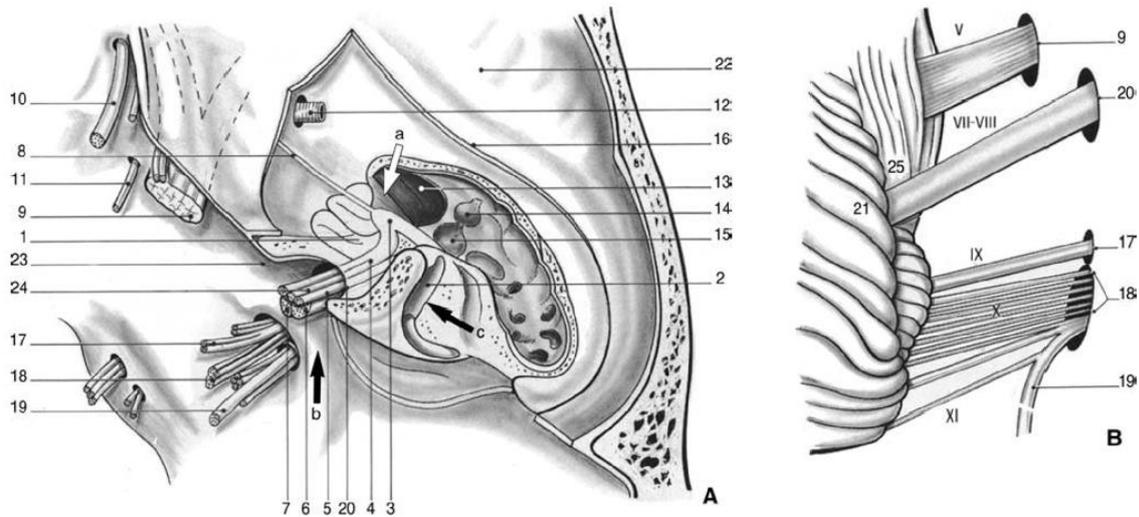


Figure 3. Rapports anatomiques du pédicule acoustico-facial.

A. Trajet intrapétreux du pédicule et voies d'abord chirurgicales. a. Abord sous-temporal ; b. voie de la fosse postérieure ; c. abord translabyrinthique.
B. Rapport du pédicule avec les autres éléments nerveux dans l'angle pontocérébelleux.

1. Cochlée ; 2. canaux semi-circulaires ; 3. ganglion géniculé ; 4. nerf facial ; 5. nerf vestibulaire supérieur ; 6. nerf vestibulaire inférieur ; 7. nerf cochléaire ; 8. nerf grand pétreux superficiel ; 9. nerf trijumeau ; 10. nerf moteur oculaire commun ; 11. nerf pathétique ; 12. artère méningée moyenne ; 13. caisse du tympan ; 14. marteau ; 15. enclume ; 16. dure-mère sectionnée ; 17. nerf glossopharyngien ; 18. nerf pneumogastrique ; 19. nerf spinal ; 20. pédicule acoustico-facial ; 21. hémisphère cérébelleux ; 22. fosse cérébrale moyenne ; 23. porus ; 24. nerf intermédiaire de Wisberg ; 25. tronc cérébral.

Illustration 6 : Rapport anatomique du pédicule acoustico-facial.

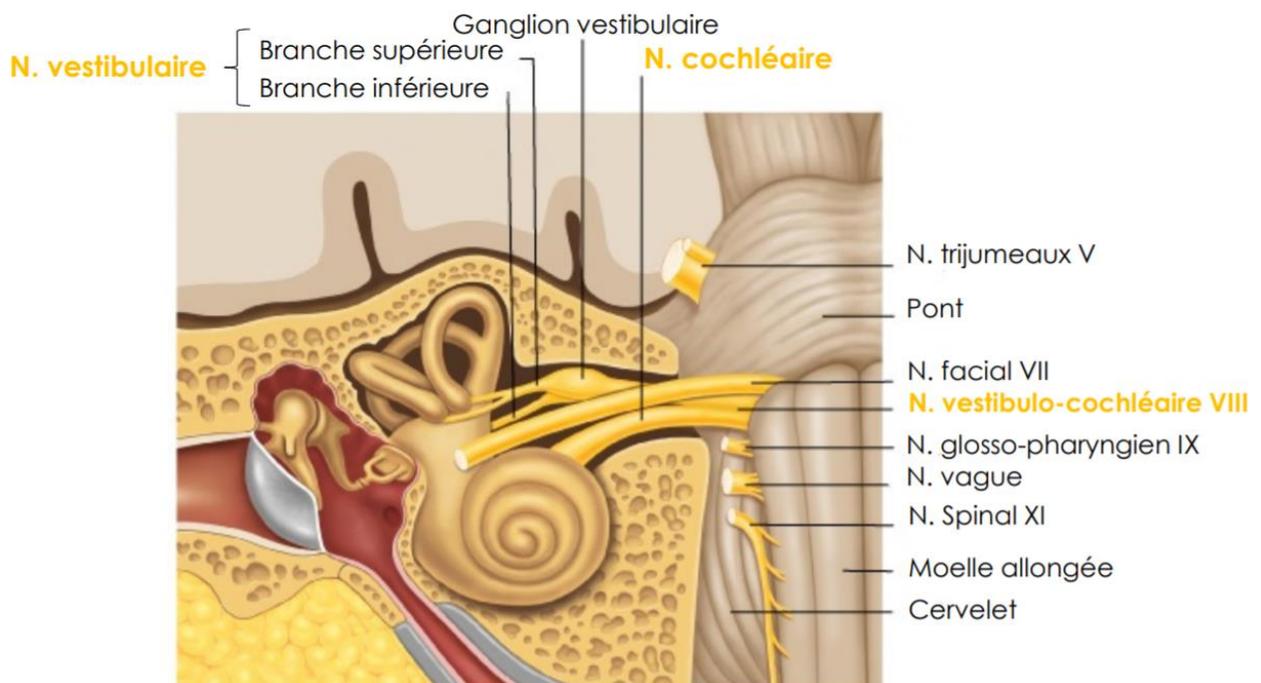


Illustration 7 : Anatomie du nerf vestibulo-cochléaire.

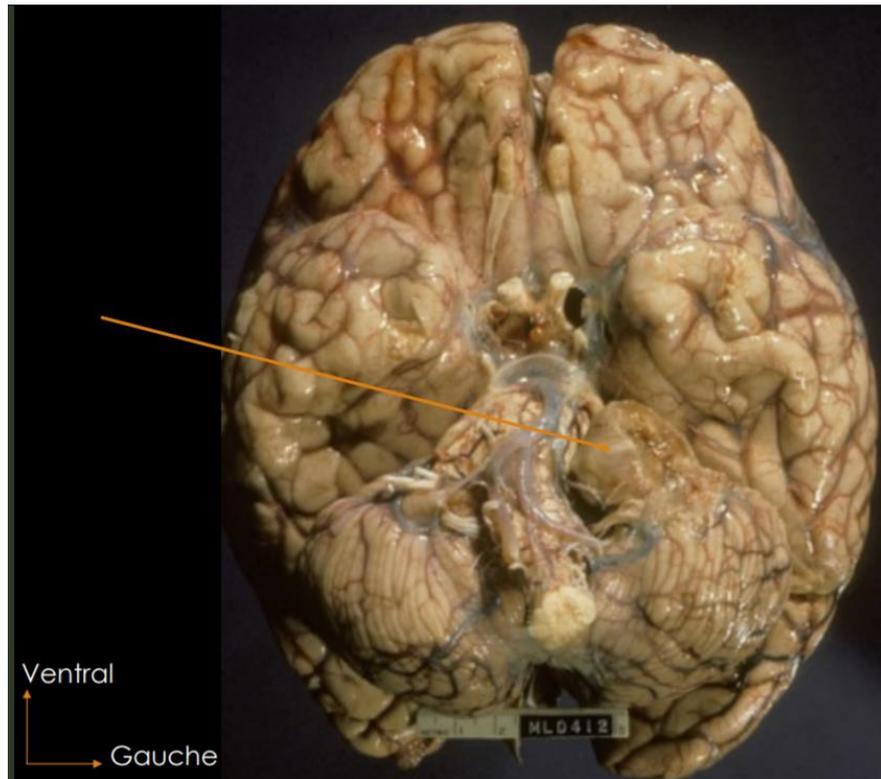


Illustration 8 : Vue inférieure, NA gauche de 2,7 cm de diamètre. Il se situe dans l'angle du cervelet, avec effet de masse sur le tronc cérébral (1).

6.2. Neurinomes du V et des nerfs mixtes :

Un neurinome développé au dépend des nerfs V ou des nerfs mixtes a le même signal IRM qu'un NA. Le tableau clinique et la localisation à l'IRM permettent de les différencier. Une lésion développée sur le V, est plus antérieure et plus médiane. Le CAI est libre et le paquet acoustico-facial reste visible. Les neurinomes des nerfs mixtes sont centrés sur le foramen jugulaire et peuvent se situer jusqu'à l'APC selon leur volume.

7. Classifications des neurinomes de l'acoustique

L'utilisation de classifications est controversée mais permet d'homogénéiser la prise en charge selon la taille et l'impact fonctionnel des tumeurs. Cela permet aussi de comparer les résultats des différents traitements.

Lors de la conférence internationale de Kyoto en 2003, les classifications ont été standardisées, d'où la dénomination de « consensus de Kyoto » pour en parler.

7.1. Classification de KOOS :

L'utilisation de classifications est controversée mais permet d'homogénéiser la prise en charge et de comparer les résultats des différents traitements.

Depuis 2003 , à l'occasion de la conférence internationale de Kyoto, la classification la plus officielle est devenue celle de KOOS (25,26) :

- **Stade I** est le stade **intra-canaliculaire**. La tumeur est présente au niveau du CAI.
- **Stade II** est le stade **Intracisternal** : la lésion sort du CAI vers le parenchyme cérébral pour envahir l'APC. Il n'y pas de contact avec le cervelet ni le tronc cérébral.
- **Stade III** : la tumeur est en **contact avec le cervelet et/ou le TC**, sans effet de masse sur ces derniers. Elle peut envahir le nerf trijumeau, le nerf facial ou les nerfs mixtes.
- **Stade IV** : la tumeur a un **effet de masse sur le cervelet puis sur le TC**.

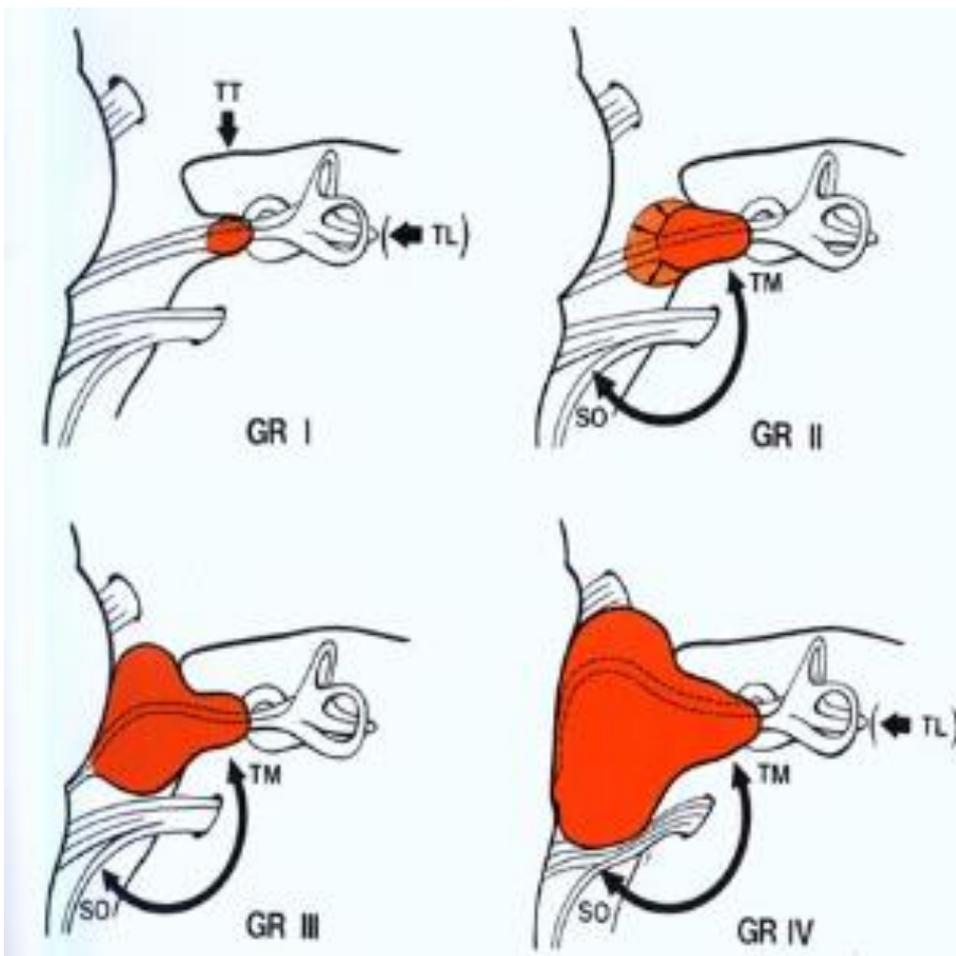


Illustration 9 : Illustration de la CLASSIFICATION DE KOOS.

Le stade est défini lors du bilan initial à l'aide de l'IRM de référence. Une estimation plus approximative peut être déterminée selon le plus grand diamètre lésionnel :

- de 0 à 10 mm: stade I
- de 10 à 20 mm: stade II
- de 20 à 35 mm: stade III
- plus de 35 mm: stade IV

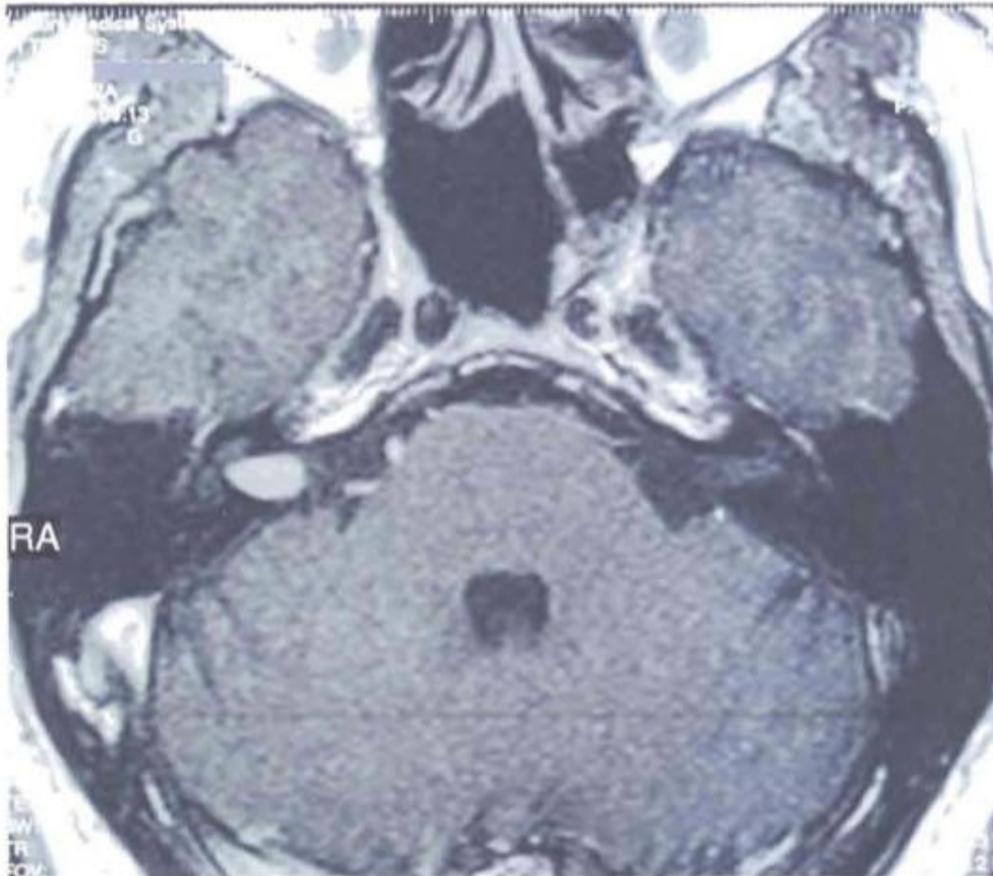


Illustration 10 : Neurinome stade 1, droit. Coupe axiale en séquence T1 avec injection de PC. Neurinome en hypersignal T1, occupant l'intégralité du CAI.

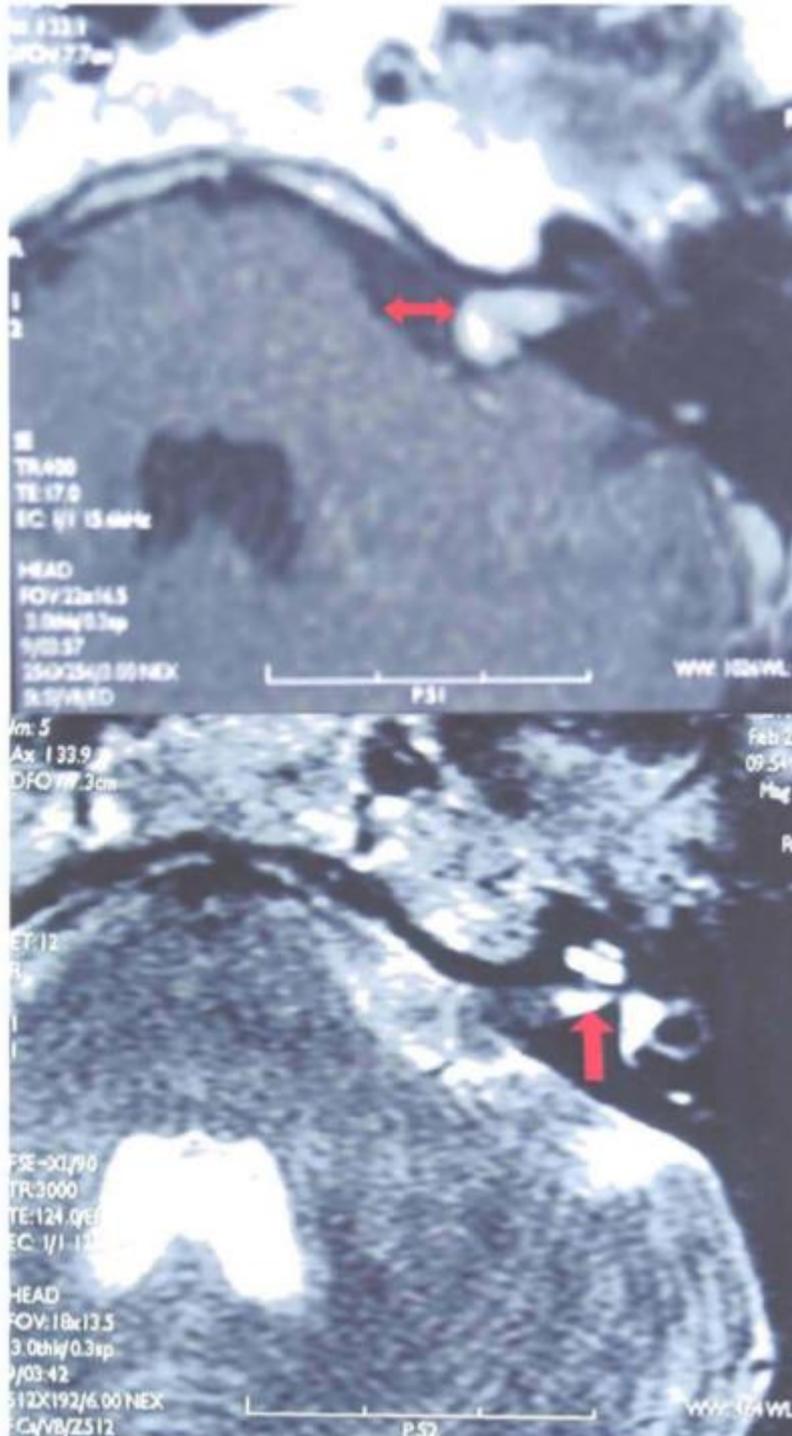


Illustration 11 : Neurinome stade II gauche.

En haut : Neurinome en hyper signal T1 gadolinium, partie extra-canaléaire de 1,2 cm (indiquée par une flèche).

En bas : Neurinome apparaissant en hyposignal T2 (indiquée par une flèche).

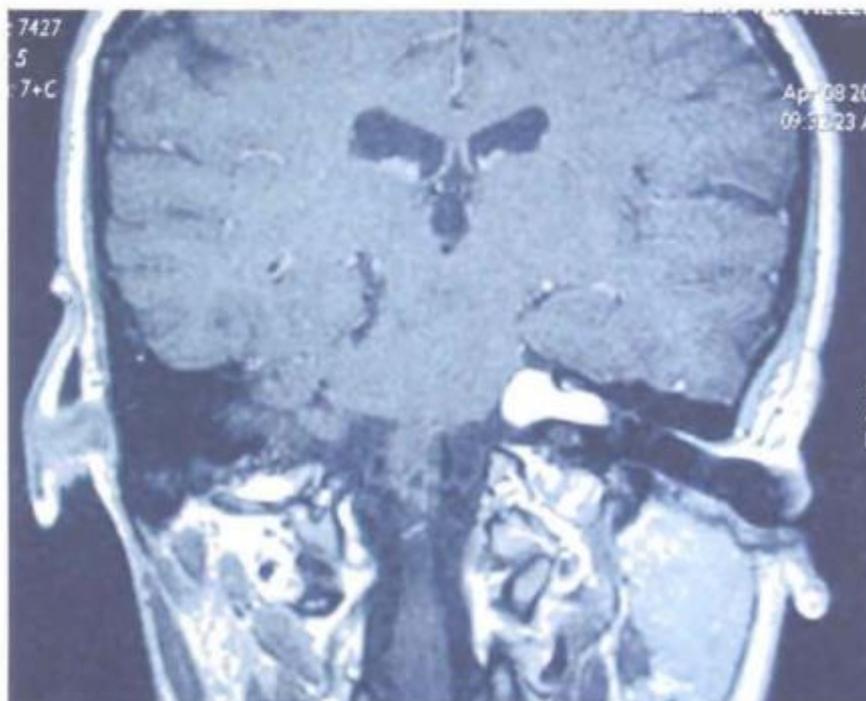
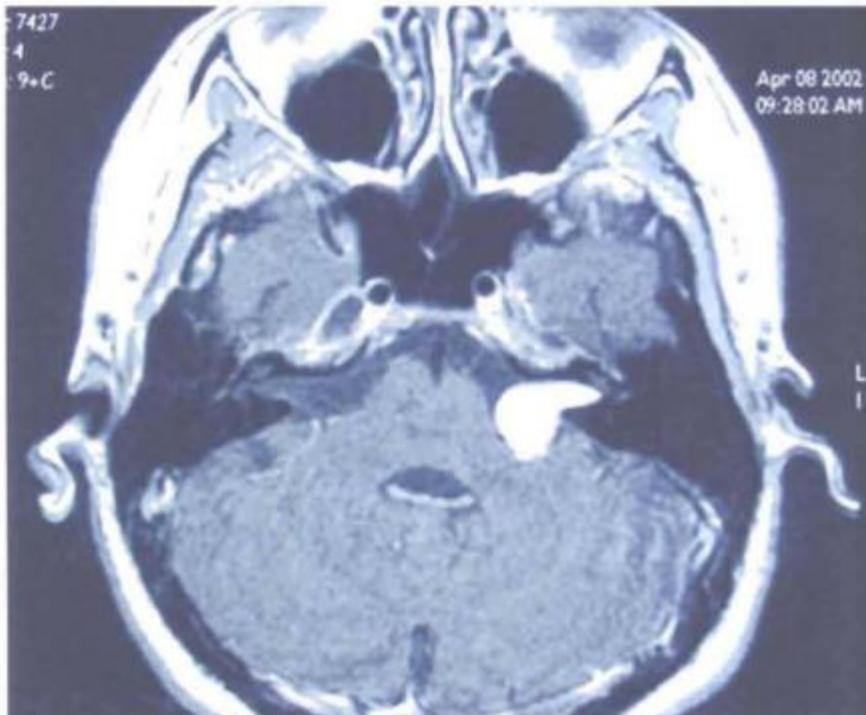


Illustration 12 : Neurinome stade III gauche, séquence T1 injectée.

En haut : en coupe axiale, partie extracanalair mesurant 2,3 cm et occupant la totalité de l'APC.

En bas : en coupe coronale, le NA arrive en contact avec le tronc cérébral (TC) sans effet de masse.

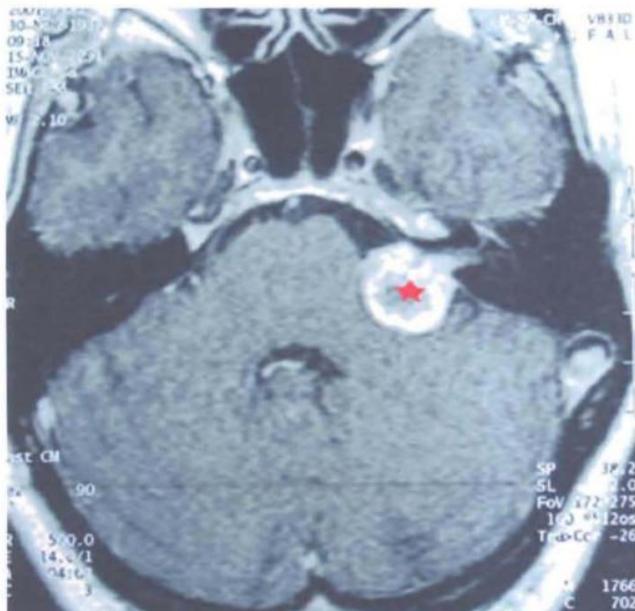


Illustration 13 : Neurinome stade de IV gauche.

En coupe axiale en séquence pondérée T1 chez le même patient après injection de PCI. Prise de contraste majeure et hétérogène au centre de la tumeur faisant évoquer une campo ante hémorragique (indiquée par une étoile).

7.2. Classification de COPENHAGUE :

Plus rarement, la classification de Copenhague peut être utilisée, définie selon l'envahissement de l'APC :

- Stade 0 : Lésion intra-canalair pure
- Stade I : Lésion expansive sur 1 cm dans l'APC
- Stade II : Lésion expansive sur 2 cm dans l'APC
- Stade III : Lésion expansive sur 3 cm dans l'APC
- Stade IV : Lésion débordant de plus de 3 cm dans l'APC

7.3. Classification selon la « Pénétration tumorale dans le méat auditif interne » :

Cette classification en trois grades reflète très bien l'atteinte et le pronostic auditif et facial (32).

- Grade 1 : tumeur siégeant sur moins de la moitié de la longueur du méat.
- Grade 2 : tumeur siégeant sur plus de la moitié de la longueur du méat, mais respectant son fond.
- Grade 3 : tumeur envahissant la fossette cochléaire, au fond du méat

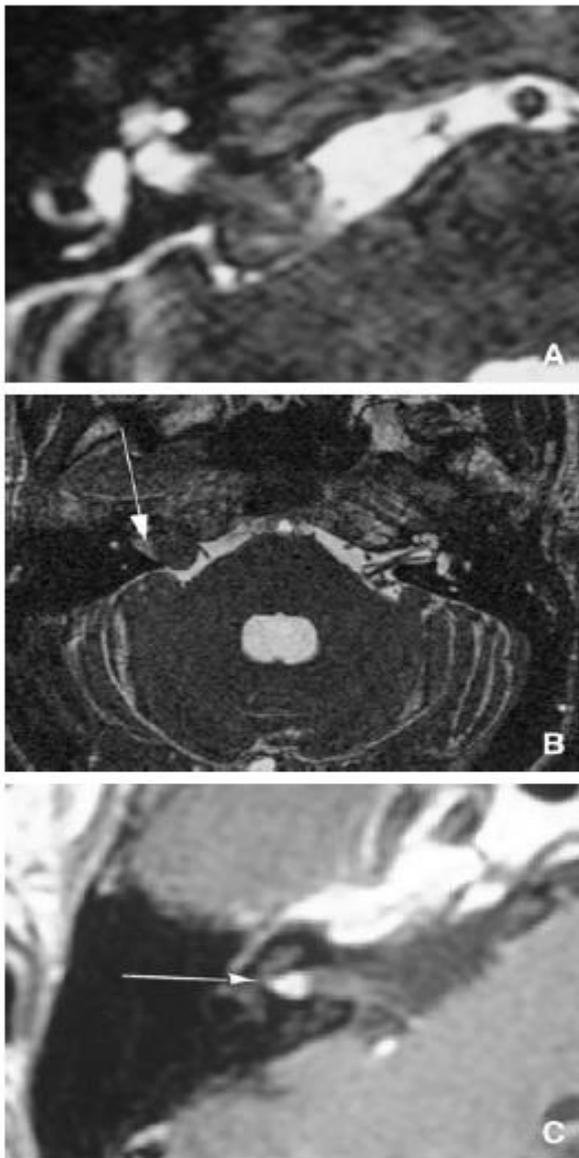


Figure 4. Pénétration tumorale dans le méat auditif interne.
A. Grade 1 (imagerie par résonance magnétique [IRM] T2). Le méat est libre à plus de 50 % de sa longueur.
B. Grade 2. Le liquide céphalorachidien (LCR) piégé au fond du méat est de tonalité plus grise, signant une accumulation protéique.
C. Grade 3. Le méat est totalement rempli (IRM T1 injectée).

Illustration 14 : Pénétration tumorale dans le méat auditif interne.

8. Anatomie et présentation clinique

8.1. Atteinte du nerf cochléaire :

Elle se caractérise principalement par une hypoacousie de perception unilatérale et progressive. Plus rarement, elle peut être d'installation brutale. Cette hypoacousie est endo-cochléaire, en lien avec une lésion de l'oreille interne. Elle est rétro-cochléaire si la lésion est en regard du nerf VIII ou des voies cochléaires centrales.

L'hypoacousie peut être isolée ou accompagnée de vertiges.

8.2. Atteinte du nerf vestibulaire :

Elle se caractérise principalement par des sensations vertigineuses ou des troubles de l'équilibre, associés à des nausées et des vomissements. Les grands vertiges sont plus rares. Des troubles de la marche sont aussi possibles, avec une démarche ébrieuse ou « en étoile ». En général, le nystagmus est provoqué par le mouvement oculaire. Son sens est variable (24,28).

8.3. Atteinte du nerf facial :

Elle se caractérise par une paralysie faciale périphérique. Elle associe l'effacement des rides du front, l'élargissement de la fente palpébrale, l'effacement du pli naso-génien, et la chute de la commissure labiale du côté atteint. Aux mouvements volontaires, elle associe le signe de Charles Bell, le signe des cils de Souques, une bouche ouverte attirée du côté sain, et la langue tirée dévie vers le côté paralysé. En fin, une dysarthrie peut gêner l'élocution.

8.4. Atteinte du nerf trijumeau :

Elle se présente principalement sous la forme de dysesthésies voire anesthésies du nerf V, plus ou moins associées à des névralgies de la face.

8.5. Atteinte des nerfs mixtes :

Elle se caractérise par des troubles de la déglutition ou de la phonation, le signe du rideau, l'abolition du réflexe du voile, tous témoignant d'une atteinte des nerfs mixtes (Glosso-Pharyngien (IX), Vague (X), Spinal (XI)).

Enfin, des signes d'HTIC avec céphalées et nausées ou vomissements, témoignant d'une tumeur volumineuse comprimant les structures cérébrales (34).

8.6. Données épidémiologiques selon la présentation clinique :

En ce qui concerne les NA exclusivement :

La surdité unilatérale progressive est observée dans 58 à 95 % des cas (11,12,30). La surdité brusque est observée dans 9 à 16 % des cas (31,32).

Les troubles de l'équilibre sont observés dans 11 à 25 % des cas (33,34,35).

Les vertiges sont retrouvés dans 30 % des cas.

Les acouphènes sont plus rares : 5 à 11 % des cas (4).

L'association des symptômes est possible.

Enfin, les signes non otologiques peuvent faire évoquer le diagnostic dans 13,7 à 204% des cas (12,33-35) : atteinte du V dans 16 % des cas, atteinte du VII dans 6 % des cas (18).

Les signes d'HTIC sont présents dans 3 % des cas.

9. Évolution tumorale

Le délai d'apparition des symptômes est variable : moins d'un an dans 38 % des cas, plus de 3 ans dans 32 % des cas, voire plus de 5 à 10 ans (4).

Le neurinome grossit aux dépens de la gaine arachnoïdienne qui entoure le paquet acoustico-facial, et reste indépendante des autres éléments de la citerne ponto-cérébelleuse.

Sa croissance est lente, de 0,6 à 5 mm par an, en moyenne autour de 2,9 mm/an pour le diamètre maximal (40). La progression de la maladie n'est pas linéaire, mais toujours imprévisible (37-39), sans aucun paramètre fiable permettant de prédire la croissance tumorale (43).

10. Examens complémentaires

10.1. Le bilan ORL :

Le bilan paraclinique se compose de potentiels évoqués auditifs (PEA), de potentiels évoqués vestibulaires myogéniques, voire d'une vidéonystagmographie. En cas de doute ou d'anomalie, il doit amener à la réalisation d'un bilan d'imagerie.

10.1.1 L'audiométrie tonale :

L'audiométrie tonale a pour but de déterminer les seuils en conduction aérienne et osseuse, pour chacune des deux oreilles séparément. Les résultats de mesures s'expriment en dBHL (Hearing level) (44).

Le bilan audiométrique tonal est altéré dans environ 70 % des cas de NA, du côté atteint. La surdité de perception prédomine sur les fréquences aiguës (42).

10.1.2. L'audiométrie vocale :

L'audiométrie vocale témoigne des capacités de reconnaissance de la parole d'un individu. Cet examen implique l'appareil neurosensoriel de l'audition mais aussi la connaissance de la langue, la culture de l'individu et ses capacités de suppléance mentale.

Le seuil et le pourcentage de discrimination sont souvent plus perturbés que l'audiométrie tonale (45) .

A partir de ces données audiométriques (Illustration 15), l'American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery (AAO - HNS) a établi une classification en quatre stades comme suit :

Stades AAO-HNS	Critères audiométriques
A	STM < 30 dB et SD > 70%
B	30 dB < STM < 50 dB et SD > 50%
C	STM > 50 dB et SD > 50%
D	SD < 50%

Illustration 15 : Classification des données audiométriques selon l'AAO-HNS.

STM: seuil tonal moyen (seuil auditif moyen en audiométrie tonale à 500, 1000,2000 et 4000 Hz).

SD : seuil de discrimination en audiométrie vocale utilisant des listes de mots monosyllabiques.

10.1.3. L'impédancemétrie :

De réalisation facile, non invasive et rapide, il est effectué de façon systématique. Les appareils de mesure automatisés effectuent successivement une tympanométrie puis une étude du réflexe stapédien.

10.1.4. Le Réflexe Stapédien (RS) :

Il étudie la contraction du muscle de l'étrier dès que l'intensité d'une stimulation acoustique franchit un certain seuil. L'innervation du muscle de l'étrier dépend d'une branche du nerf facial. Ce réflexe implique donc à la fois le nerf facial et le nerf cochléaire.

Dans le NA, l'absence de réflexe stapédien, ou au minimum une fatigabilité de celui-ci, témoigne d'une pathologie rétrocochléaire et justifiera réalisation d'un bilan d'imagerie (37).

10.1.5. Intérêt dans la démarche diagnostique :

L'audiométrie montre en général une perte auditive asymétrique. Elle peut aussi être normale. La sévérité de l'atteinte semble corrélée à l'âge, plus importante avant 30 ans ou après 50 ans. Elle est aussi corrélée au volume tumoral et à la pénétration de la tumeur dans le méat auditif interne (44). Dans la méta-analyse Sughrue et al (46), sur 982 patients, il a été montré que le taux de préservation de l'audition était inversement lié au taux de croissance tumorale. La perte de l'audition semblerait aussi s'accélérer si la croissance tumorale dépasse 2,5mm par an (46).

10.1.6. Les potentiels évoqués auditifs (PEA) :

Toute altération de l'audition unilatérale ou asymétrique doit conduire à un enregistrement des PEA.

Les PEA permettent de différencier une surdité de perception endocochléaires d'une surdité de perception rétrocochléaire. Les PEA ont aussi un intérêt pronostic. Enfin, ils peuvent être utilisés pour le monitoring per-opératoire du nerf VIII.

La sensibilité des PEA varie de 90 à 97 % d'après les études (33,44). Cependant, elle diminue, de 58 à 77 %, lorsque les tumeurs sont infracentimétriques (44,45). La spécificité des PEA est d'environ 90 %.

Concernant les résultats des PEA pour les NA, on retrouve l'absence d'onde individualisable malgré des seuils auditifs conservés. L'allongement des latences du côté atteint (intervalles I-III et surtout I-V), supérieur à 0,2 ms, semble corrélé à la taille de la tumeur (46,35).



Figure 5. Exemple de tracé de potentiels évoqués auditifs précoces (PEA) dans un schwannome vestibulaire droit. Très net allongement des latences à droites (P1-P5 = 5,22 ms, contre 3,98 à gauche; IT 1-5 = 1,2 ms).

Illustration 16 : Tracé de PEA d'un NA droit.

10.1.7. Le bilan fonctionnel vestibulaire :

Le bilan fonctionnel vestibulaire comprend la visuo-nystagmographie avec épreuves caloriques. Ce bilan explore l'organe de l'équilibre de façon bilatérale.

Cet examen est corrélé à l'importance de l'atteinte de la fonction cochléo-vestibulaire, ce qui peut conditionner le traitement et, en cas de chirurgie, le choix des voies d'abord (50). Pour les NA, l'épreuve calorique montre une absence de réflexe dans 30 à 40 % des cas, ou une hyporéflexie, dans 48 % des cas (51).

L'examen vestibulaire est strictement normal dans 8 à 16 % des cas.

10.2. L'électromyographie :

Son apport est moindre car il ne montre aucun signe spécifique des tumeurs des nerfs périphériques (TNP).

10.3. L'échographie :

Elle montre des rapports intimes entre la tumeur et le tronc nerveux en faveur du diagnostic de tumeur des nerfs périphériques. Ensuite, elle peut difficilement différencier un neurinome d'un neurofibrome.

10.4. Le scanner :

Le scanner avec injection, trop peu sensible, n'est pas validé pour le diagnostic de NA. Il ne doit pas être prescrit en première intention, sauf cas particulier et contre-indication à l'IRM.

Il permet cependant de nous renseigner sur quatre points :

- La localisation de la tumeur, au contact d'un tronc nerveux, permet d'éliminer tout diagnostic différentiel de tumeur.
- La lésion est caractérisée par des limites nettes et n'infiltré pas les organes adjacents, définissant le caractère bénin.
- La prise de contraste n'est pas toujours retrouvée. La plupart des TNP sont spontanément hypodenses.
- La planification de la voie d'abord est facilitée, en montrant les rapports anatomiques des structures nobles de l'os temporal (position du labyrinthe, pneumatisation rétroméatique ou sus-méatique).



Illustration 17 : TDM cervicale avec injection en coupe axiale : neurinome du nerf X.



Illustration 18 : TDM cervicale avec injection en coupe coronale (B) : neurinome du nerf X.



Illustration 19 : IRM Séquence T1 gadolinium : NA gauche grade IV avec effet de masse modérée du TC.

10.5. L'imagerie en résonance magnétique :

L'IRM est l'examen de référence pour le diagnostic des neurinomes (35 ,49,50).

En séquence pondérée T1, la lésion apparaît en isosignal ou légèrement hypointense en comparaison au cortex.

En séquence pondérée T2, la lésion apparaît en isosignal ou faiblement hyperintense en comparaison au cortex.

Avec injection de produit de contraste, la tumeur se réhausse de façon franche. Cela permet une excellente localisation de lésions sans effet de masse sur le paquet nerveux, ou pour diagnostiquer les récives en post thérapeutique.

Les tumeurs de faible volume sont généralement homogènes, et apparaissent toujours de façon hétérogène lorsque leur plus grand axe dépasse 2,5 cm.

Les zones de dégénérescence kystiques apparaissent avec signal variable en séquence T1, sans rehaussement après injection.

Les calcifications sont rares, contrairement aux zones hémorragiques en hyposignal T2 écho de spin et hypersignal spontané T1 (51-54).

	Schwannomes	Neurofibromes	MPNST
T1	Isosignal (=muscle)	Hypo ou iso signal	Grosse tumeur (>5cm) Hétérogénéité
T1+ gado	Renforcement homogène (petits) Renforcement inhomogène avec kystes (gros)	Renforcement inhomogène (60%)	Invasion des plans graisseux (Edème périlésionnel)
T2	Hypersignal	Hypersignal	
		« Target sign »	
Neurographie	Aspect excentré	Aspect fusiforme	

Illustration 20 : Critères diagnostiques IRM des tumeurs nerveuses périphériques.

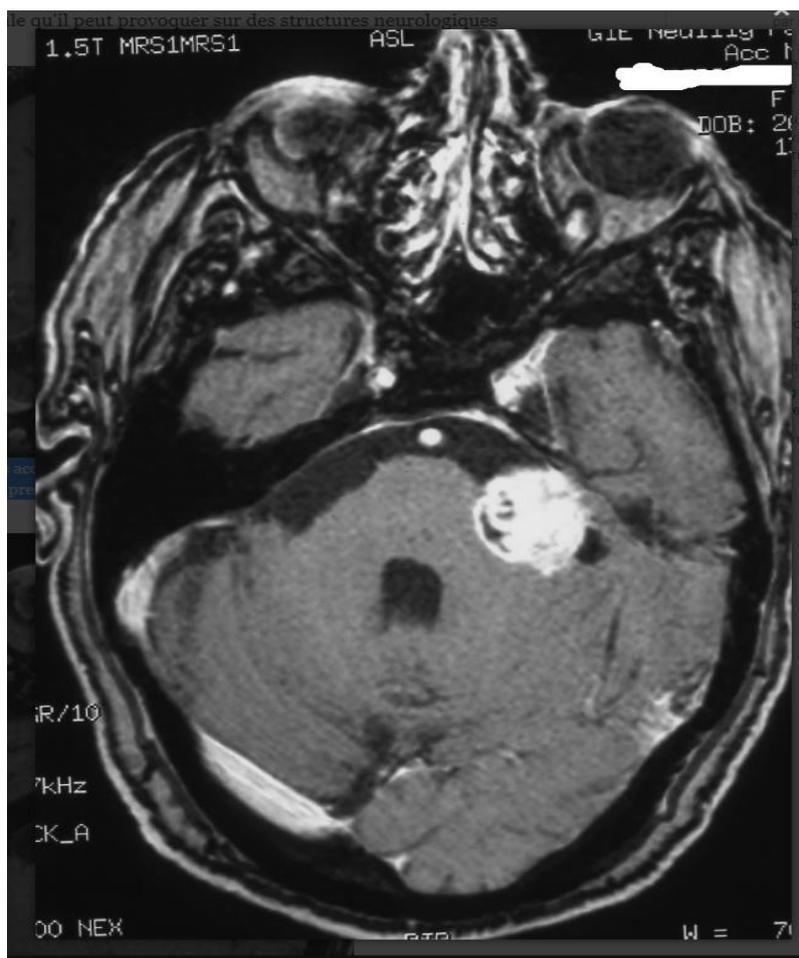


Illustration 21 : IRM T1 gadolinium, coupe axiale : NA gauche de grade IV.

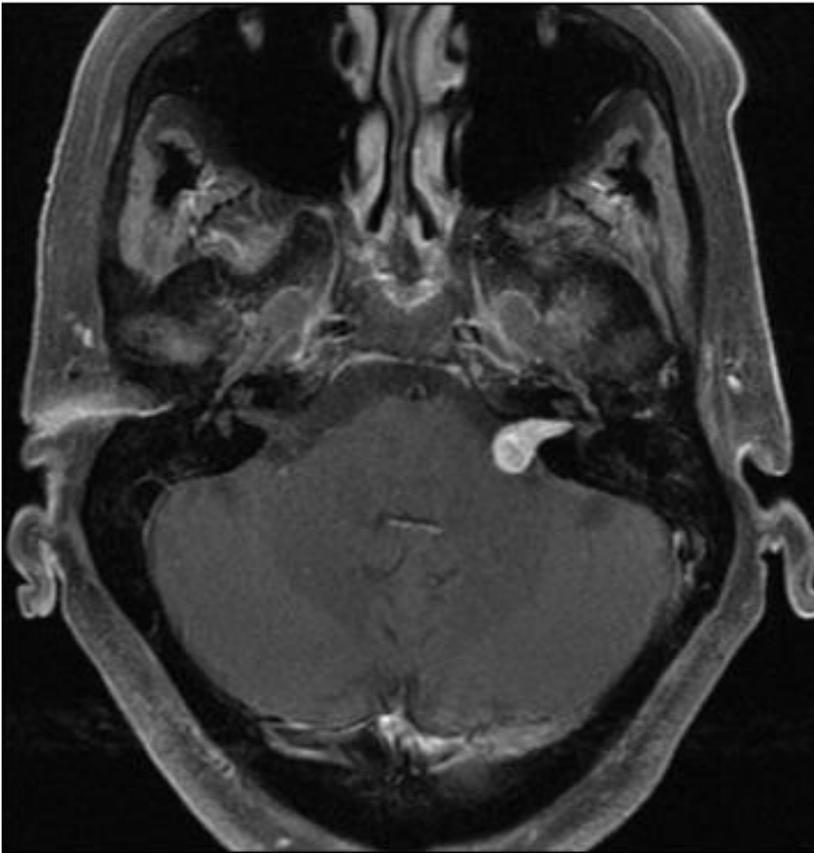


Illustration 22 : IRM axiale T1 gadolinium, coupe axiale : NA gauche.

10.5. Critères RANO pour le suivi des tumeurs gliales :

Les Critères RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) associent des critères cliniques et radiologiques afin d'évaluer la réponse des lésions gliales aux traitements réalisés (56). Ils peuvent être utilisés lors de l'évaluation des lésions de neurinomes, intra ou extra craniens.

REPONSE	CRITERES CLINIQUES	CRITERES IRM
REPONSE COMPLETE (RC)	<ul style="list-style-type: none"> •Amélioration ou stabilité clinique •Sevrage complet des corticoïdes (sauf posologie de substitution) 	<ul style="list-style-type: none"> •Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables (T1 Gd+) pendant au moins 4 semaines •Diminution ou stabilité du FLAIR •Pas de nouvelle lésion
REPONSE PARTIELLE (RP)	<ul style="list-style-type: none"> •Amélioration ou stabilité clinique •Dose stable ou diminuée des corticoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> •Diminution de 50% ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen de référence •Diminution ou stabilité du FLAIR •Pas de nouvelle lésion
STABILITE	<ul style="list-style-type: none"> •Absence de réponse complète, partielle ou de progression •Dose stable ou diminuée des corticoïdes 	Diminution ou stabilité du FLAIR
PROGRESSION	<ul style="list-style-type: none"> •Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur •Augmentation de la dose des corticoïde rendue nécessaire par la détérioration clinique 	<ul style="list-style-type: none"> •Augmentation de 25% ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen ayant mesuré les dimensions tumorales les plus faibles •Augmentation du FLAIR non liée à la comorbidité (RTT...) •Toute nouvelle lésion mesurable ou non mesurable

Illustration 23 : Critères RANO pour le suivi des tumeurs gliales (Response Assessment in Neuro-Oncology).

10.6. Surveillance et suivi :

Pour les NA non traités, un suivi au minimum annuel par IRM pendant 5 ans est recommandé. L'intervalle pourra éventuellement être allongé par la suite selon la croissance tumorale (57).

Après traitement conservateur du NA, un suivi associant une IRM et un bilan audiométrique est conseillé. Le rythme dépend de la taille tumorale, avec au minimum une surveillance annuelle pour les petites tumeurs, et tous les 6 mois pour les gros volumes (58). En cas de stabilité, les intervalles peuvent être espacés ensuite.

10.7. Bilan complémentaire en cas de neurinome intracrânien hors NA :

Pour le neurinome du nerf trijumeau, un élargissement de la fossette trigéminalale peut se voir en radiographie standard. Le scanner et l'IRM permettent de poser le diagnostic de tumeur, souvent volumineuse en raison du diagnostic souvent tardif, entre la fosse temporale et la fosse postérieure. L'IRM permet de définir l'extension de la tumeur vers la base du crâne, voire préciser le point de départ du neurinome.

A l'imagerie pour un neurinome des nerfs mixtes, on retrouve un élargissement du trou déchiré postérieur dans 50 % des cas. Le diagnostic différentiel se pose avec une tumeur du glomus jugulaire ou une lésion maligne du trou déchiré postérieur.

Le diagnostic du neurinome du nerf VII peut se faire par tomodensitométrie mais préférentiellement par IRM. L'aspect n'est pas spécifique. La lésion apparaît en hyposignal central et en hypersignal périphérique en séquence T2 (59). Si on effectue une échographie, le neurinome du VII intraparotidien apparaît hypoéchogène, homogène et bien délimité.

11. Diagnostics différentiels

Il se pose d'abord avec les autres pathologies responsables d'un syndrome rétrocochléaire compressif et surtout avec les autres tumeurs et pathologies de l'angle pontocérébelleux.

11.1. Pathologies rétrocochléaires non tumorales :

Elles sont éliminées par l'imagerie. On recense les atteintes virales, du virus VZV par exemple, et les conflits vasculonerveux du nerf VIII. Le tableau clinique initial comporte souvent des vertiges ou troubles de l'équilibre, hypoacousie, acouphènes. Le bilan d'imagerie retrouve une anomalie en regard du nerf vestibulocochléaire.

Très rarement, le diagnostic différentiel de sclérose en plaques, sarcoïdose ou syphilis peut se poser à l'issue du bilan (60).

11.2. Tumeurs de l'angle pontocérébelleux (APC) :

11.2.1. Méningiome :

Cette tumeur bénigne est la 2^{ème} plus fréquente de l'APC, et prédomine légèrement chez les femmes (61) (62). A la clinique, l'audition est plus facilement conservée, mais il existe plus souvent un envahissement locorégional du nerf trijumeau ou facial. Les céphalées sont fréquentes. L'imagerie typique permet le diagnostic et précise les rapports anatomiques en vue d'une éventuelle chirurgie.

11.2.2. Cholestéatome primitif de l'APC : Kyste épidermoïde

Cette pathologie congénitale se développe dans la région intradurale. Elle apparaît en isosignal T1 et hypersignal T2, non réhaussée après injection de PCI. Elle prédomine chez le sujet jeune. Le tableau initial est souvent celui d'une névralgie du V, accompagnée de troubles oculomoteurs voire de signes d'HTIC.

11.2.3. Kyste arachnoïdien

Ce cloisonnement arachnoïdien se situe en regard de la citerne de l'APC.

11.2.4. Hémangiome

Cette petite tumeur peut se développer en regard du nerf facial. La clinique est peu bruyante, l'atteinte du nerf facial tardive, et l'audition longtemps normale. A l'imagerie, sa cinétique de rehaussement est plus rapide que celle d'un NA. (4)

B/ LES NEURINOMES EXTRA CRANIENS :

Plus rarement, les neurinomes sont situés en regard du plexus brachial, des gros troncs nerveux des membres, de préférence dans les zones du coude, du poignet ou du genou. Ils peuvent également siéger dans le médiastin postérieur ou le rétropéritoine. Le diagnostic tardif favorise les tumeurs de taille importante, qui présentent des calcifications ou des transformations kystiques (63).

1. Neurinome Rachidien

Leur localisation peut être extravertébrale, intravertébrale, en sablier, ou invasive vis-à-vis de la vertèbre. On les retrouve souvent à l'étage sacré, mais aussi à l'étage cervical ou dorsolombaire.

1.1. Epidémiologie

Leur incidence varie de 3 à 5 cas pour 1 000 000 (64). La localisation intramédullaire est rare mais ce sont les tumeurs intradurales extra médullaires les plus fréquentes (65).

1.2. Symptomatologie :

Leur diagnostic souvent tardif s'explique par la localisation et le caractère évolutif lent de ces tumeurs. Le risque de séquelles fonctionnelles est alors plus important, quelque soit le traitement entrepris. En moyenne, les symptômes évoluent sur 18 mois (66).

Le tableau clinique typique associe des douleurs rachidiennes et radiculaires, expression du syndrome lésionnel associé (67). Le syndrome sous lésionnel associe des troubles sensitivo-moteurs et sphinctériens en fonction de l'étage lésionnel et de son rapport au cordon médullaire.

1.3. Bilan complémentaire paraclinique :

Le diagnostic repose sur l'imagerie médullaire et rachidienne. L'IRM, technique de référence, met en évidence une lésion en isosignal T1, exceptionnellement en hypo ou hyper signal, et en hyper signal T2. La lésion prend le contraste après injection de Gadolinium de façon homogène et intense (67-69).

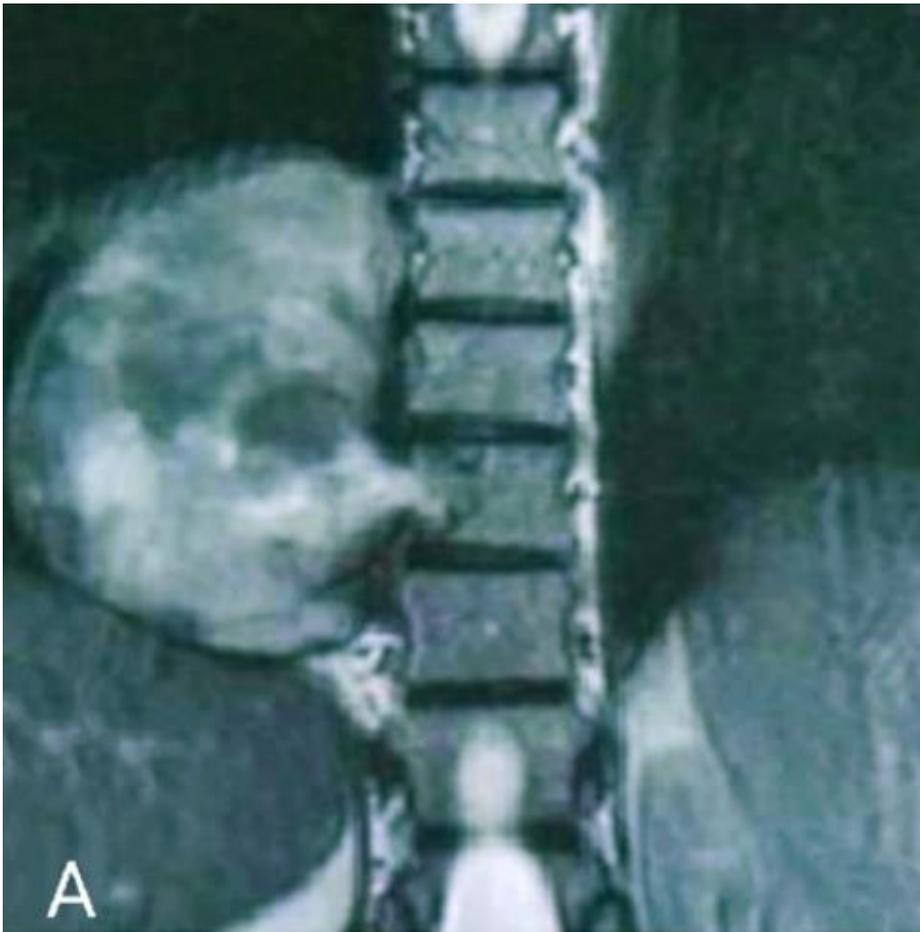


Illustration 24 : IRM médullaire, T1 gadolinium, coupe coronale (A) puis axiale (B) : neurinome en sablier, hétérogène, siégeant en extra dural, en regard de D7-D8 du côté droit et refoulant la moelle à gauche.

La TDM rachidienne complète le bilan et informe sur les structures vertébrales. La lésion est isodense, parfois hétérogène, et prend intensément le contraste. Le myéloscanner est une l'alternative en cas de contre-indication (70,71).

Les potentiels évoqués somesthésiques sont pratiqués à l'occasion du bilan préopératoire, voire en per opératoire (72).

2. Neurinome des Membres

2.1. Localisation et tableau clinique :

Au niveau des membres supérieurs, les neurinomes se retrouvent plus fréquemment sur la face antérieure, au niveau des grands troncs nerveux.

Au niveau des membres supérieurs, ils se situent sans préférence au niveau des grands troncs ou des nerfs sensitifs superficiels.

Le tableau clinique est classiquement celui d'une douleur ou de paresthésies du membre. Le neurinome n'étant pas une tumeur infiltrante, les déficits sensitifs ou moteurs du nerf concerné sont rares.

2.2. Bilan complémentaire :

L'EEG est généralement normal. L'IRM permet d'orienter le diagnostic, sans différencier les schwannomes des neurofibromes. Le diagnostic de certitude reste anathomopathologique.

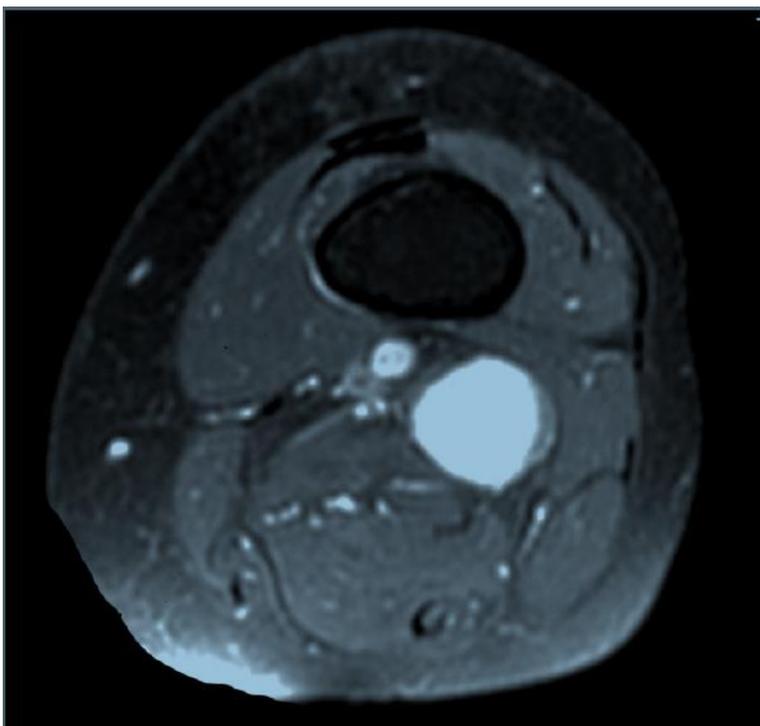


Illustration 25 : IRM axiale T1 GADO : Neurinome du sciatique

poplité externe droit.

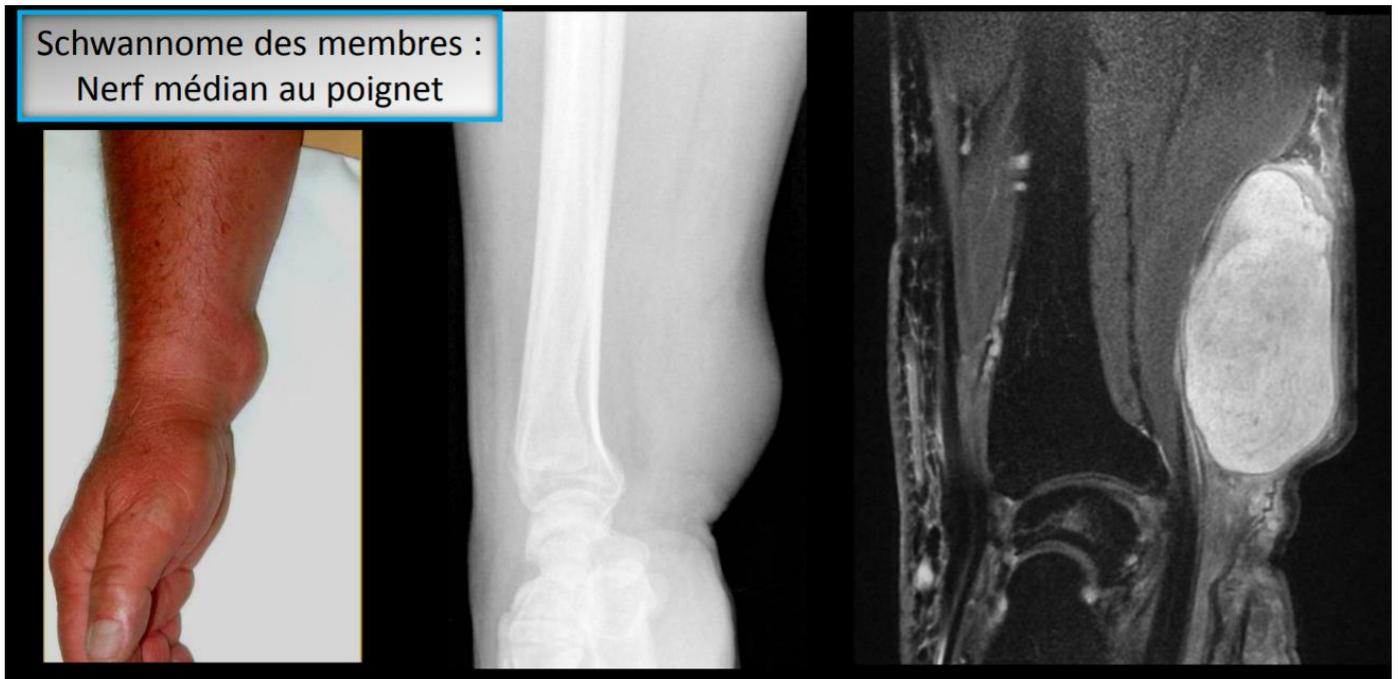


Illustration 26 : Neurinome des membres : Nerf médian, au niveau du poignet.

3. Neurinome rétropéritonéal :

Cette localisation a une incidence de deux cas pour 1,5 million.

Le tableau clinique associe généralement douleurs lombaires ou gastriques, dyspepsies en cas de compression de l'estomac, thrombose portale en cas d'obstruction de la veine porte, ou tableau de colique néphrétique en cas de compression urétérale.

Schwannome rétro-péritonéal :
racine L1 droite, muscle psoas droit

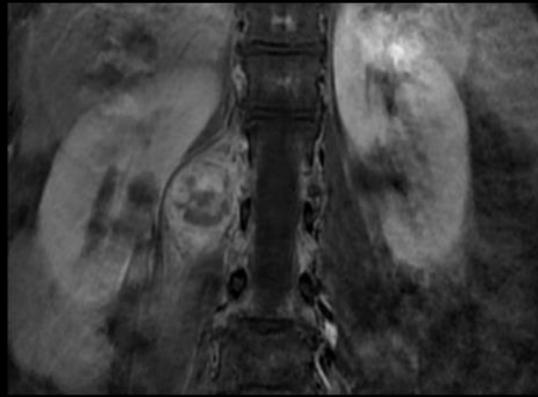
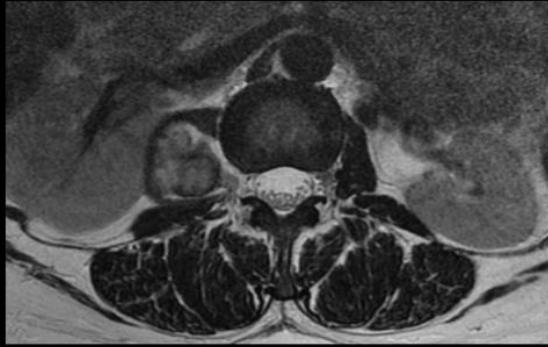


Illustration 27 : Schwannome rétro-péritonéal : racine L1 droite, muscle psoas droit.

C/ PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES NA :

La prise en charge des NA dépend de plusieurs critères : âge et comorbidités du patient, taille du neurinome et rapports avec les structures cérébrales, retentissement clinique de la lésion et expertise du centre de traitement (73).

Le traitement du neurinome fait principalement appel à la chirurgie et aux techniques d'irradiation stéréotaxique : la radiochirurgie ou la radiothérapie stéréotaxique.

1. Abstention thérapeutique et surveillance

La surveillance régulière clinique, audiométrique pour les NA, et radiologique par IRM, est recommandé pour les neurinomes accidentels asymptomatiques (niveau de preuve III, grade de recommandation C) (74,75).

L'abstention et la surveillance régulière est aussi habituellement préconisée pour les petites tumeurs, intracaniculaires ou inférieures à 2 cm, étant donné leur croissance lente (76). Enfin, chez les sujets âgés ou présentant un état de santé fragile, et en absence de complications graves, on surveillera l'évolution lésionnelle (77).

Il existe des neurinomes vestibulaires spontanément involutifs. L'involution spontanée est en moyenne de 50 % après 5 à 15 ans de surveillance (78).

Quel que soit le devenir de la tumeur, la dégradation de l'audition peut se produire indépendamment et/ou malgré une diminution de la taille tumorale (79). Environ 50 % des patients perdraient leur capacités auditives sur une période de 3 à 4 ans (80,81).

2. Chirurgie :

2.1. Indications :

La chirurgie est indiquée en cas de NA de grande taille (Koos grade IV), lésion symptomatique ou effet de masse avec risque vitale engagé.

En cas de tumeurs plus petites, on envisage une chirurgie de première intention notamment en cas de dégénérescence kystique ou si la guérison est l'objectif principal du traitement (classe de preuve IV, point de bonne pratique) (82).

Enfin, la chirurgie doit être réalisée dans des centres experts, à volume élevé (niveau de preuve IV, point de bonne pratique) (83).

2.2. Techniques et voies d'abord :

Le chirurgien préférera une voie d'abord à une autre selon le volume, la localisation et l'impact fonctionnel de la tumeur.

La supériorité d'une voie par rapport à une autre n'a pu être démontrée en terme de résection radicale de la tumeur ou de préservation de la fonction nerveuse (83). L'approche doit plus volontairement être choisie en fonction de l'expérience de l'équipe.

Les techniques chirurgicales avec une voie d'abord en regard de la fosse postérieure sont multiples :

- voies transpétreuses : voie translabyrinthique, transcochléaire, transotique et rétrolabyrinthique.
- voies postérieures transoccipitales : voie rétro-sigmoïde, qui passent en arrière de la pyramide pétreuse et du sinus sigmoïde.

La voie d'abord peut aussi se situer au niveau de la fosse cérébrale moyenne ou voie suspétreuse.

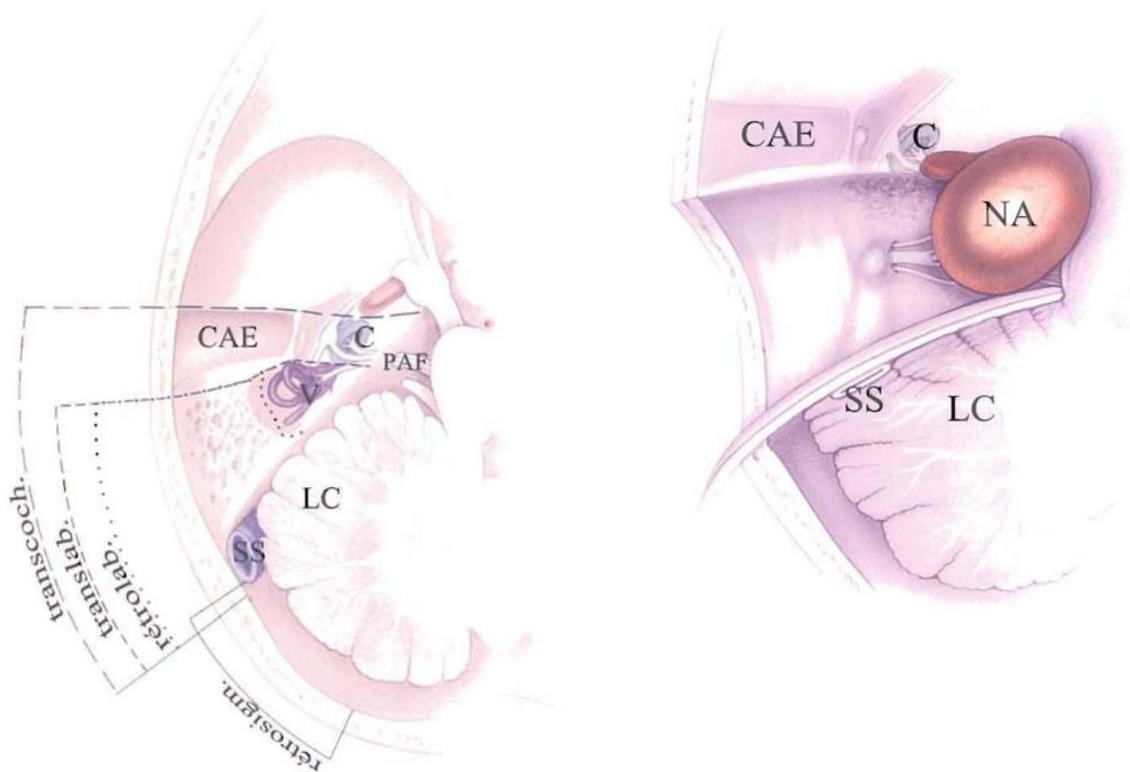


Illustration 28 : Vue axiale schématisque des principales voies d'abord de la fosse postérieure utilisées dans le traitement chirurgical du neurinome de l'acoustique.

LC : lobe cérébelleux

CAE : conduit auditif externe

V : vestibule

SS : sinus sigmoïde

C : cochlée

PAF: paquet acoustico-facial (2).

NA : neurinome de l'acoustique

2.1. La voie translabyrinthique élargie :

Elle est actuellement la voie la plus utilisée pour le neurinome de l'acoustique. Décrite pour la première fois par William House en 1961 (84), c'est J.M. Sterkers qui la pratique en France pour la première fois en 1966 (85).

Indications :

Elle est envisageable quelle que soit la taille du NA. L'approche élargie ne nécessite pas d'écartement traumatique du cervelet ou des lobes temporaux et occipitaux. Elle permet de visualiser correctement le trajet du nerf facial, depuis le TC jusqu'au canal de Fallope. Mais la labyrinthectomie nécessaire entraînera une perte complète de l'audition utile du patient.



Illustration 29 : Voie translabyrinthique élargie gauche.

Tracé de l'incision, en rouge.

Ligne pointillée noire : mastoïde ; ligne continue noire : muscle sterno-cléido-mastoïdien.

En vert : tracé de l'incision cutanée d'une voie rétrosigmoïde.

2.2. Voie rétrosigmoïde (rétromastoïdien) :

La plus fréquente après la voie translabyrinthique, elle dérive de l'abord sous-occipital utilisé par les neurochirurgiens. La visualisation du tronc cérébral, des nerfs crâniens et des structures vasculaires est excellente, avec un très bel accès à l'APC, quel que soit le volume tumoral.

Le labyrinthe, et donc l'audition, est préservée au mieux. Cependant, les NA situés dans le fond du CAI sont difficilement accessibles. L'approche nécessite une rétraction du cervelet, avec un risque de morbidité tel que l'œdème post-opératoire. Enfin, le nerf facial est plus difficilement visualisable que dans la voie translabyrinthique élargie.

2.3. Voie transcochléaire :

Elle constitue une variante élargie vers l'avant de la voie translabyrinthique. Elle implique une manipulation du nerf VII qui peut altérer la motricité faciale. Avec son approche élargie de l'APC vers l'avant, elle est adaptée aux tumeurs avec une importante extension antérieure.

2.4. Voie transotique

Elle constitue une variante élargie de la voie translabyrinthique avec exérèse du CAI, sacrifice de l'oreille moyenne et de la cochlée.

2.5. Voie rétrolabyrinthique

Elle constitue une variante élargie de la voie rétrolabyrinthique (4). Elle respecte le labyrinthe et préserve donc l'acuité auditive du patient. Comme la voie translabyrinthique, l'abord de l'APC est large, sans rétraction majeure du cervelet. Mais cette technique est plus longue et plus difficile, tout comme le contrôle chirurgical du fond du CAI.

2.6. Voie suspétreuse :

L'accès requiert une craniotomie temporale, au-dessus du zygome et une dissection de la dure-mère jusqu'à l'éminence arquée.

Cette voie est à réserver aux patients avec de petites tumeurs, hors stade III et IV. Le but est plutôt de préserver l'audition résiduelle. Mais cette voie a la réputation d'être difficile, avec des risques de morbidité vis à vis du nerf facial plus élevés que pour la voie translabyrinthique élargie. Enfin, elle améliore le contrôle du fond du CAI par rapport à la voie rétrosgmoïde.

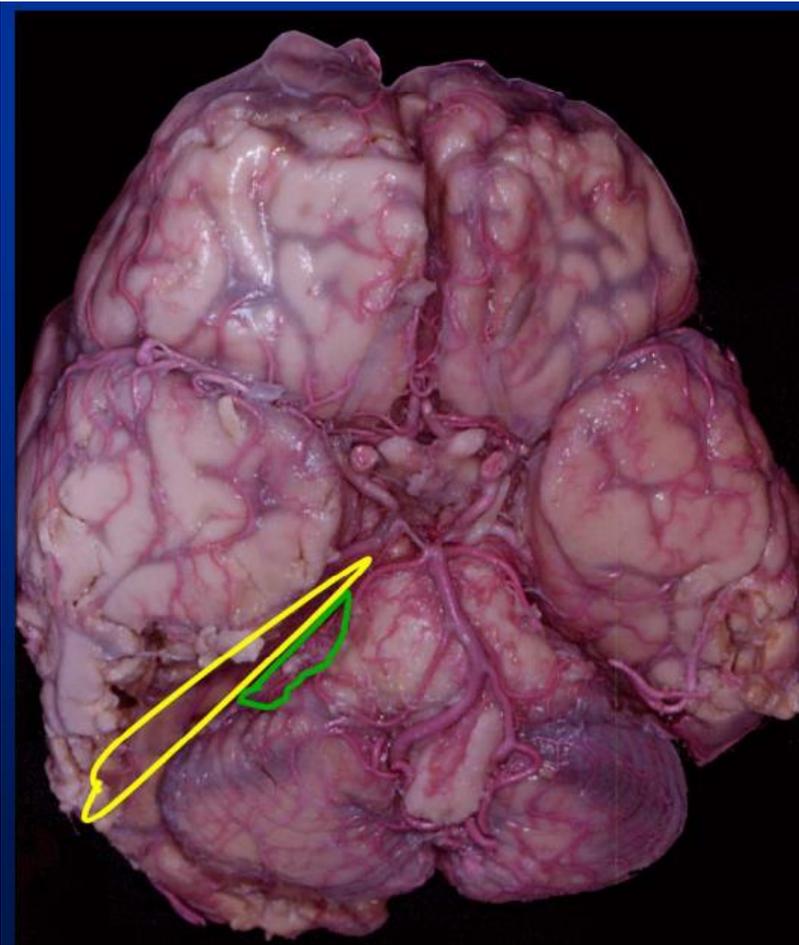


Illustration 30 : Voie d'abord neurochirurgicale rétro-sigmoïdienne sub-occipitale (3) (4)

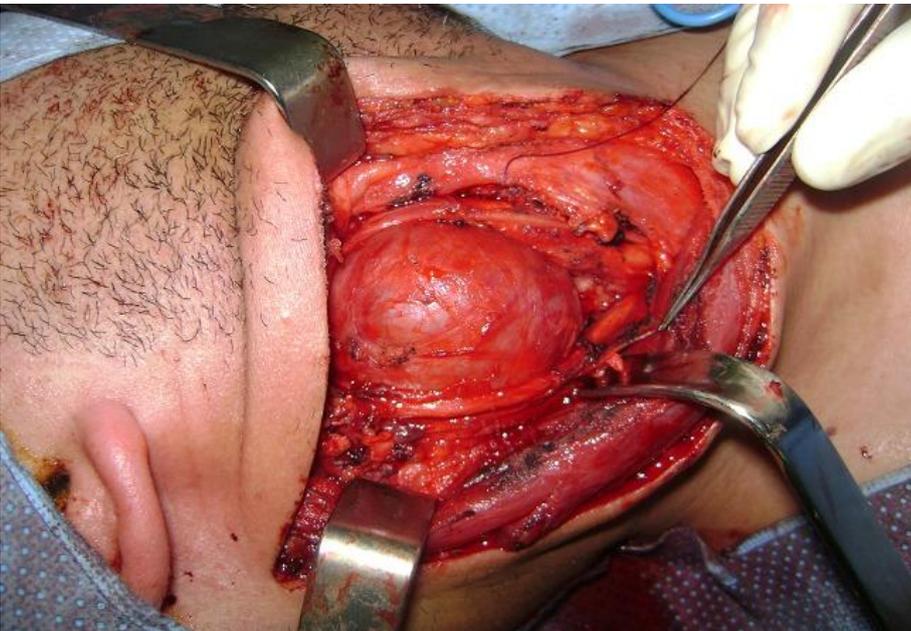


Illustration 31 : Neurinome du nerf X.

3. Radiochirurgie stéréotaxique (SRS)

Les premières radiochirurgies sont apparues à partir de 1950. La radiochirurgie par GammaKnife® puis les techniques de stéréotaxie par CyberKnife® se sont distinguées des traitements conventionnels par accélérateurs linéaires de particules pour de nombreuses indications dont les neurinomes.

3.1. Historique :

A partir des années 1950, Lars Leksell a utilisé la protonthérapie puis des sources de Cobalt à visée thérapeutique. La radiochirurgie par GammaKnife® a émergé à cette époque. Les premières indications portaient sur des craniopharyngiomes, adénomes de l'hypophyse, neurinomes de l'acoustique, ou malformations artério veineuses.

La technique GammaKnife® s'est progressivement perfectionnée. La série B est apparue en 1988 puis la série C en 2000 et enfin le modèle perfection TM en 2007. Ce dernier appareil comprend plus de 192 sources de Cobalt 60.



Illustration 32 : L'Icon : 6^{ème} génération de Gammaknife®



Illustration 33 : Appareil Gamma Knife Perfexion® (5)

3.2. Principe :

Le GammaKnife® dispose de multiples sources de Cobalt 60, placées en regard d'un cadre hémisphérique dédié à l'irradiation intracrânienne. Chacune de ces sources est à l'origine d'un faisceau colmaté et dirigé vers l'isocentre cible. L'irradiation se fait donc à forte dose dans un petit volume. Le placement du patient, et donc de l'isocentre, se fait en condition stéréotaxique (Illustrations 34).



Illustration 34 (a): Cadre Gammaknife®

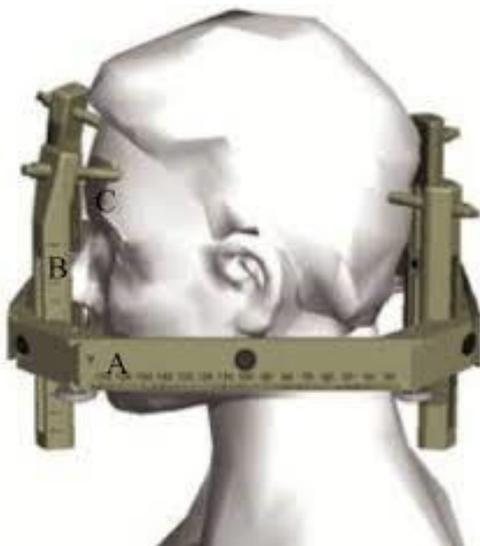


Illustration 34 b: Cadre Gammaknife®

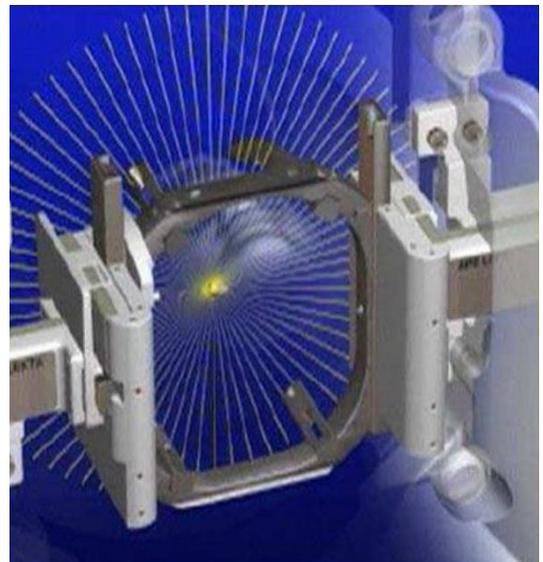


Illustration 34 (c) : Cadre Gammaknife®.

3.3. Indications dans le NA :

Pour les NA de stade I, il n'existe pas de consensus. Les petites tumeurs pour lesquelles l'audition est intacte peuvent bénéficier d'une prise en charge précoce. Celle-ci augmentera les chances de préserver l'audition, sans que les experts ne valident systématiquement cette indication.

Si la surdité est déjà totale ou partielle, il est possible d'attendre et ne traiter que si la taille de la tumeur augmente.

La surveillance est peu recommandée en cas d'atteinte avec compression du nerf VII.

Les NA de stades II sont une excellente indication de radiochirurgie, à discuter en considérant les alternatives thérapeutiques.

Pour les stades III, en absence de consensus, la radiochirurgie est une alternative à envisager au même titre que la chirurgie, la radiothérapie ou encore les traitements combinés.

Pour les volumineuses tumeurs stades IV, la chirurgie ou les traitements combinés seront favorisés, la radiochirurgie étant rarement retenue en cas de lésion supérieure à 30-35 mm ou d'effet de masse sur le tronc cérébral (77,89).

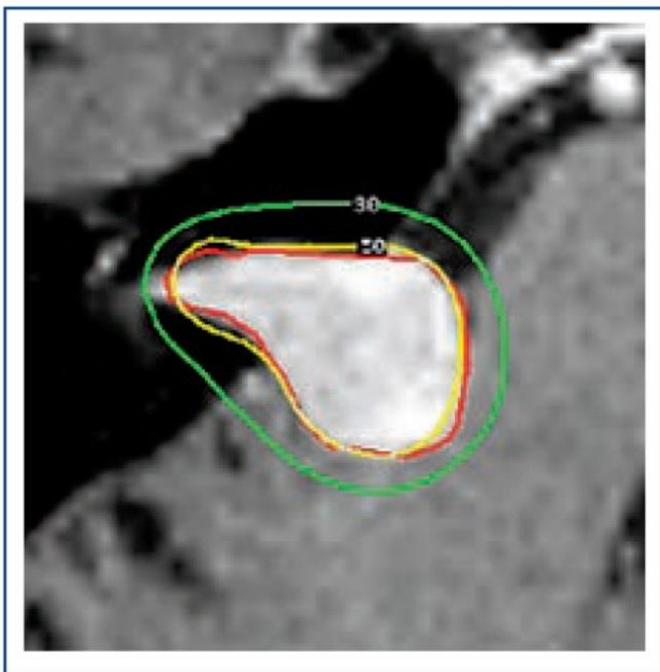


Illustration 36 : Plan de traitement d'un NA en radiochirurgie.

Les indications intracrâniennes hors NA ne font pas, à ce jour, l'objet de consensus (cf. partie D/ SPECIFICITE DES TRAITEMENTS DES NEURINOMES HORS NA).

3.4. Dose et fractionnement :

En absence de différence significative du contrôle local en fonction de la dose, une dose marginale médiane prescrite inférieure à 12–13 Gy en fraction unique est préconisée afin de minimiser les toxicités neurologiques et en particulier auditives (90,91).

Une dose inférieure à 11 ou 12 Gy est même recommandée (classe de preuve III, niveau de recommandation C) si la perte auditive est un challenge majeur de la prise en charge (74).

Cette dose correspond à l'isodose d'enveloppe (50–80 %). Dans la littérature, la dose maximale [Dmax] moyenne ou médiane varie de 20 à 28 Gy (15–36 Gy). Le nombre moyen ou médian d'isocentres varie de 4 à 11 Gy (1–45Gy).

Les contraintes de dose à la cochlée sont limitées à moins de 4 à 6 Gy, et à une dose maximale [Dmax] inférieure à 12 Gy sur le tronc cérébral, ce qui peut en limiter les indications potentielles.

4. Radiothérapie stéréotaxique fractionnée sur accélérateur conventionnelle

4.1. Historique :

L'efficacité du rayonnement X conventionnel sur les NA a été démontrée par Wallner entre 1945 et 1983. Les patients ayant subi des résections subtotaux ont vu leur taux de récurrence diminuer de 46 à 6 % (89). Maire et Al en 1992 ont montré des résultats similaires sur 20 NA de stade III et IV (93,94).

Au début des années 80, les premiers accélérateurs linéaires ont été adaptés au traitement stéréotaxique. Ces appareils n'étaient pas dédiés, contrairement au Gammaknife®. Le faisceau de photons unique avait une énergie de 6 à 10 MV. Betti a mis en place un siège métallique inclinable en s'inspirant des rocking-chairs de l'époque. En 1986, les premières radiochirurgies ont été réalisées sur ce siège en France.

Dans les années 2000, plusieurs appareils dédiés voient le jour. Brainlab® et Varian® ont collaboré pour désigner un accélérateur dédié à la SRT, fractionnée ou non fractionnée, crânienne et plus récemment extra crânienne.

Le Novalis® de la marque Varian, possède ainsi des équipements Brainlab® dont un collimateur micro multi lames fixe, une table à 6° de liberté, et système d'imagerie Brainlab exactrac®.



Illustration 37 : Appareil Novalis TX® de Brainlab® avec la table 6 degrés de liberté, le système exactrac®.

4.2. Indications :

Pour certaines indications, la radiothérapie stéréotaxique fractionnée permet à la fois un contrôle tumoral satisfaisant et un contrôle voire une amélioration des signes fonctionnels initiaux.

4.3. Dose et fractionnement :

En irradiation fractionnée, la dose recommandée est ≥ 45 Gy, 50 Gy à raison de 2 Gy par fraction ou 54 Gy à 57,6 Gy à raison de 1,8 Gy par fraction, 5 fractions par semaine (89,91). La prescription est faite sur l'isodose d'enveloppe 95 %, en technique conformationnelle dynamique, ou avec modulation d'intensité.

5. Radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife

5.1. Historique et concept :

C'est en 2001 que le neurochirurgien John Adler installe cette première machine, aussi récente qu'originale.

Le CyberKnife® diffère d'un accélérateur classique car il est constitué par un robot industriel sur la tête duquel un accélérateur miniaturisé de 6 MV a été installé. La collimation est assurée par plus de 120 cônes de diamètre de 0.5 à 60 millimètres. Les sources ne sont pas isocentriques. Une imagerie intégrée et un système robotisé permettent la détection, le suivi et la correction des déplacements de la cible tumorale et des mouvements du patient pendant le traitement avec une précision submillimétrique.

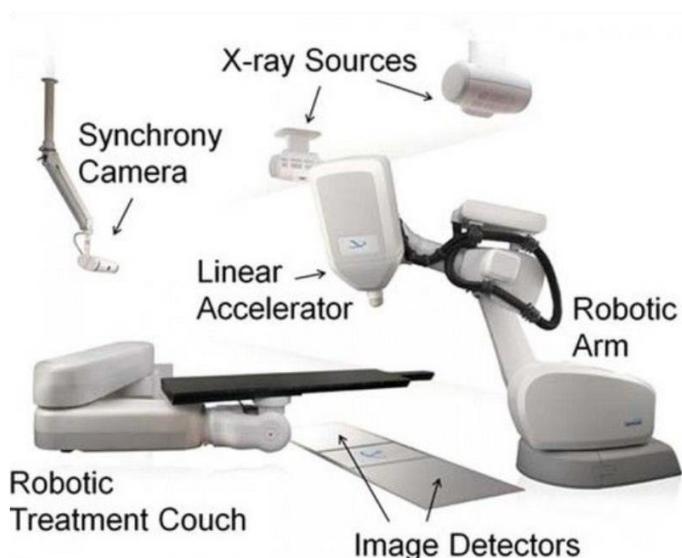


Illustration 38 : Appareil Cyberknife®.

5.2. Indications :

D'après les recommandations d'experts, la radiothérapie stéréotaxique fractionnée par Cyberknife® est particulièrement indiquée en cas de tumeur de stade IV évolutive ou en cas de contre-indication absolue à la chirurgie.

Dans ce cas, l'audition est souvent déjà perdue, et le principal critère reste le volume lésionnel sur lequel on peut obtenir une bonne efficacité (77).

5.3. Dose et fractionnement :

Avec le CyberKnife®, le traitement est délivré en trois séances espacées de 24 heures, de 6 ou 9 Gy, soit une dose totale de 18 ou 21 Gy (89,91,95).

Il est aussi possible d'effectuer 5 séances de 5 Gy. Pour les NA de grande taille, la série de cas de Casentini propose des schémas de 2 à 5 fractions, avec une dose totale de 14 à 19,5 Gy, tout en conservant un contrôle local satisfaisant (93).

La prescription est faite sur l'isodose 90 %.

6. Traitements combinés

La radiothérapie stéréotaxique ou la SRS peuvent être associées à la microchirurgie en première intention. Les indications sont dédiées aux NA de grande taille, pour lesquels une radiothérapie ou SRS initiale semble compliquée, en raison des contraintes dosimétriques notamment. Une exérèse micro chirurgicale incomplète avec respect du nerf facial suivi d'une radiothérapie complémentaire sur le résidu tumoral est une alternative qui permet un bon taux de contrôle local au long cours sans diminuer la qualité de vie.

7. Protonthérapie

7.1. Historique :

En 1946, un physicien à Harvard nommé Wilson installe le premier faisceau de proton afin de traiter les tumeurs de façon plus sélective. Après les tumeurs pédiatriques et oculaires, les tumeurs neurologiques bénignes sont de bons candidats à cette technique qui préserve au mieux les structures nobles adjacentes à la lésion irradiée (94).

7.1. Indications :

En cas de contre-indication à la radiochirurgie ou bien à la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, ce qui concerne essentiellement les neurinomes de grande taille, il est possible d'envisager un traitement par protonthérapie (95).

En cas d'éligibilité à une radiochirurgie, cette technique n'a pas de plus-value en terme dosimétrique (96).

En cas de contre-indication chirurgicale, les patients présentant une NF2 sont également éligibles à une protonthérapie afin de diminuer le risque de cancer radioinduit (97).

7.1. Résultats concernant l'efficacité et la toxicité :

L'étude rétrospective la plus importante, incluant 94 patients, retrouve un taux de contrôle local de 90% à 10 ans. La dose prescrite était de 50,4 Gy, soit 59,4 Gy RBE (Relative Biological Effectiveness). L'audition était préservée chez 44 à 64 % des cas à 4 ans de la fin du traitement (98).

8. Résultats concernant les toxicités

8.1. Chirurgie :

8.1.1. Morbi-Mortalité de la chirurgie :

De nos jours, la mortalité est passée de 1% (12,35) à 0,5% pour les équipes entraînées (99). Ces progrès témoignent de l'évolution des techniques chirurgicales comme de l'anesthésie réanimation. Dans une série de 611 neurinomes vestibulaires à Baltimore, le taux de morbidité à long terme est même de 0,3% (100).

8.1.2. Complications liées au geste chirurgical :

8.1.2.1. Hématome dans le foyer opératoire :

Cette complication est rare (moins de 1 %) mais souvent létale ou suivie de séquelles neurologiques lourdes.

8.1.2.2. Embolie gazeuse :

Elle est favorisée par la position assise. Expérimentalement, elle survient dans 56 % des interventions dans cette position. Ce risque se trouve réduit en position de décubitus dorsal.

8.1.2.3. Ramollissement protubérantiel :

Rare aussi, il est cependant suivi de séquelles neurologiques graves.

8.1.2.4. Méningite iatrogène :

Elle est liée à la longueur du geste opératoire, à la multiplicité des équipes, aux fautes d'asepsie et aussi aux fuites de LCR, qui seraient d'autant moins fréquents que l'équipe est entraînée.

8.1.2.5. Fuite de LCR :

Elle survient dans 7 % des cas. Elle peut se faire soit au travers de la plaie opératoire (hyper-pression du LCR par méningite ou feutrage arachnoïdien bloquant sa circulation), soit par une narine (fuite au travers d'une cellule non obturée vers la caisse du tympan puis la trompe d'Eustache). La prévention repose sur l'asepsie et l'obturation soigneuse des cellules.

Dans une série consécutive à Lausanne, tous les patients ont été opérés par l'abord

rétrosgmoïdien, la complication la plus fréquente était une fistule de LCR dans 12% des cas (101).

Quand l'abord choisi est sous-occipital rétrosgmoïdien, la chirurgie du neurinome assistée par l'endoscope permet d'améliorer la visibilité, d'effectuer une résection plus radicale et de diminuer le risque de fistule du LCR à 8% (102).

8.1.2.6. L'exérèse partielle :

L'exérèse est totale dans la quasi-totalité des cas (99%) opérés par voie trans-pétreuse ce qui n'exclue pas la survenue de quelques récives. Les tenants de la voie sous-occipitale avancent des chiffres à peine plus faibles (92%) mais, parce que le contrôle du fond du CAI est moins évident par cette voie et parce que la préservation de l'audition pousse à l'économie, l'exérèse est moins idéale et le risque de récive plus élevé [4% pour certains (103)]. Lorsque l'exérèse n'a pu être que partielle, la reprise évolutive est manifeste dans les 4 à 5 ans qui suivent.

8.1.3. La motricité faciale

Pour évaluer la motricité du nerf, l'échelle de graduation de House et Brackmann est largement utilisée (86,107).

Tableau I. Système d'évaluation de House & Brackmann (échelle à points).

Grade	Description	Définition	Fonction	Fonction estimée %
I	Normale	• Fonction faciale normale dans tous les territoires.	100	100
I-II				90
II	Dysfonction légère	<ul style="list-style-type: none"> • Discrète faiblesse visible à l'examen minutieux; • Possibilité de syncinésies très légères; • Au repos: symétrie et tonus normaux; • Front: fonction modérée à bonne au mouvement; • Yeux: fermeture complète avec effort minimal et asymétrie légère; • Bouche: asymétrie discrète au sourire avec effort maximal. 	76 – 99	80
II - III				70
III	Dysfonction modérée	<ul style="list-style-type: none"> • Différence évidente, mais pas défigurante entre les deux côtés; • Présence de syncinésies, contractures et/ou spasmes faciaux non sévères; • Au repos: symétrie et tonus presque normaux; • Front: mouvement discret à modéré; • Yeux: fermeture complète avec effort maximal et asymétrie évidente; • Bouche: discrète faiblesse avec effort maximal et présence d'asymétrie. 	51 – 75	60
III - IV				50
IV	Dysfonction modérément sévère	<ul style="list-style-type: none"> • Faiblesse évidente et/ou asymétrie défigurante; • Présence de syncinésies, contractures et/ou spasmes faciaux non sévères; • Au repos: symétrie et tonus préservés; • Front: absence de mouvement; • Yeux: fermeture incomplète même sous effort maximal; • Bouche: asymétrie même sous effort maximal. 	26 – 50	40
IV - V				30
V	Dysfonction sévère	<ul style="list-style-type: none"> • Mouvements discrètement visibles; • En général absence de syncinésies, contractures et/ou spasmes faciaux; • Au repos: asymétrie possible; • Front: absence de mouvement; • Yeux: impossibilité de fermeture même sous effort maximal; • Bouche: discret mouvement. 	1 – 25	20
V - VI				10
VI	Paralysie Totale	• Asymétrie, absence totale de tonus et de mouvement.	0	0

Illustration 39 : Echelle d'évaluation de House et Brackmann.

Le risque de paralysie faciale au long cours est compris entre 3% et 46% (108,109). Les deux facteurs pronostics sont la taille de la tumeur et de la survenue d'une parésie précoce.

Dans la série de 611 neurinomes vestibulaires à Baltimore, la préservation du nerf facial est obtenue dans 97,6% des cas (fonction du nerf facial selon House-Brackmann grade I ou II dans 89,7%) (107).

L'étude effectuée par Samii montre une préservation du nerf facial dans 93% des cas (House-Brackmann III ou moins) (18).

Dans la série de Guelfi, sur 89 patients suivis, on retrouve une résection complète dans 85% des cas, et une préservation du nerf facial chez 96% des patients (108).

Concernant les neurinomes vestibulaires géants (41 mm-70 mm), la préservation anatomique du nerf facial est obtenue dans 80% des cas et selon House-Brackmann grade

I-III. L'idéal, en cas de sacrifice inévitable, est de faire une anastomose termino-terminale des deux extrémités du nerf facial (112,113).

Les résultats sont similaires par voie trans-labyrinthique (90) versus voie sous-occipitale (103), avec une continuité du nerf observée dans 94% des cas.

8.1.4. L'audition :

L'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) (Figure 1) et les échelles de classification auditive Gardner – Robertson (GR) (Figure 1) sont les deux mesures les plus utilisées. Les deux définissent une audition fonctionnelle comme ayant au moins un score de discrimination de la parole de 50% et au plus une moyenne de tonalité pure (PTA) de 50 dB.

Néanmoins, il n'existe pas de définition universellement acceptée de l'audition fonctionnelle. Une définition stricte de la préservation de l'audition pourrait inclure le maintien des seuils de tonalité pure du prétraitement ou du score de discrimination de la parole, tandis qu'une définition plus fonctionnelle pourrait inclure le maintien d'une audition fonctionnelle (114,116).

Grade	Hearing level	Pure tone average (dB)	Speech discrimination score (%)
I	Good to excellent	0-30	70-100
II	Serviceable	31-50	50-69
III	Non-serviceable	51-90	5-49
IV	Poor	91-maximum	1-4
V	None/deaf	Non-testable	0

Illustration 40 : Classification auditive de Gardner-Robertson.

La classification de l'Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) se compose de quatre grades, de A à D.

Stades AAO-HNS	Critères audiométriques
A	STM < 30 dB et SD > 70%
B	30 dB < STM < 50 dB et SD > 50%
C	STM > 50 dB et SD > 50%
D	SD < 50%

Illustration 41 : Classification des données audiométriques selon l'AAO-HNS.

STM : seuil tonal moyen (seuil auditif moyen en audiométrie tonale à 500, 1000, 2000 et 4000 Hz).

SD : seuil de discrimination en audiométrie vocale utilisant des listes de mots monosyllabiques.

La préservation de la fonction auditive est supérieure à 50–75% immédiatement après la chirurgie et après 2 et 5 ans, est supérieure à 25–50% après 10 ans (113).

Le nerf cochléaire peut être conservé pratiquement 1 fois sur 2 par la voie sous-occipitale. La voie sus-pétreuse offre les mêmes possibilités. Ces résultats partiellement satisfaisants restent essentiels en cas de tumeurs bilatérales (12,35,106,118).

Les facteurs influençant la préservation d'une audition fonctionnelle après la microchirurgie sont la taille de la tumeur < 1 cm, la présence d'un canal auditif interne distal, la coiffe utérine fluide du LCR, ainsi qu'une bonne fonction auditive préopératoire (113).

8.1.5. Evaluation per opératoire :

8.1.5.1. Fonction auditive : les PEA

Afin d'évaluer l'impact chirurgical et préserver autant que possible l'acuité auditive, les potentiels évoqués auditifs du huitième nerf crânien peuvent être enregistrés en per opératoire.

Cette surveillance peropératoire est recommandée en cas de tumeurs inférieures à 1,5 cm et avec des niveaux d'audition préopératoire mesurables (classe de preuve III) (83).

8.1.5.2. Monitoring du nerf facial :

La surveillance peropératoire du nerf facial pendant la chirurgie est largement recommandée, quel que soit la taille du NA, afin d'améliorer le pronostic fonctionnel à court

et long terme. Elle comprend des potentiels évoqués somatosensoriels et la surveillance du nerf facial par stimulation électrique directe et électromyographie libre (classe de preuve III, niveau de recommandation B) (83)..

En cas de section du nerf facial, la reconstruction immédiate peut être effectuée par anastomose hypoglosso-faciale, intracrânienne-intratorporale ou intracrânienne-extracrânienne. Le taux de succès d'une anastomose hypoglossale-faciale est autour de 79%.



Illustration 42 : Mise en place des électrodes de monitoring du nerf facial après rasage et installation du patient en position opératoire, au niveau des muscles orbiculaires des lèvres (électrodes jaunes) et des paupières (électrodes bleues). Electrode de référence en vert

8.2. Radiochirurgie stéréotaxique (SRS) :

8.2.1. Toxicité auditive :

Avec des doses marginales médianes de 12 à 14 Gy, les études récentes montrent des taux de préservation de l'audition supérieurs à 75 - 100% à 2 ans, supérieurs à 50 - 75% à 5 ans, et supérieurs à 25 à 50% après 10 ans (119-122).

Le premier facteur prédictif de la préservation de l'audition fonctionnelle est le niveau auditif au moment de la SRS (113). Le second facteur prédictif de la préservation de l'audition est la dose maximale à la cochlée, rapportée à 4 Gy (26).

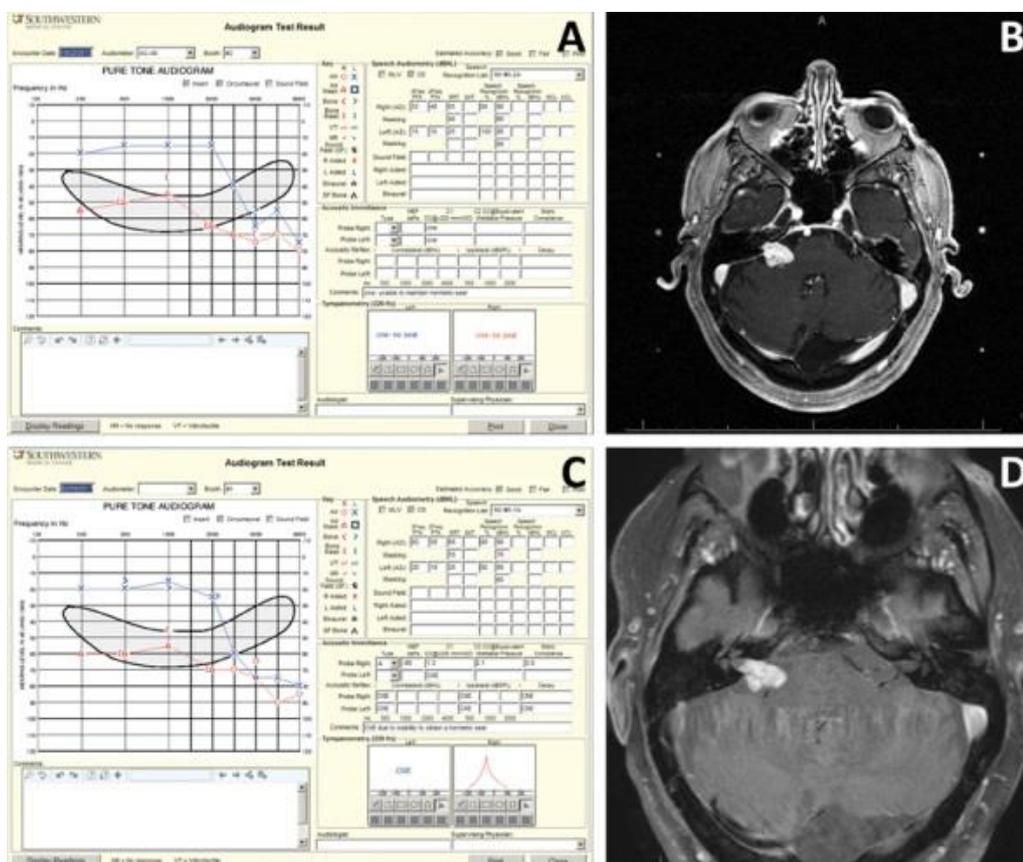


Illustration 43 : Un homme de soixante et onze ans a présenté d'excellents scores de reconnaissance des mots bilatéralement (**A**) et un neurinome vestibulaire droit (**B**) qui a subi une radiochirurgie Gamma Knife avec 13 Gy jusqu'à la marge tumorale, maintenant une audition fonctionnelle (**C**) avec une tumeur notée rétrécissement (**D**) au dernier suivi 26,8 mois après le traitement

8.2.2. Toxicité autre :

Avec des doses marginales médianes de 12 à 14 Gy, les études récentes montrent des taux de préservation du nerf facial de 95 à 100% et des taux de préservation du nerf trijumeau de 79 à 99% (117).

Dans une méta analyse, un taux global de 5,6% (IC 95% : 4,2–7,6) de complications autres que les atteintes neurologiques des paires crâniennes est décrit. Il s'agit principalement du risque d'hydrocéphalie, de troubles de l'équilibre, d'œdème réfractaire, de nécrose cérébelleuse, d'hémorragies intra-tumorales, et de tumescence.

8.2.3. Mortalité :

Seules 6 études décrivent des cas de décès, principalement liés à d'autres causes que la tumeur, SRS et FSRT confondues. Une étude rapporte 4 décès sur une série de 317 patients traités par Gamma Knife, dont 1 décès lié à un œdème post thérapeutique (124,125).

8.3. Radiothérapie stéréotaxique fractionnée (FRST) :

Malgré le risque d'échappement lié au fractionnement de dose en FSRT, et avancé par certains artisans de la microchirurgie ou de la SRS, les différences entre ces techniques se sont progressivement estompées. Même s'il demeure encore peu documenté, l'hypofractionnement en radiochirurgie a vu le jour dans certaines indications et l'aide de cadres invasifs repositionnables.

8.3.1. Toxicité auditive :

Elle diffère selon les schémas de dose utilisés.

En fractionnement standard, l'étude d'Andrews et al. a comparé deux schémas de doses d'irradiation, respectivement de 46,8 Gy et 50,4 Gy. Les résultats sont significatifs, avec des taux de préservation de l'audition fonctionnelle de 95% pour le schéma à 46,8 Gy versus 77% pour le schéma à 50,4 Gy, ($p = 0,0282$). Le taux de contrôle était par ailleurs comparable dans les deux cohortes (120).

L'étude de Combs et al Montre un taux de préservation de l'audition significativement plus défavorable en cas de NF2 (64% contre 98%, $p = 0,00062$) (121).

En cas d'hypofractionnement, les études sont encore peu nombreuses. Dans l'étude de Collen et al., la probabilité globale à 4 ans de préservation de l'audition utile (score de Gardner-Robertson 1 ou 2) était de 82% avec un schéma de 10 fractions de 3-4 Gy (122).

8.3.2. Neuropathies du VII :

Les taux de préservation du nerf facial varient de 93 à 100% dans la littérature (120,129). Dans environ 10% des cas, des complications de type engourdissement facial sont rapportés (130,131).

La complication radique de type neuromyotonie correspond à une hyperactivité faciale. Les spasmes sont lents et douloureux. Peu décrits, ils seraient rencontrés dans presque 10 % des cas.

Une autre complication plus fréquente en post RSF (de 4 à 12% versus 1,4% en SRS) est l'hémispasme facial post paralytique. Il se produit 8 à 12 mois après la RSF et disparaît spontanément environ 6 mois plus tard.

8.3.3. Neuropathies du V :

Le nerf trijumeau, sensitivo-moteur, est décrit comme plus radiosensible que le nerf VII (127). Ses atteintes fonctionnelles post FSRT varient entre 1 et 6% et sont le plus souvent transitoires. (128)

8.3.4. Risque de cancer radio-induit :

Une étude, portant sur presque 500 patients traités par FSRT dans le cadre d'un NA, rapporte 2 cas de « possible néoplasie radio-induite ». Ceci correspond à 0,5% des patients traités, sans détail supplémentaire apporté sur ces cas (129).

Concernant la SRS, une revue de la littérature de 2004 a retrouvé 4 cas de gliomes post SRS et 7 cas de récurrence maligne de NA sous forme d'une tumeur triton (Spindle Cell Tumour). Toutes ces tumeurs ne sont pas formellement radio-induites, car possiblement associées au NA (130).

Le risque de cancer radio induit est difficile à estimer sans un recul suffisant, de plus de 30 ans, sur ces nouvelles techniques.

Afin d'informer les patients, un risque approximatif de 1/1 000 est avancé par plusieurs auteurs après FSRT ou SRS, en balance avec le risque de morbi-mortalité lié à un éventuel geste chirurgical (130).

8.3.5. Précisions et erreurs de repositionnement en stéréotaxie :

Un des reproches attribués à la radiothérapie stéréotaxique fractionnée est l'absence de cadre invasif. Le traitement est dit « Frameless ». Cette technique implique la possibilité de majoration des erreurs de positionnements et une diminution de la précision balistique.

Cependant, l'évolution technique s'est faite à deux niveaux ces dernières années. En regard du contournage tumoral d'abord, avec l'apport de l'IRM, de la fusion et de la console dosimétrique, et sur le repositionnement en lui-même, avec l'utilisation de masques thermoformés 3 ou 5 points.

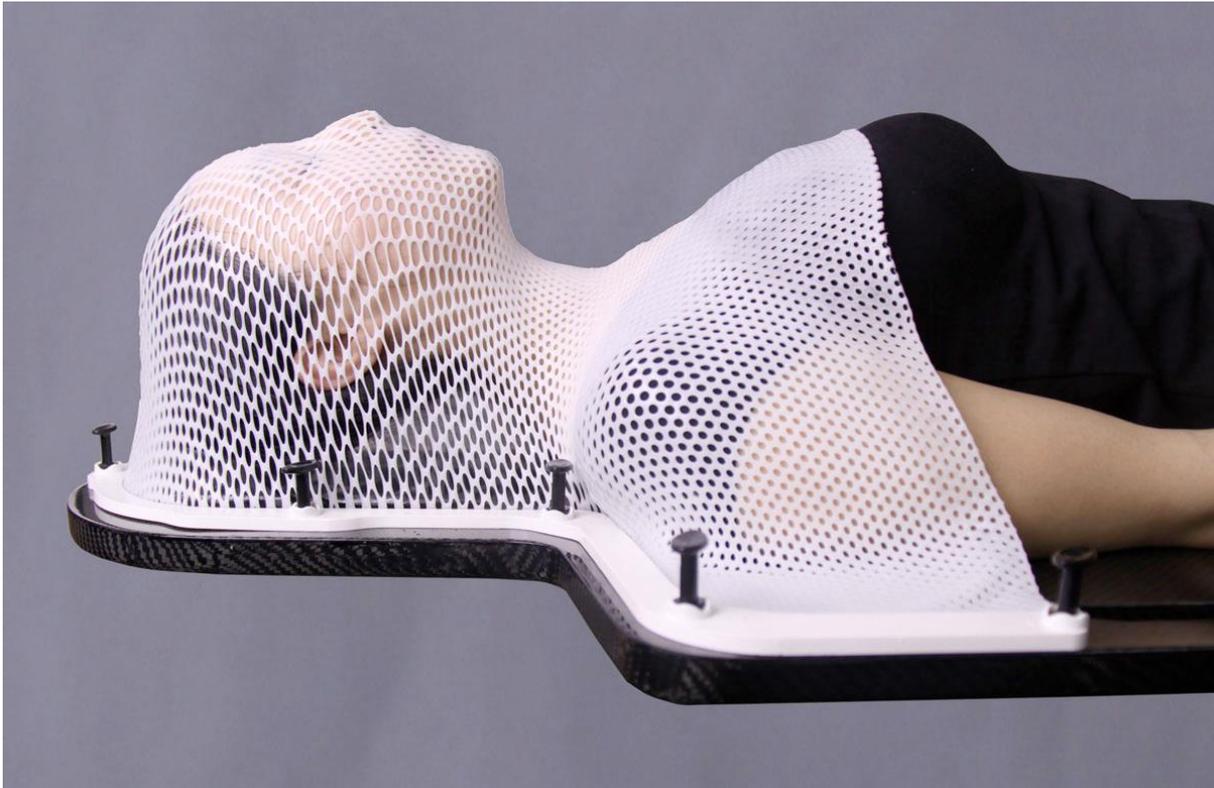


Illustration 44 : Masque thermoformé 5 points maintenant la tête jusqu'aux épaules (Brainlab®)

De même, il est possible d'utiliser un système de neuronavigation permettant de visualiser le patient et de fusionner en temps réel avec la dosimétrie. Enfin, la fusion d'images par rayons X avec deux faisceaux de part et d'autre de la table via le système Exactrac® permet de corriger les erreurs liées aux différentes contraintes mécaniques.

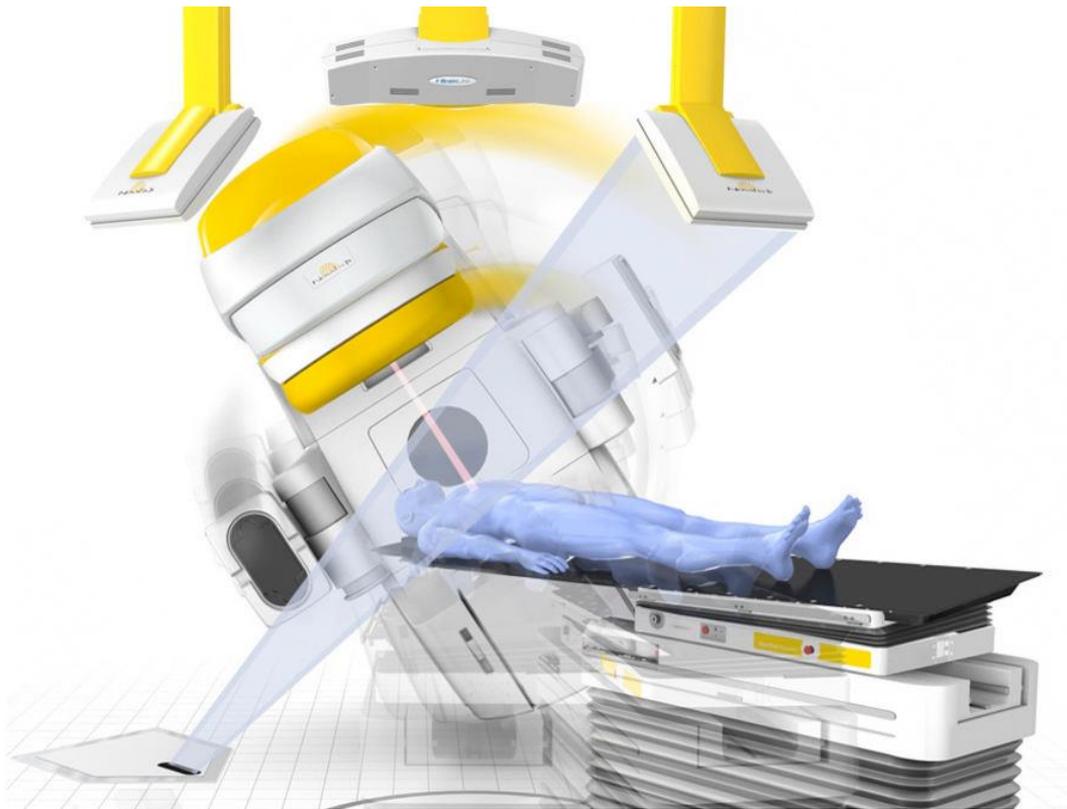


Illustration 45 : Système Exactrac® Brainlab®

Contrairement la SRS et son système de contention invasif, la SRT estime que son système « Frameless » provoque de faibles erreurs. La détection et l'analyse de ces erreurs de façon systématique permet une amélioration continue de cette technique.

8.3.6. Autres complications :

D'autres complications sont possibles : tumescence, œdème, macrokyste ou hydrocéphalie (119) (125) (131).

Les troubles de l'équilibre, nécrose cérébelleuse et hémorragies intratumorales sont plus anecdotiques mais pourraient représenter jusqu'à 6% des malades (132).

Les taux de complication étaient faibles, inférieurs à 10 %, toutes complications cumulées, encore plus bas si la dose périphérique délivrée à la lésion était inférieure à 12,5 Gy (126).

8.3.7. Mortalité :

En 2007, une série de 60 patients traités par un schéma de 50 Gy en fractions de 2 Gy a rapporté un décès lié à la tumeur. Le patient avait initialement bénéficié d'une résection subtotale d'une tumeur de 4,1 cm. Il a progressé 1,4 ans après le sauvetage par FSRT (118).

9. Résultats concernant l'efficacité

9.1. Efficacité de la radiochirurgie (SRS) :

Sur deux méta-analyses et plus d'une vingtaine d'articles recensés, soit plus de 3000 cas de patients au total, le taux de contrôle local varie de 90 à 99% à 5 ans, avec des doses marginales médianes de 12 à 14 Gy (138-149).

Le résultat d'imagerie et le résultat clinique fonctionnel ne sont pas toujours corrélés. Les résultats en termes de réduction tumorale varient de 46 et 65%. Une augmentation transitoire de la taille tumorale est observée en post traitement chez 77 % des patients environ, avec une prévalence vers neuf mois et un retour à la taille initiale au bout de 18 mois (123).

Les résultats concernant les patients atteints de NF2 sont moins favorables, avec 52% de contrôle local à 8 ans et 81% à 10 ans pour une étude, et 85% à 5 ans, 81% à 10 et 15 ans pour la seconde (55).

Concernant les facteurs prédictifs du contrôle tumoral, le volume tumoral initial, on retrouve le type de tumeur, le nombre d'isocentres utilisés, la dose marginale et le traitement chirurgical préalable.

Les résultats pour les grands NA (volume tumoral médian de 11,5 cm³) sont encore peu nombreux. Le taux de contrôle serait situé autour de 83%, avec des taux de préservation de l'audition peu satisfaisants, sur un suivi moyen de 98 mois.

9.2. Efficacité de radiothérapie stéréotaxique fractionnée par accélérateur linéaire conventionnel :

Une seule étude présente les résultats d'efficacité de la radiothérapie par Linac. Avec une dose de 50 et 58 Gy en 25 à 30 séances sur cinq à six semaines, l'efficacité obtenue en termes de contrôle tumoral est de 98% à 1 et 2 ans, 90% à 5 ans.

9.3. Efficacité de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée :

En termes de contrôle tumoral, les résultats d'une irradiation stéréotaxique fractionnée par CyberKnife®, avec 18 ou 21 Gy en trois séances espacées de 24 heures, varient de 93 à 98% à 5 ans ou au dernier point (avec un suivi médian de 48 mois) (120,132,134,150,151).

Après un traitement de 25 Gy en cinq fractions, l'étude de Patel retrouve des résultats équivalents. Le succès thérapeutique est obtenu chez 97,7% des 383 patients suivis (suivi médian de 72 mois) (137).

Concernant les facteurs prédictifs de l'efficacité, une des études rapporte un taux plus important de reprise chirurgicale après irradiation lorsque le volume tumoral initial est important ($p = 0,001$) (127) et une deuxième étude rapporte un taux de préservation de

l'audition plus faible en cas de neurofibromatose de type 2 (64% vs 98%, $p = 0,00062$) (127,124).

10. Indications et stratégie thérapeutique :

On traite les indications thérapeutiques en fonction du stade évolutif du NA (35,47):

Pour les lésions stade 1 de la classification de Koos :

En absence de surdité initiale, un contrôle IRM et audio est préconisé à 6 mois puis à 1 an. Si on constate une croissance rapide ou une atteinte auditive, on propose une chirurgie. En cas de stabilité, on poursuit la surveillance.

En cas de surdité initiale, l'indication opératoire est posée.

Pour les lésions stade 2 de la classification de Koos :

Chez les sujets jeunes, la chirurgie est indiquée.

Chez les sujets âgés de plus de 60 ans, on propose de surveillance évolutive, sauf en cas d'évolution rapide, où la radiochirurgie est discutée.

Un traitement par SRS ou RTS est possible.

Pour les lésions stade 3 de la classification de Koos :

On envisage d' mbl e la micro-chirurgie conventionnelle, la SRS ou la RTS.

La chirurgie est privilégiée et la SRS ou RTS peuvent être envisagés selon la situation anatomique, le statut et la volonté du patient.

Pour les lésions stade 4 de la classification de Koos :

Le traitement est principalement chirurgical. Un traitement par RTS est possible.

Le debulking chirurgical, en évitant le risque de paralysie faciale, suivi d'une radiochirurgie sur le résidu, est défendu par certaines équipes (138).

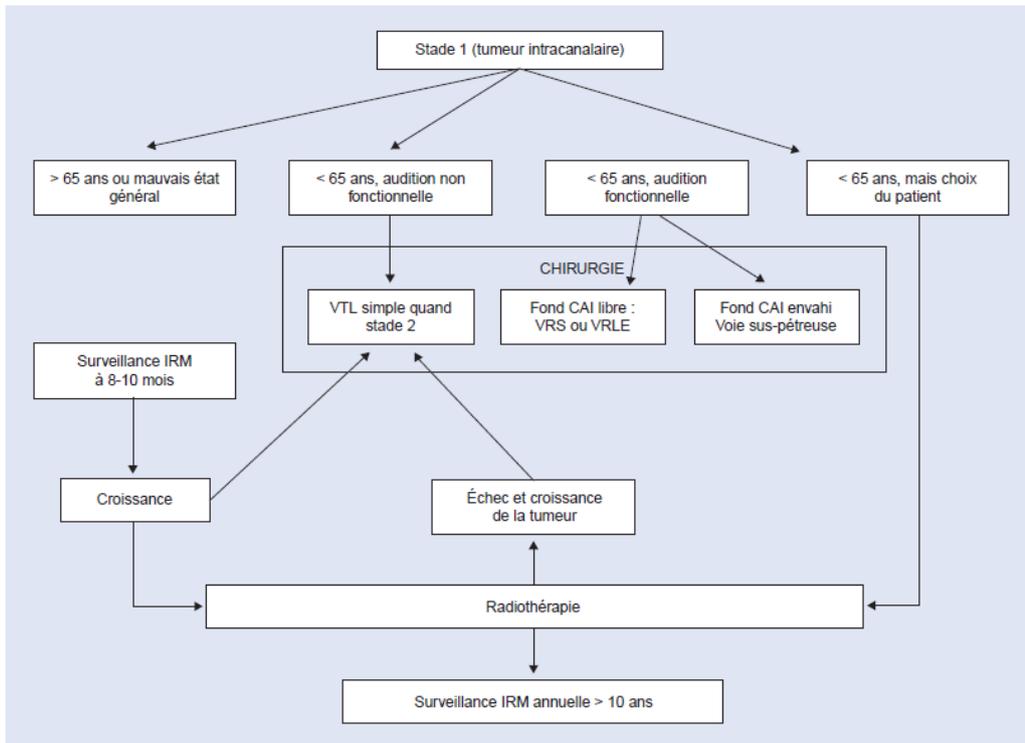
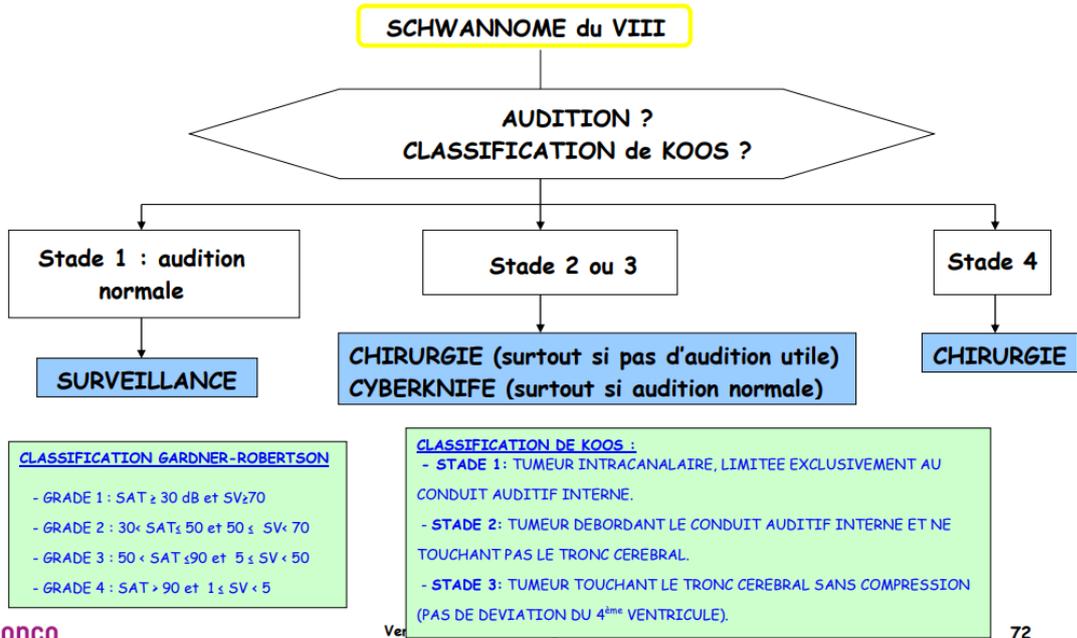


Figure 35. Arbre décisionnel. Schéma thérapeutique pour le stade 1.

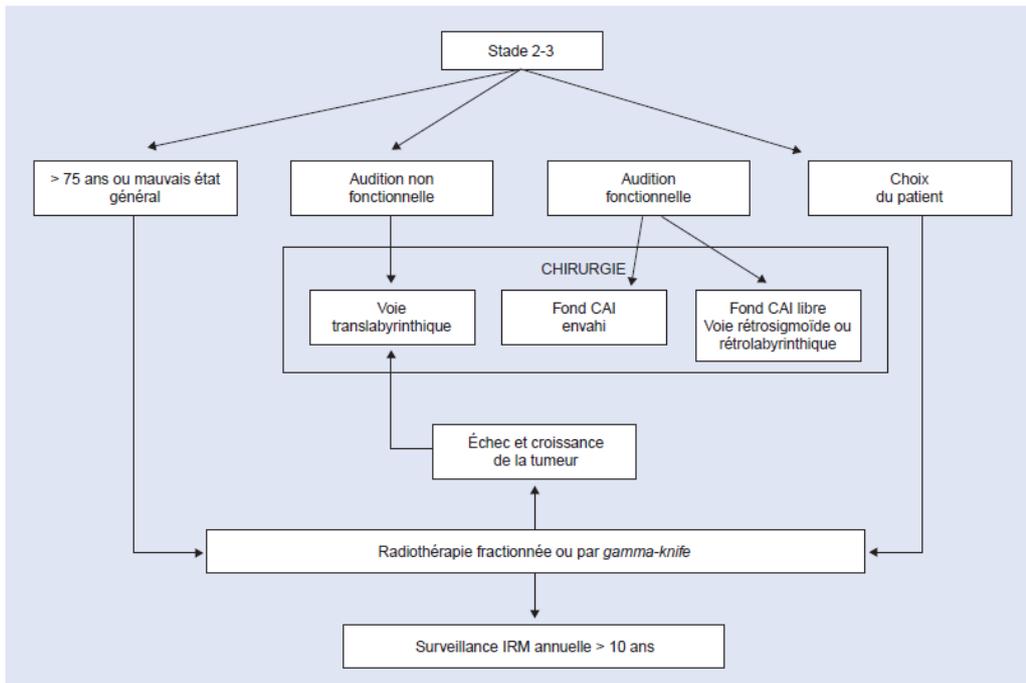


Figure 36. Arbre décisionnel. Schéma thérapeutique pour les stades 2 et 3.

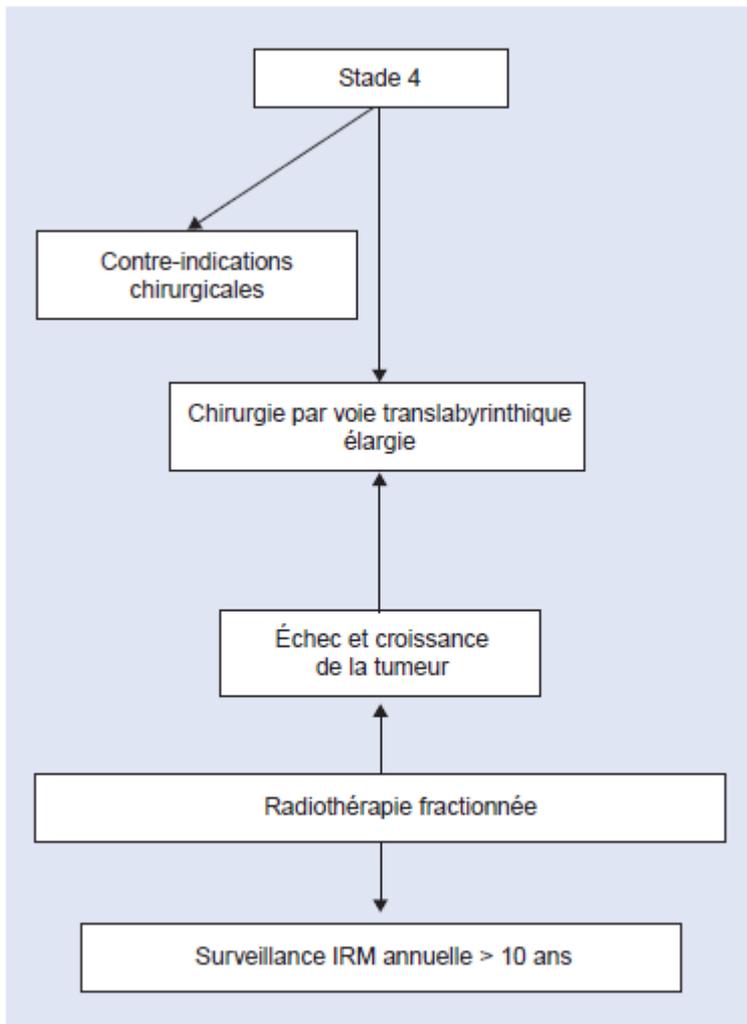


Figure 37. Arbre décisionnel. Schéma thérapeutique pour le stade 4.

Illustration 46 : Stratégie thérapeutique dans le NA (sources : oncobretagne).

10. Traitement de la récurrence

Ces récurrences sont dans la majorité des cas asymptomatiques. Au total, on considère un taux de récurrence global de l'ordre de 0,7 à 3% dans les trois ans suivant la chirurgie. Le risque de récurrence ne diminue pas avec le temps et le suivi radiologique des neurinomes traités est nécessaire.

10.1. Après chirurgie :

La récurrence après exérèse totale survient dans 0,1% des cas pour House et 0,7% des cas pour Sterkers après chirurgie par voie translabyrinthique.

La poursuite évolutive après exérèse non radicale pour motif technique et/ou fonctionnel (adhérence d'un fragment au tronc cérébral, ou à un nerf ou un vaisseau de l'APC dont le traumatisme serait lourd de conséquences vitales et/ou fonctionnelles) est plus fréquente : Pellet rapporte avoir été contraint à une telle exérèse dans 2,2% des cas et House chez 8,6% des cas. La poursuite évolutive après exérèse subtotale survient dans 23,2% des cas pour House (84).

10.2. Radiochirurgie adjuvante :

En analysant les données de 15 études individuelles impliquant 359 patients au total, les résultats révèlent que les taux de contrôle des tumeurs sont comparables entre la radiochirurgie adjuvante (91%, IC : 88-94%) et la résection secondaire (92%, IC 75-98%). Cependant, la radiochirurgie adjuvante s'est avérée mieux préserver la bonne fonction du nerf facial (94%, IC 84-98%) par rapport à la résection chirurgicale secondaire (56%, IC 41-69%). La radiochirurgie secondaire pour les NA récidivants est donc associée à la fois au contrôle optimal des tumeurs et à la préservation d'une bonne fonction du nerf facial, supérieure à celle obtenue après résection chirurgicale répétée. (153,154)

D/ SPÉCIFICITÉ DES TRAITEMENTS DES NEURINOMES HORS NA :

Dans la limite des analyses uniquement rétrospectives et peu nombreuses de la littérature, essentiellement du fait de la rareté de cette pathologie.

1. Traitement radiochirurgical des neurinomes du nerf oculomoteur (III)

En radiochirurgie, les deux cas décrits dans la littérature ont été respectivement traités avec une dose marginale de 11 et 13 Gy. Malgré une diminution en taille des lésion, aucune amélioration n'a été retrouvée concernant la paralysie du nerf oculomoteur (141).

2. Traitement chirurgical et radiochirurgical des neurinomes du nerf trochléaire (IV)

La littérature recense 73 cas traités par chirurgie. Les voies d'abord chirurgicales sont variées : subtemporale, pré- ou rétrosigmoïde, suboccipitale, antérieure ou postérieure transpétreuses.

En cas d'effet de masse sur le tronc cérébral, le geste chirurgical est recommandé. En dehors de ces indications, les résultats fonctionnels post chirurgie sur le nerf trochléaire sont peu satisfaisants.

La littérature recense 19 cas traités par radiochirurgie. Les patients avec des lésions de petite à moyenne taille, ou bien avec un reliquat post chirurgical, sont de bons candidats. La dose marginale moyenne varie de 12 à 14 Gy. Le contrôle tumoral était satisfaisant pour l'ensemble des patients traités. La seule complication constatée était une diplopie transitoire (142) (143) (144).

3. Traitement chirurgical et radiochirurgical des neurinomes du nerf trijumeau (V)

En cas de traitement chirurgical, les neurinomes rétro-gassériens sont habituellement abordés par voie postérieure, les neurinomes du ganglion de Gasser par voie sous-temporale (145). La résection totale constitue un challenge en raison de la localisation de la proximité des structures vasculaires, nerveuses et du tronc cérébral.

La radiochirurgie est donc une alternative thérapeutique à favoriser en cas de chirurgie à haut risque ou de petite tumeur, en traitement exclusif ou en complément de celle-ci. Deux revues de la littérature présentent des taux de contrôle local excellents, variant de 86 à 100%, sur des suivis de 5 à 10 ans en moyenne. La dose marginale prescrite était respectivement de 13,9 et 14 Gy (160,161).

4. Traitement du neurinome du nerf facial VII : intra ou extra crâniens

4.1. Traitement par chirurgie du neurinome du nerf facial VII :

La conduite à tenir idéale reste débattue : traitement conservateur ou excision chirurgicale. Ainsi, certains auteurs recommandent, pour les patients sans paralysie faciale, une surveillance clinique, vu la bénignité et le faible potentiel évolutif de la tumeur. Devant une paralysie faciale progressive ou brutale, la résection de la tumeur est indiquée sans délai (58,162)

En cas de prise en charge chirurgicale, il faut procéder à l'exérèse complète de la tumeur et limiter les dommages au nerf facial. Pour réparer la fonction faciale, il faut réaliser une anastomose termino-terminale dans la mesure du possible. Mais quand la résection nerveuse est trop importante, on peut procéder à une reconstruction par greffe, généralement avec une branche auriculaire du plexus cervical. (149)

4.2. Traitement par radiochirurgie du neurinome du nerf facial VII :

La radiochirurgie est recommandée en deuxième intention en cas de récurrence tumorale ou chez les patients âgés inopérables (150).

Deux études datant de 2015, rassemblant 42 patients, montrent un taux de contrôle local supérieur à 97% pour une dose médiane marginale de 12 à 12,5 Gy. Respectivement, 4 et 5 patients présentent une toxicité auditive et faciale. La médiane de suivi est de 48 mois (165,152).

Une longue durée doit être accordée pour apprécier la repousse nerveuse : 6 mois pour une lésion distale du segment mastoïdien, et 12 à 24 mois pour une lésion à proximité du tronc cérébral.

Les résultats postopératoires sont bons, avec 80% de grade III ou IV selon House-Brackmann après un an de la greffe nerveuse, dans l'étude de Thompson. Mais ils dépendent du degré d'atteinte préopératoire, de la localisation tumorale et de l'étendue de la résection (153),169)

Dans l'étude rétrospective de 7 cas publiés par Fichten, l'ensemble des patients ont vu leur paralysie faciale s'aggraver. Seule un cas de surdité s'est amélioré, après chirurgie d'ossiculoplastie.

Dans cette méta-analyse, effectuée entre 1992 à 2003 sur 11 patients, on retrouve une réponse complète dans 100% des cas, sur un suivi médian de 39 mois, et dans la limite de l'effectif restreint (155).

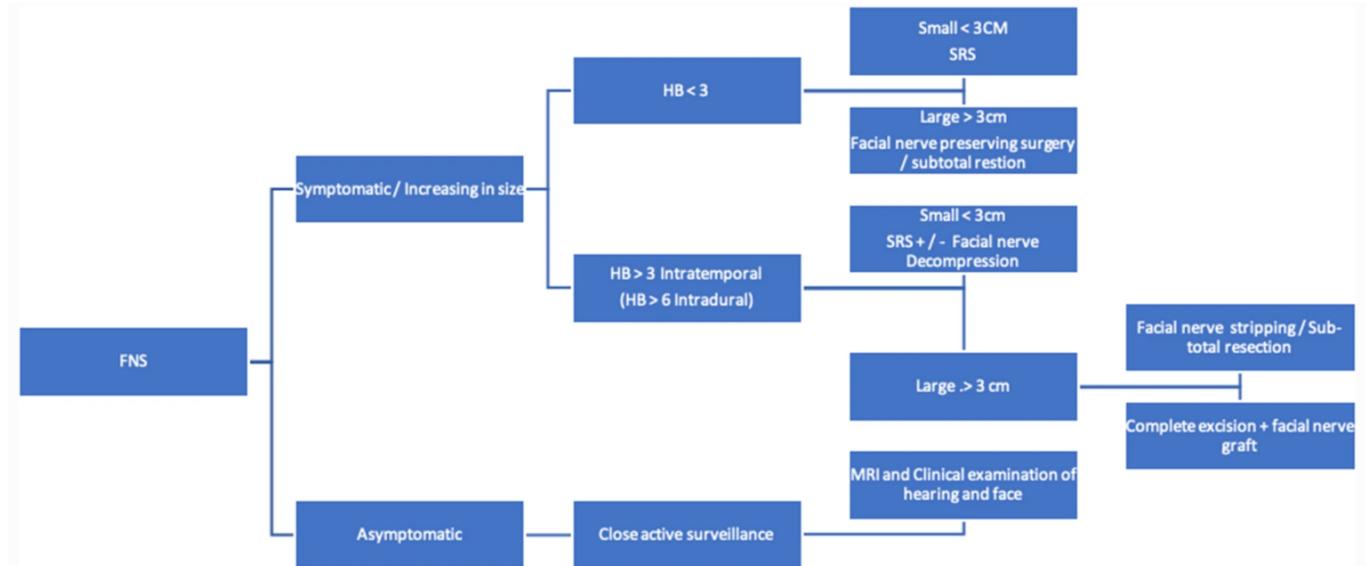


Illustration 47 : Prise en charge des schwannomes non vestibulaires chez les patients adultes : une revue systématique et une déclaration de consensus au nom de la section de la base du crâne de l'EANS Partie II : Schwannomes du trijumeau et du nerf facial (CN V, VII) (145).

5. Traitement des neurinomes des nerfs crâniens inférieurs, du foramen jugulaire (IX, X, XI) et du nerf hypoglosse (XII)

En cas de prise en charge chirurgicale, l'exérèse complète de la tumeur se réalise classiquement par voie postérieure (156).

Le traitement radiochirurgical offre une alternative avec un contrôle local satisfaisant, de 100% à 5 ans et 80% à 10 ans (157).

Une analyse publiée en 2021 porte sur une série de 514 patients analysés rétrospectivement et atteints de neurinome du V, VII, IX, X et XI. En effectuant une analyse de cohorte appariée entre des patients atteints de NA et chacun des patients non-NA, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée concernant le contrôle tumoral en radiochirurgie. Cette dernière semble fournir un bon contrôle tumoral et de bons

résultats fonctionnels au long cours pour ces localisations, au moins similaires à celles du NA.

6. Traitement par radiothérapie stéréotaxique fractionnée des neurinomes nerfs crâniens hors NA

Peu d'études se penchent sur l'efficacité au long cours de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée. Les doses peuvent varier de 40 à 54 Gy en 20 à 26 fractions. Des schémas hypofractionnés sont retrouvés, de l'ordre de 6 à 7 fractions de 5 Gy (158). Cette alternative montre de bons résultats de contrôle local à long terme mais aussi en terme de résultats neuro-fonctionnels (174,175).

7. Traitement chirurgical des neurinomes des membres supérieurs

Les localisations concernent la chaîne sympathique cervicale et plus rarement les racines nerveuses du plexus brachial.

Le traitement, chirurgical en première intention, a pour but une exérèse complète avec préservation du nerf d'origine. Si le geste nécessite le sacrifice de la portion nerveuse atteinte, une reconstruction immédiate ou différée est à envisager. Les déficits neurologiques post opératoires au long court restent fréquents sur les séries de cas observées (176,177). La précocité du diagnostic et de la prise en charge est un élément essentiel pour un traitement optimal (178,179).

8. Traitement des neurinomes dorsolombaires et sacrés

8.1. Traitement chirurgical des neurinomes dorsolombaires et sacrés :

Le traitement chirurgical, gold standard en matière de thérapeutique, est le plus souvent d'évolution favorable (66).

Le traitement consiste en une laminectomie, totale ou partielle. La chirurgie thermo-ablative au laser est une alternative, en particulier pour permettre une décompression intraspinale sans contact, et avant de poursuivre éventuellement par une laminectomie (165).

L'évolution est d'autant plus favorable que la prise en charge est précoce, avec des symptômes initiaux peu bruyants et un volume lésionnel limité. Les taux de guérison et de récupération fonctionnelle sont supérieurs à 80% (181,182)

La plus grande série de la littérature, publiée en 2004, regroupe 179 cas, tous pris en charge chirurgicalement (166). Les lésions ont pu être retirées dans 174 cas, dont 108 (76,59%) pour lesquels on parle de guérison et 2 patients décédés, et avec un suivi médian de 17,5 ans.

Les complications les plus fréquentes sont infectieuses avec l'arachnoïdite vertébrale, neurologiques avec des déficits totaux ou partiels, ou structurelles avec des déformations ou instabilités rachidiennes.

Le risque de récurrence est lié au caractère subtotal de la résection (168), autour de 4% dans une des plus grande étude rétrospective, portant sur 371 cas (64).

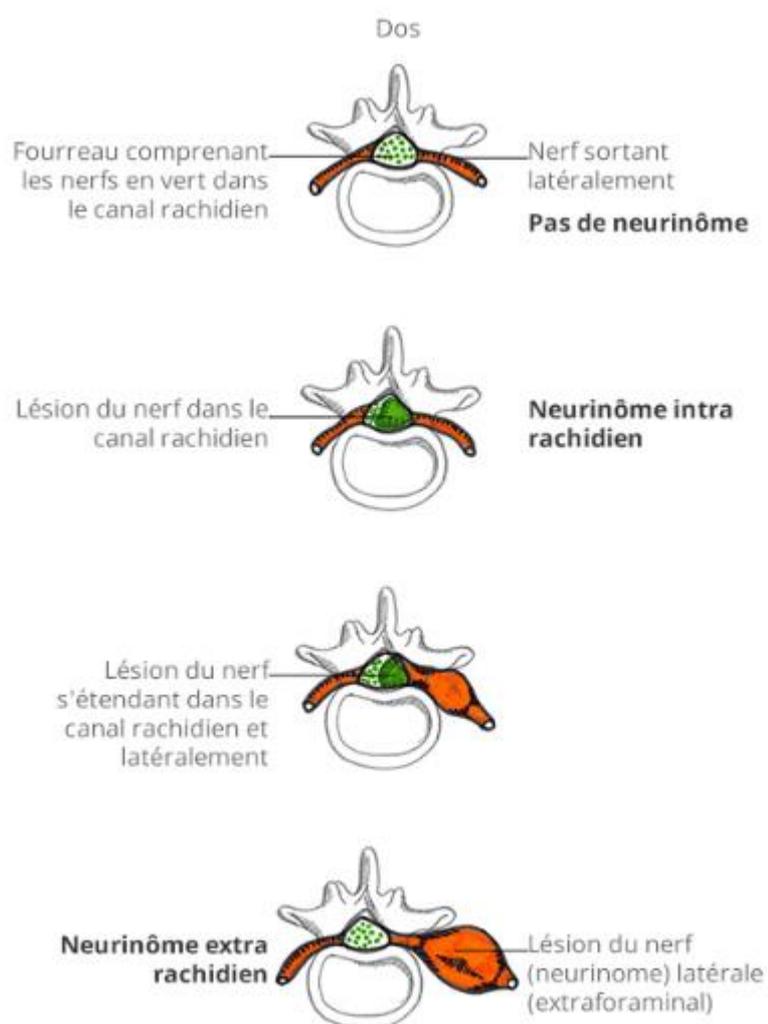


Illustration 48 : Le choix de la voie se fait en fonction de la localisation de la tumeur et ses rapports au cordon médullaire. Un abord combiné peut être envisagé (6)(185). Le recours à une ostéosynthèse pour stabilisation rachidienne est parfois associé au traitement d'exérèse (169).

8.2. Traitement par radiothérapie des neurinomes rachidiens :

La radiothérapie est une alternative en cas de contre-indication chirurgicale ou en traitement adjuvant d'une chirurgie d'exérèse incomplète (170).

9. Traitement chirurgical des neurinomes des membres supérieurs

Situés au niveau de la main, de l'avant-bras, du coude, du bras ou de l'aisselle, ils touchent le plus souvent les nerfs digitaux, médian, ulnaire, radial, ou encore musculo-cutané.

L'énucléation microchirurgicale diminue le risque de lésion fasciculaire peropératoire, même si ce dernier laisse peu de déficit ou paresthésie séquellaires au long court (171) (172).

10. Traitement chirurgical des neurinomes des membres inférieurs

Le geste comporte une énucléation chirurgicale avec dissection soigneuse des faisceaux nerveux avoisinants. L'évolution est le plus souvent favorable (173).



Illustration 49 (a) : Vue opératoire du schwannome du nerf sciatique

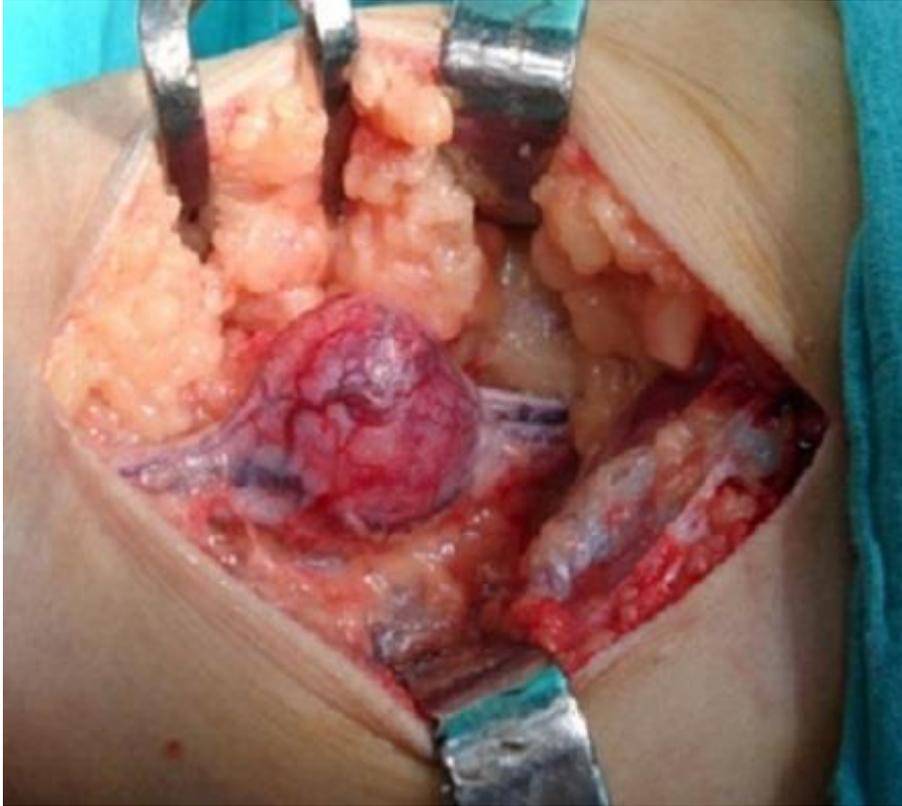


Illustration 49 (b) : Vue opératoire du schwannome du nerf sciatique

DEUXIEME PARTIE : NEURINOMES INTRA ET EXTRA CRANIENS TRAITÉS PAR IRRADIATION STÉRÉOTAXIQUE FRACTIONNÉE, ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE NATIONALE

Notre étude a pour but de détailler la place de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée sur Cyberknife® dans la stratégie thérapeutique des neurinomes intra et extra crâniens.

I. Matériels et Méthode

1. Design de l'étude

Notre étude est non interventionnelle et réalisée à partir de données collectées rétrospectivement.

Elle est multicentrique et nationale. Le centre de lutte anti cancer Oscar Lambret de Lille est le coordonnateur principal, et bénéficie de la participation des services de Radiothérapie et de Neurochirurgie du CHU d'Amiens Picardie.

L'étude est en accord avec les principes d'éthique et déontologie médicale énoncés dans la déclaration d'Helsinki, les Guides des Bonnes Pratiques, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, et la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du COL. Une lettre d'information aux patients avec formulaire de non opposition a été envoyée à chaque patient afin de valider leur inclusion. Deux patients ont refusé d'y participer. Un patient était décédé.

2. Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le contrôle de la maladie à la dernière évaluation : Réponse Complète (RC) ou Réponse Partielle (RP) ou Stabilité (SD) versus Progression (PD) selon les critères RANO sur un ensemble de patients traités pour un neurinome intra ou extracrânien par radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife®.

Les mesures lésionnelles sont rapportées à partir des données des IRM de surveillance. Le suivi du contrôle local est réalisé à 6 mois post traitement puis annuellement au minimum.

Le décès dans progression/récidive locale sera considéré comme un événement compétitif. Les données seront censurées à la date de dernières nouvelles pour les patients vivants sans progression/récidive locale. En cas de neurinome multiple, le temps jusqu'à progression sera estimé pour chaque localisation, mais l'estimation de l'incidence cumulée sera réalisée en considérant pour chaque patient, le temps jusqu'à la 1^{ère} progression/récidive.

3. Objectifs Secondaires de l'étude

Les objectifs secondaires de notre étude sont les suivants : déterminer les facteurs associés au contrôle de la maladie, estimer la survie sans progression sur l'ensemble population étudiée, estimer la survie globale sur l'ensemble population étudiée, évaluer la toxicité aiguë et tardive sur l'ensemble population étudiée, évaluer la nécrose sur l'ensemble population étudiée

La réponse clinique pour les toxicités de type déficit neurologique ou douleur sont évaluées à 3 mois après le traitement puis annuellement. Elle est rapportée, globalement et par symptôme, entre absence ou présence du symptôme.

L'évaluation clinique de la toxicité auditive est détaillée à 3 mois post traitement puis annuellement. Elle est rapportée entre audition restée normale, ou déficit stable ou déficit en aggravation ou déficit en amélioration.

La variation du seuil de l'audition tonale sera précisée pour chaque patient concerné, en dB. La toxicité auditive sera gradée selon l'échelle NCI-CTCAE.V.4.

La survie sans récurrence (PFS : Progression Free Survival) calculée comme l'intervalle de temps entre le début de traitement et la progression (quel que soit le site) ou le décès d'une autre cause. Les observations seront censurées à la date des dernières nouvelles en l'absence de progression et décès.

La Survie Globale (OS : Overall Survival) est calculée comme l'intervalle de temps entre le début de traitement et le décès quelle qu'en soit la cause. Les observations seront censurées à la date des dernières nouvelles pour les patientes vivantes aux dernières nouvelles.

4. Critères d'inclusion et de non inclusion

Les patients majeurs, avec une ou plusieurs lésions de neurinome histologiquement prouvé

ou diagnostiqué sur imagerie, toute localisation confondue (intra crânien et extra crânien), ayant subi un traitement par radiothérapie post opératoire, pré-opératoire ou exclusive, débutée entre 2007 et 2021, ont été inclus. Les patients avec multiples neurinomes (probable NF1) étaient éligibles pour l'étude.

Les patients mineurs, dont le suivi était impossible, sous tutelle ou curatelle ou ayant refusé l'inclusion, ont été exclus.

Tous les patients répondant aux critères d'éligibilité pour l'étude et non opposés à l'utilisation de leurs données ont été inclus dans l'étude.

Un total de 50 à 70 patients était attendu. Un effectif final de 72 patients a pu être analysé, dont 27 sur le Centre Oscar Lambret de Lille et 45 sur le site du CHU d'Amiens Picardie.

5. Suivi

Le schéma de suivi était à la discrétion des praticiens référents. Le plus souvent, les patients étaient revus à 3-4 mois puis à 6 mois et annuellement. Un examen par IRM précédait le plus souvent l'entretien physique. Sur chaque IRM, nous avons reporté les dimensions des lésions dans les 3 directions de l'espace.

La classification de KOOS a pu être utilisée pour les neurinomes vestibulaires (25,33).

Le recueil de données a été établi de façon rétrospective, à partir de logiciel SICOL sur le site du COL. Les données dosimétriques ont été recueillies rétrospectivement grâce au logiciel MOSAIQ et logiciel ACURAY.

6. Etude DOSIMETRIQUE

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM d'évaluation pré-thérapeutique.

Concernant le contouring lésionnel, le GTV (Gross Tumor Volum) est défini comme le volume de la lésion visible sur les images IRM en séquence T1 après injection de Gadolinium. Il correspond au volume clinique cible de l'irradiation. Des marges millimétriques attribuées à ce volume permettent de définir le PTV (Planning Target Volum).

La dosimétrie établie par l'équipe de physiciens des centres respectifs était en accord avec les contraintes de doses nécessaires à l'épargne des structures et tissus adjacents (174) .

Le traitement était délivré par machine de type CYBERKNIFE® (CK, CyberKnife® Robotic Radiosurgery System), Accuray, Inc., Sunnyvale, CA, USA. Ce système de radiochirurgie robotisée possède un bras robotisé avec 6 axes de liberté et émet un faisceau d'électrons d'énergie égale à 6 MeV.

Nous avons reporté les données dosimétriques suivantes : isodose, Dnear min, Dnear max et Dmean.

La dose équivalente biologique, BED (biological equivalent dose) est exprimée en Gray (Gy). Elle a été calculée pour chaque schéma de traitement et respectivement pour des rapports $\alpha/\beta=2$ et $\alpha/\beta=10$. Ces indices sont reportés dans la limite de l'application du modèle linéaire quadratique pour des doses supérieures à 6 Gy par fraction.

Le calcul est effectué comme suit : $D2 = D1(\alpha/\beta + d1) / (\alpha/\beta + d2)$ où D2 = dose totale équivalente, D1 = dose totale initiale, d1 = dose / fraction initiale et d2 = dose / fraction souhaitée.

L'indice d'homogénéité (IH) était établi comme suit : $IH = \text{Dose } 2\% - \text{Dose } 98\% / \text{Dose } 50\%$. L'indice de conformité (IC) était défini par la formule : $IC = TV / PTV$

7. Statistiques

Les caractéristiques initiales ont été décrites selon les règles classiques de la statistique descriptive : fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles ; médiane (extrêmes) pour les variables continues. Les données manquantes ont également été précisées.

La comparaison du contrôle local en fonction de la localisation (intracrânienne vs extracrânienne) et la dose totale de radiothérapie (36 Gy vs 21 Gy) a été effectuée par un test exact de Fischer. Les courbes de survie sans progression et de survie globale ont été estimées par la méthode de Kaplan Meier. La comparaison des courbes de survie sans progression en fonction de la localisation (intracrânienne et extra crânienne) et le schéma thérapeutique (9×4, 3×7 et autres) a été effectuée par un test du log-rank. La recherche des facteurs associés au contrôle de la maladie a été réalisée par le modèle logistique multivariable.

II. Résultats

1. Patients et caractéristiques lésionnelles

Entre janvier 2007 et avril 2020, 27 patients ont été inclus au sein du Centre Oscar Lambret, 2 ayant refusé de participer à notre étude.

Entre septembre 2016 et septembre 2021, 45 patients ont été inclus au sein du service de radiothérapie du CHU Amiens Picardie, en absence de refus de participation à notre étude.

L'âge médian au diagnostic était de 59 ans (19 – 85).

Les caractéristiques initiales des 72 patients et de leurs lésions sont présentées dans le [tableau 1](#).

Tableau 1 : caractéristiques démographiques et cliniques (N=72)

Caractéristiques	Total	
Age au diagnostic		
Médiane (Min-Max)	59,0	(19,0 - 85,0)
Sexe		
Homme	39	54,2 %
Femme	33	45,8 %
Stade de la tumeur		
1	30	41,7 %
2	1	1,4 %
3	1	1,4 %
4	4	5,6 %
Manquant	7	9,7 %
Non applicable	29	40,3 %
Plus grand diamètre		
< 15 mm	16	22,2 %
15-24 mm	29	40,3 %
> 25 mm	27	37,5 %
Diamètre moyen (mm)		
Médiane (Min-Max)	22.5	(8,0 51,0)
Localisation		
Extra crânienne	29	40,3%
Intra crânienne	43	59,7%
Nombre de localisation		
1	69	95,8%
Droite	36	
Gauche	33	
2	1	1,4%
Droite	1	
3	2	2,8%
Droite	1	
Gauche	1	
NFII		
Non	66	94,3%
Oui	4	5,7%
Manquant	2	

2. Modalités thérapeutiques

Le schéma de doses était à la discrétion du praticien référent.

La durée médiane du traitement par radiothérapie était de 30 jours (1 - 27).

- ↳ 35 (48.6%) patients ont reçus un schéma thérapeutique de 21 Gy en 3 fractions de 9 Gy.
- ↳ 17 (23.6%) patients ont reçus un schéma thérapeutique de 36 Gy en 9 fractions de 4 Gy. Les doses délivrées par fraction variaient de 4 à 13 Gy. La dose totale variait de 12 à 36 Gy.

L'isodose médiane de prescription était de 62,5 % (50 – 89).

La Dnear min médiane était de 19,2 (3,6 – 34,8), Dnear max médiane était de 38,7 (14 – 48,2) et la Dmean médiane est de 27,1 (12,3 – 42).

Le volume du GTV médian était de 2,2 cm³ (0,1 – 28,9).
Le volume du PTV médian était de 3,5 cm³ (0,1 – 56,9).

17 (23,6%) patients avaient déjà bénéficié d'une chirurgie avant radiothérapie et présentaient une récurrence.

Le suivi médian était de 49.2 mois (4,5 – 164,9), sous réserve des documents reçus et archivés.

Tableau 1: modalités thérapeutiques (N=72)

Caractéristiques	Total	
Durée de la radiothérapie (jours)		
Médiane (Min-Max)	3,0	(1,0 - 27,0)
Dose totale radiothérapie (Gy)		
12	7	9,7 %
13	1	1,4 %
14	1	1,4 %
18	1	1,4 %
21	35	48,6 %
24	2	2,8 %
25	5	6,9 %
27	1	1,4 %
32	2	2,8 %
36	17	23,6 %
Schéma thérapeutique		
9x4	17	23,6 %
3x7	35	48,6 %
Autres	20	27,8 %
Isodose		
Médiane (Min-Max)	62,5	(50,0 - 89,0)
Dnear min		

Médiane (Min-Max)	19,2	(3,6 - 34,8)
Dnear max		
Médiane (Min-Max)	38,7	(14,0 - 48,2)
D50		
Médiane (Min-Max)	27,1	(12,3 - 42,0)
GTV		
Médiane (Min-Max)	2,2	(0,1 - 28,9)
PTV		
Médiane (Min-Max)	3,5	(0,1 - 56,9)
Chirurgie avant radiothérapie		
Non	55	76,4 %
Oui	17	23,6 %
Délai entre diagnostique et radiothérapie (mois)		
Médiane (Min-Max)	5,9	(0,7- 69,2)
Délai entre diagnostic et suivi médical post traitement(mois)		
Médiane (Min-Max)	49,2	(8,0 - 164,9)

3. Toxicités

3.1. Toxicités aiguës :

Concernant l'évaluation de l'audition, qui concerne 40 des 72 patients, les résultats montrent une aggravation de celle-ci dans 17,5 % des cas (7 patients), une stabilité de l'atteinte auditive dans 75 % des cas (30 patients), une audition restée normale dans 2,5 % des cas (1 patient) et des données manquantes dans 5 % des cas (2 patients).

En utilisant l'échelle de toxicité NCI-CTCAE.V.5.(175), avec un seuil de perception déplacé en moyenne de 10,0 dB, la toxicité correspondante est de grade 0. Au total, 34 patients présentent une toxicité grade 0.

Une toxicité de grade 1 correspond à un seuil déplacé de 15 à 25 dB. 4 patients présentent une toxicité grade 1.

Une toxicité de grade 2 correspond à un seuil déplacé de plus 25 dB. Aucun patient ne présente de toxicité grade 2.

Une toxicité de grade 3 correspond à un seuil déplacé de plus 25 dB nécessitant un traitement. Aucun patient ne présente de toxicité grade 3.

Une toxicité de grade 4 correspond à une perte auditive bilatérale profonde supérieure à 80 dB, sans appareillage possible. Aucun patient ne présente de toxicité grade 4.

Concernant la déficience du nerf VII, qui concerne 42 des 72 patients, les résultats montrent une déficience dans 16,7% des cas (7 patients) avec des données manquantes dans 7,1% des cas (3 patients).

Concernant la déficience des nerfs autres, qui concerne nos 72 patients, les résultats montrent une déficience dans 43,1% des cas (31 patients) avec des données manquantes dans 9,7% des cas (7 patients).

Concernant la douleur, qui concerne nos 72 patients, 33,3% des cas (24 patients) présentent une douleur à 6 mois, avec des données manquantes dans 5,6% des cas (4 patients).

Sur ces 72 patients, 26,4% (n=19) patients affirment nécessiter une prise d'antalgique régulière à 3 mois, avec des données manquantes dans 9,7% des cas (7 patients).

Concernant les toxicités autres, qui concernent nos 72 patients, 19,4% des patients (n=14) présentent une toxicité à 6 mois, avec des données manquantes dans 26,4% des cas (19 patients).

Tableau 2: toxicité aiguë (N=72)

Caractéristiques	Total	
Audition à 3 mois (N=40)		
Normale	1	2,5 %
aggravation	7	17,5 %
stable	30	75 %
Non renseigné	2	5,0 %
Variation audition (dB)		
Médiane (Min-Max)	10,0	(4,0 - 25,0)
Déficience nerf VII à 3 mois (N=42)		
Non	32	76,2 %
Oui	7	16,7 %
Non renseigné	3	7,1 %
Déficience autre nerf à 3 mois		
Non	34	47,2 %
Oui	31	43,1 %
Non renseigné	7	9,7 %
Douleur à 3 mois		
Non	44	61,1 %
Oui	24	33,3 %
Non renseigné	4	5,6 %
Prise d'antalgique à 3 mois		
Non	46	63,9 %
Oui	19	26,4 %
Non renseigné	7	9,7 %
Autres toxicité aiguës		
Non	39	54,2 %
Oui	14	19,4 %

3.2. Toxicités tardives :

Concernant l'évaluation de l'audition, qui concerne 40 des 72 patients, les résultats montrent une aggravation de celle-ci dans 5 % des cas (2 patients), une stabilité de l'atteinte auditive dans 87,5 % des cas (35 patients), une amélioration dans 2,5 % des cas (1 patients), et des données manquantes dans 5 % des cas (2 patients).

En utilisant l'échelle de toxicité NCI-CTCAE.V.5., avec un seuil de perception déplacé en moyenne de 2,5 dB, la toxicité correspondante est de grade 0. Au total, 38 patients présentent une toxicité grade 0, avec une amélioration chez 1 patient.

Une toxicité de grade 1 correspond à un seuil déplacé de 15 à 25 dB. 1 patient présente une toxicité de grade 1.

Une toxicité de grade 2 correspond à un seuil déplacé de plus 25 dB. Aucun patient ne présente de toxicité grade 2.

Une toxicité de grade 3 correspond à un seuil déplacé de plus 25 dB nécessitant un traitement. 1 patient présente une toxicité de grade 3.

Une toxicité de grade 4 correspond à une perte auditive bilatérale profonde supérieure à 80 dB, sans appareillage possible. Aucun patient ne présente de toxicité grade 4.

Concernant la déficience du nerf VII, qui concerne 42 des 72 patients, les résultats montrent une déficience dans 21,4 % des cas (9 patients).

Concernant la déficience des nerfs autres, qui concerne nos 72 patients, les résultats montrent une déficience dans 44,4 % des cas (32 patients).

Concernant la douleur, qui concerne nos 72 patients, 34,7 % des cas (25 patients) présentent une douleur.

Sur ces 72 patients, 25,0% (n=16) des patients affirment nécessiter une prise d'antalgique régulière, avec des données manquantes dans 20,3 % des cas (13 patients).

Concernant les toxicités autres, qui concernent nos 72 patients, 27,8 % des patients (n=20) présentent une toxicité tardive, avec des données manquantes dans 6,9 % des cas (5 patients).

Tableau 3: toxicité tardive (N=72)

Caractéristiques	Total	
Audition (N=40)		
Aggravation	2	5 %
Amélioration	1	2,5 %
Stable	35	87,5 %
Non renseigné	2	5 %
Variation audit (dB)		
Médiane (Min ; Max)	2.5	(-28 ; 70,0)
Déficiences nerf VII (N=42)		
Non	33	78,6 %
Oui	9	21,4 %
Déficiences autres nerfs		
Non	40	55,6 %
Oui	32	44,4 %
Douleur		
Non	47	65,3 %
Oui	25	34,7 %
Prise d'antalgique		
Non	35	54,7 %
Oui	16	25,0 %
Non renseigné	13	20,3 %
Autres toxicités tardives		
Non	47	65,3 %
Oui	20	27,8 %
Non renseigné	5	6,9 %

4. Contrôle local

4.1. Sur l'ensemble de la population d'étude :

En utilisant les critères RANO qui concernent l'imagerie, sur le dernier suivi, les résultats montrent une réponse stable dans 68,8 % des cas (44 patients), une réponse partielle dans 15,6 % des cas (10 patients), une progression dans 15,6 % des cas (10 patients), avec des données manquantes pour 8 patients.

Les données à 1 an montrent 77,8 % (49 patients) de réponse stable contre 4,8 % (3 patients) de réponse partielle et 17,5 % (11 patients) de progression.

Les données à 3 et 5 ans comportent respectivement 67,4 % (31 patients) et 63,6 % (14 patients) de réponse stable.

Une étude récente ayant validé le diamètre maximal comme méthode d'évaluation dans le NA, nous avons appliqué ces résultats à l'ensemble des lésions de notre étude (176). Ces tendances sont globalement conservées en mesurant le contrôle local selon l'évolution du plus grand diamètre.

A noter, seuls les critères RANO à l'imagerie ont été pris en compte dans l'évaluation du contrôle local.

Tableau 4: contrôle local (N=72)

Contrôle local	2 dimensions		Plus grand diamètre	
Sur le dernier suivi				
Réponse partielle	10	15,6 %	1	1,6 %
Réponse stable	44	68,8 %	56	90,3 %
Progression	10	15,6 %	5	8,1 %
<i>Manquant</i>	8		10	
A 1 an				
Réponse partielle	3	4,8 %	2	2,9 %
Réponse stable	49	77,8 %	65	94,2 %
Progression	11	17,5 %	2	2,9 %
<i>Manquant</i>	9		3	
A 3 ans				
Réponse partielle	8	17,4 %	1	2,0 %
Réponse stable	31	67,4 %	45	90,0 %
Progression	7	15,2 %	4	8,0 %
<i>Manquant</i>	26		22	
A 5 ans				
Réponse partielle	4	18,2 %	1	4,3 %
Réponse stable	14	63,6 %	20	87,0 %
Progression	4	18,2 %	2	8,7 %
<i>Manquant</i>	50		49	

4.2. Uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 36 Gy :

En utilisant les critères RANO, sur le dernier suivi, les résultats montrent une réponse stable dans 85,7% des cas (12 patients), une réponse partielle dans 7,1% des cas (1 patient), une progression dans 7,1% des cas (1 patient), avec des données manquantes pour 3 patients.

En prenant uniquement en compte l'évolution du plus grand diamètre sur le dernier suivi, on trouve 82,4% (14 patients) de réponse stable, 5,9% (1 patient) de progression, aucun patient en réponse partielle, avec des données manquantes dans 11,8% des cas (2 patients).

Les données à 1 an retrouvent une réponse stable dans 92,9% des cas (13 patients).

Les données à 3 ans retrouvent une réponse stable dans 91,7% des cas (11 patients).

Les données à 5 ans retrouvent une réponse stable dans 80% des cas (8 patients), une réponse partielle dans 10% des cas (1 patient), une progression dans 10% des cas (1 patient), avec des données manquantes pour 7 patients.

Tableau 5: contrôle local uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 36 Gy (N=17)

Contrôle local	2 dimensions		Plus grand diamètre	
Sur le dernier suivi				
Réponse partielle	1	7,1 %	0	0,0 %
Réponse stable	12	85,7 %	12	100 %
Progression	1	7,1 %	0	0,0 %
<i>Manquant</i>	3		5	
A 1 an				
Réponse partielle	0	0,0 %	0	0,0 %
Réponse stable	13	92,9 %	15	100 %
Progression	1	7,1 %	0	0,0 %
<i>Manquant</i>	3		2	
A 3 ans				
Réponse partielle	0	0,0 %	0	0,0 %
Réponse stable	11	91,7 %	13	100 %
Progression	1	8,3 %	0	0,0 %
<i>Manquant</i>	5		4	
A 5 ans				
Réponse partielle	1	10,0 %	1	9,1 %
Réponse stable	8	80,0 %	10	90,9 %
Progression	1	10,0 %	0	0,0 %
<i>Manquant</i>	7		6	

4.3. Uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 21 Gy :

En utilisant les critères RANO, sur le dernier suivi, les résultats montrent une réponse stable dans 64,5% des cas (20 patients), une réponse partielle dans 12,9% des cas (4 patients), une progression dans 22,6% des cas (7 patients), avec des données manquantes pour 4 patients.

En prenant uniquement en compte l'évolution du plus grand diamètre sur le dernier suivi, on trouve 88,2% (30 patients) de réponse stable, 8,8% (3 patients) de progression, 2,9% (1 patient) de réponse partielle, avec des données manquantes pour 1 patient.

Les données à 1, 3 et 5 ans comportent respectivement 67,7% (21 patients), 65,2% (15 patients), et 75 % (3 patients) de réponse stable.

Tableau 6: contrôle local uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 21 Gy (N=35)

Contrôle local	2 dimensions		Plus grand diamètre	
Sur le dernier suivi				
Réponse partielle	4	1,9 %	1	2,9
Réponse stable	20	64,5 %	30	88,2
Progression	7	22,6 %	3	8,8
<i>Manquant</i>	4		1	
A 1 an				
Réponse partielle	2	6,5 %	1	2,9 %
Réponse stable	21	67,7 %	34	97,1 %
Progression	8	25,8 %	0	0,0 %
<i>Manquant</i>	4		0	
A 3 ans				
Réponse partielle	4	17,4 %	1	3,8 %
Réponse stable	15	65,2 %	23	88,5 %
Progression	4	17,4 %	2	7,7 %
<i>Manquant</i>	12		9	
A 5 ans				
Réponse partielle	0	0,0 %	0	0,0 %
Réponse stable	3	75,0 %	4	100 %
Progression	1	25,0 %	0	0,0 %
<i>Manquant</i>	31		31	

4.4. Comparaison du contrôle local en fonction de la dose :

Les résultats montrent qu'aucune différence statistiquement significative du contrôle de la maladie entre les patients qui ont reçu une dose totale de radiothérapie de 21 Gy et 36 Gy n'est mise en évidence (p=0,46).

Tableau 7: comparaison du contrôle local en fonction de la dose

Contrôle local	Dose total RT				p value
	21 Gy		36 Gy		
2 dimensions					0,46
Réponse partielle	4	12,9 %	1	7,1 %	
Réponse stable	20	64,5 %	12	85,7 %	
Progression	7	22,6 %	1	7,1 %	
Total	31	100,0 %	14	100,0 %	
Plus grand diamètre					0,67
Réponse partielle	1	2,9 %	0	0,0 %	
Réponse stable	30	88,2 %	12	100,0 %	
Progression	3	8,8 %	0	0,0 %	

Total	34	100,0 %	12	100,0 %
-------	----	---------	----	---------

4.5. Uniquement chez les patients ayant une localisation intracrânienne :

En utilisant les critères RANO, sur le dernier suivi, les résultats montrent une réponse stable dans 68,4% des cas (26 patients), une réponse partielle dans 18,4% des cas (7 patients), une progression dans 13,2% des cas (5 patients), avec des données manquantes pour 5 patients.

En prenant uniquement en compte l'évolution du plus grand diamètre sur le dernier suivi, on trouve 94,9% (37 patients) de réponse stable, partielle et 5,1% de cas (2 patients) de progression, avec des données manquantes chez 4 patients.

Les données à 1, 3 et 5 ans comportent respectivement 81,1% (30 patients), 63% (17 patients), et 50% (4 patients) de réponse stable.

Tableau 8: contrôle local uniquement chez les patients ayant une localisation intracrânienne (N=43)

Contrôle local	2 dimensions		Plus grand diamètre	
Sur le dernier suivi				
Réponse partielle	7	18,4 %	0	0,0 %
Réponse stable	26	68,4%	37	94,9%
Progression	5	13,2%	2	5,1%
<i>Manquant</i>	5		4	
A 1 an				
Réponse partielle	1	2,7%	0	0,0%
Réponse stable	30	81,1%	40	97,6%
Progression	6	16,2%	1	2,4%
<i>Manquant</i>	6		2	
A 3 ans				
Réponse partielle	5	18,5%	0	0,0%
Réponse stable	17	63,0%	28	93,3%
Progression	5	18,5%	2	6,7%
<i>Manquant</i>	16		13	
A 5 ans				
Réponse partielle	2	25,0%	12,5	12,5%
Réponse stable	4	50,0%	87,5	87,5%
Progression	2	25,0%	0	0,0%
<i>Manquant</i>	35		35	

4.6. Uniquement chez les patients ayant une localisation extracrânienne :

En utilisant les critères RANO, sur le dernier suivi, les résultats montrent une réponse stable dans 69,2% des cas (18 patients), une réponse partielle dans 11,5% des cas (3 patients), une progression dans 19,2% des cas (5 patients), avec des données manquantes pour 3 patients. En prenant uniquement en compte l'évolution du plus grand diamètre sur le

dernier suivi, on trouve 82,6% (19 patients) de réponse stable, 4,3% (1 patient) de réponse partielle, 13% (3 patients) de progression, avec des données manquantes pour 6 patients.

Les données à 1, 3 et 5 ans comportent respectivement 73,1% (19 patients), 73,7% (14 patients), et 71,4% (10 patients) de réponse stable.

Tableau 9: contrôle local uniquement chez les patients ayant une localisation extracrânienne (N=29)

Contrôle local	2 dimensions		Plus grand diamètre	
Sur le dernier suivi				
Réponse partielle	3	11,5 %	1	4,3 %
Réponse stable	18	69,2 %	19	82,6 %
Progression	5	19,2 %	3	13,0 %
<i>Manquant</i>	3		6	
A 1 an				
Réponse partielle	2	7,7 %	2	7,1 %
Réponse stable	19	73,1 %	25	89,3 %
Progression	5	19,2 %	1	3,6 %
<i>Manquant</i>	3		1	
A 3 ans				
Réponse partielle	3	15,8 %	1	5,0 %
Réponse stable	14	73,7 %	17	85,0 %
Progression	2	10,5 %	2	10,0 %
<i>Manquant</i>	10		9	
A 5 ans				
Réponse partielle	2	14,3 %	0	0,0 %
Réponse stable	10	71,4 %	13	86,7 %
Progression	2	14,3 %	2	13,3 %
<i>Manquant</i>	15		14	

4.7. Comparaison du contrôle local en fonction de la localisation

Quelle que soit la méthode utilisée pour évaluer le contrôle de la maladie, on ne retrouve aucune différence statistiquement significative du contrôle de la maladie entre les patients qui ont une localisation extra crânienne et intracrânienne de la maladie. (p=0,67).

Tableau 10: comparaison du contrôle locale en fonction de la localisation (N=72)

Contrôle local	Localisation				p value
	Extracrânienne		Intracrânienne		
2 dimensions					0,67
Réponse partielle	3	11,5 %	7	18,4 %	
Réponse stable	18	69,2 %	26	68,4 %	
Progression	5	19,2 %	5	13,2 %	
Total	26	100,0 %	38	100,0 %	
Plus grand diamètre					0,22
Réponse partielle	1	4,3 %	0	0,0 %	

Réponse stable	19	82,6 %	37	94,9 %
Progression	3	13,0 %	2	5,1 %
Total	23	100,0 %	39	100,0 %

4.8. Facteurs associés au contrôle local :

A noter que 3 patients ont bénéficié d'une chirurgie de rattrapage, dans un délai respectif de 12, 9, et 12 mois, en raison d'une progression de la taille tumorale avec un impact clinique et fonctionnel.

Parmi les caractéristiques retenues pour évaluer les facteurs associés au contrôle de la maladie, seule la chirurgie avant RT est mise en évidence comme significativement associée au contrôle local de la maladie ($p=0,013$). Il apparaît selon ces résultats que la chirurgie ne favorise pas un contrôle local de la maladie. En effet, selon les résultats, la probabilité de contrôle de la maladie est significativement plus faible chez les patients opérés comparativement aux patients qui n'ont pas été opérés (OR=0,10 IC95 % : 0,02 - 0,62). Toutefois, avec un effectif faible de patients qui participent à l'analyse multivariée (64 patients), les valeurs des odds ratio (OR) sont très imprécises comme le démontre les larges intervalles de confiance observés dans le modèle. Par ailleurs, le fait que les patients opérés présentaient déjà une phase avancée de la maladie peut expliquer qu'on observe beaucoup moins de contrôle de la maladie parmi ces derniers comparativement aux patients non opérés. Par conséquent, la chirurgie serait plutôt un facteur de confusion de l'état de la maladie du patient.

Tableau 11: facteurs associés au contrôle locale (N=64)

Caractéristiques	OR ajusté	IC95 % OR ajusté	Valeur p ajusté
Taille tumorales			0,23
< 15 mm	1		
15-24 mm	2,0	0,32 -12,5	
> 25 mm	9,2	0,71 – 120,5	
Schémas de doses			0,64
Autres	2,2	0,14 -34,7	
3x7	0,9	0,1 – 11,7	
9x4	1		
Localisation			0,49
Intracrânienne	1,7	0,4 – 8,2	
Extracrânienne	1		
Chirurgie avant RT			0,013
Oui	0,1	0,02 -0,62	
Non	1		

5. Survie sans progression :

La courbe ci-dessous décrit la survie sans progression des 72 patients de l'étude. On note que la probabilité de survie sans progression des patients à 1 an est de 92,8 % (IC 95 % : 83,6 % - 96,9 et 80 % (IC 95 % : 67,1 % - 88,2 %) à 3 ans. Le test de log rank ne met en

évidence aucune différence statistiquement significative de survie sans progression entre la localisation extra crânienne et intracrânienne de la maladie ($p=0,99$), ainsi qu'entre les schémas thérapeutiques 9×4 Gy, 3×7 Gy et autres ($p=0,84$).

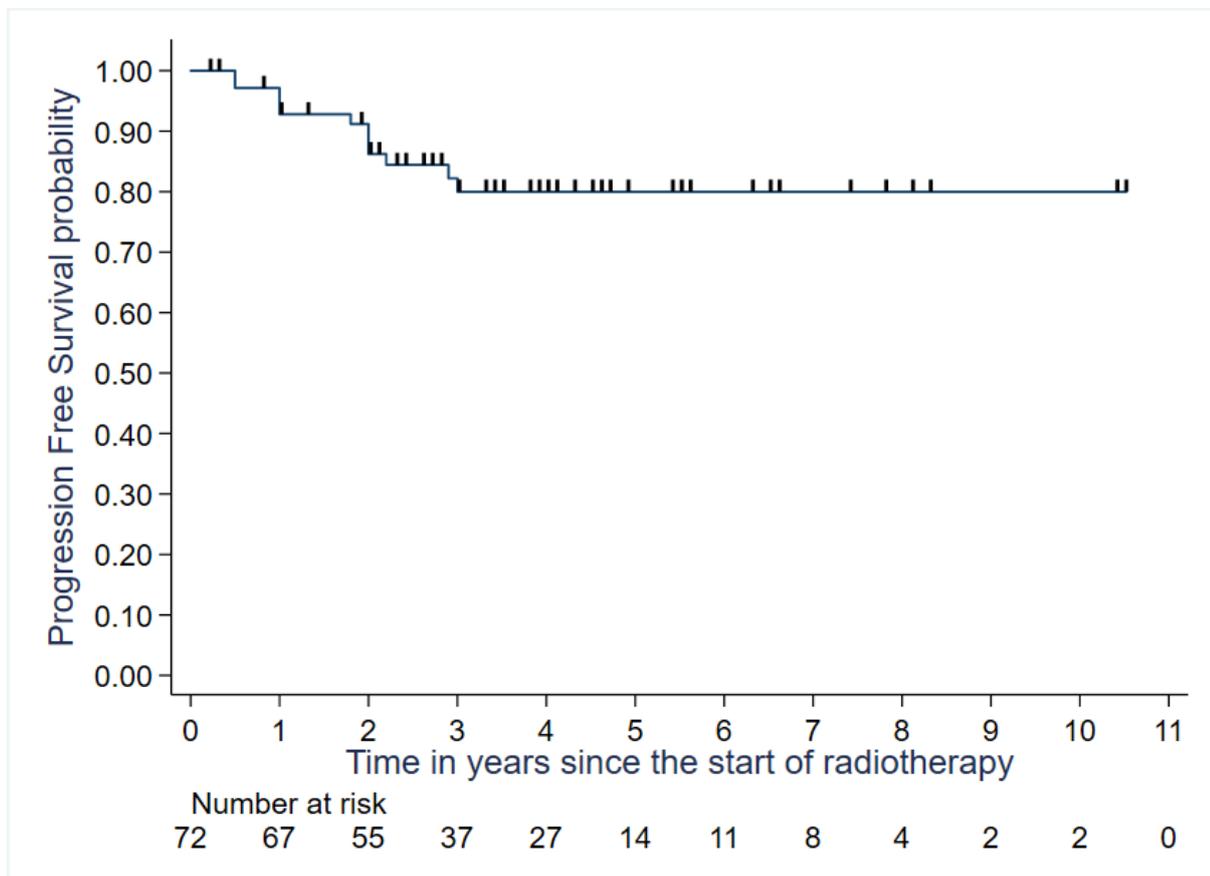


Figure 1: survie sans progression

Période	Probabilité de survie sans progression	Intervalle de confiance à 95 %	
1 an	92,8 %	83,6 %	96,9 %
3 ans	80,0 %	67,1 %	88,2 %

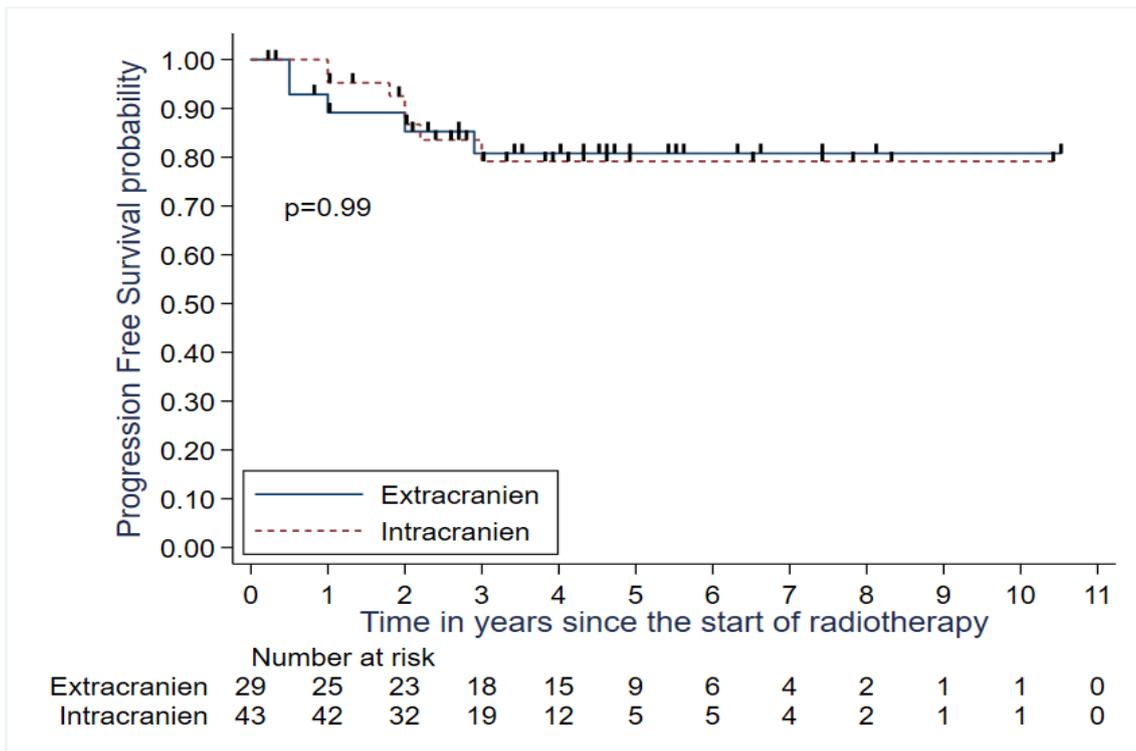


Figure 2: survie sans progression en fonction de la localisation

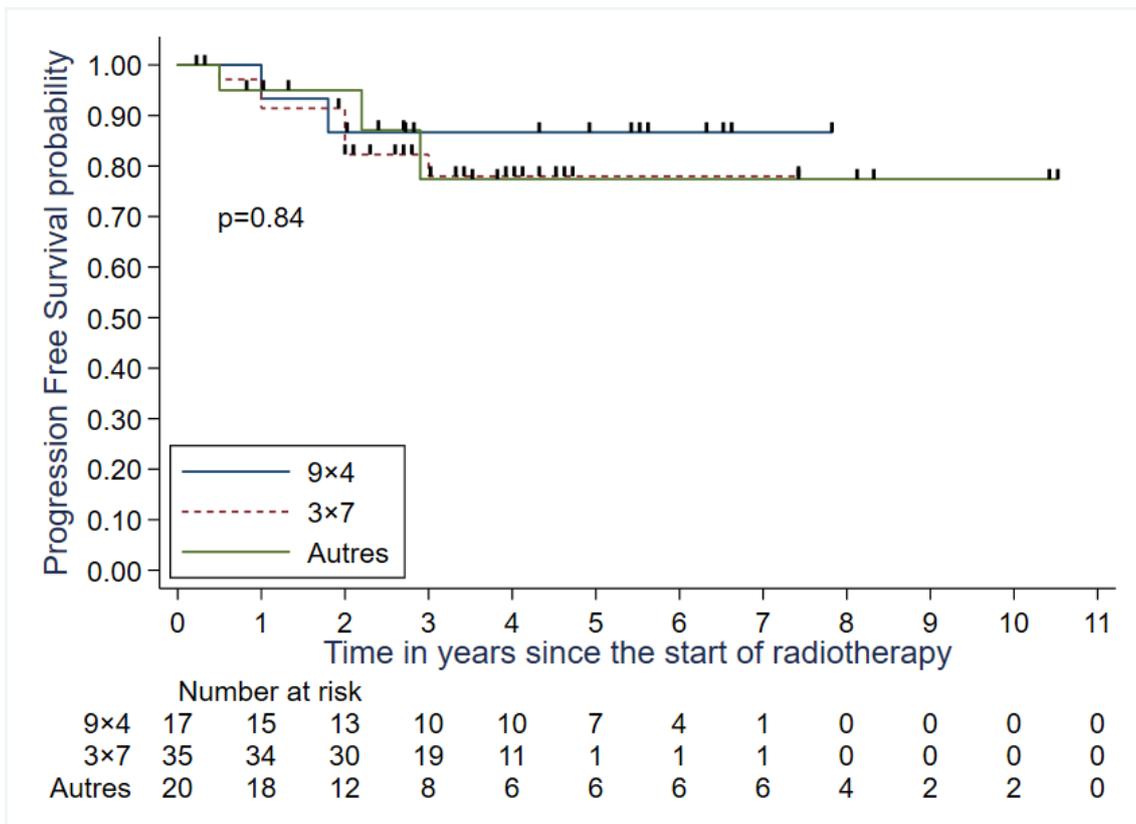


Figure 3: survie sans progression en fonction du schéma thérapeutique

5.1. Uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 36 Gy :

La courbe ci-dessous décrit la survie sans progression uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 36 Gy.

La probabilité de survie sans progression des patients à 1 an et 3 ans est respectivement de 93,3% (IC 95 % : 61,2 % - 99,0 %) et 86,7 % (IC 95 % : 56,4 % - 96,5 %).

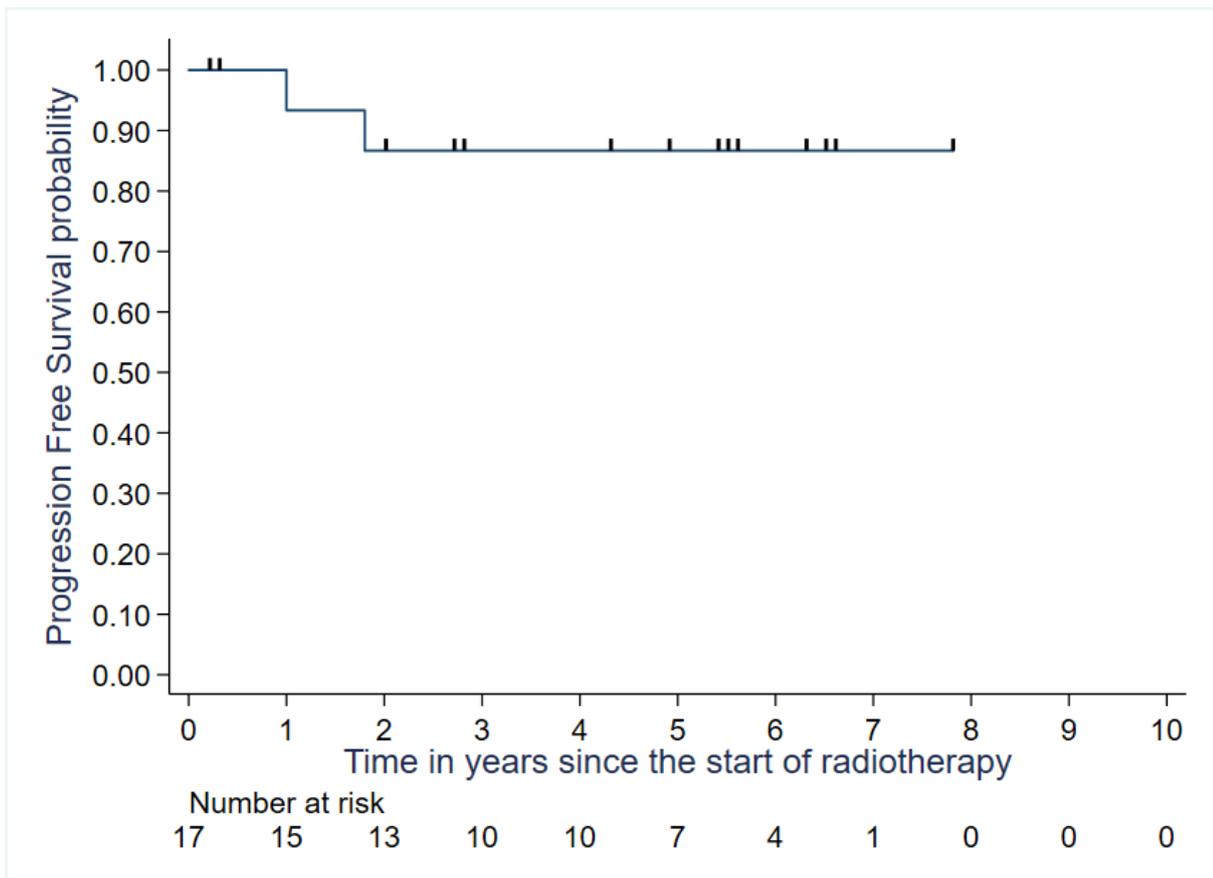


Figure 4: survie sans progression uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 36 Gy

Période	Probabilité de survie sans progression	Intervalle de confiance à 95 %	
1 an	93,3 %	61,2 %	99,0 %
3 ans	86,7 %	56,4 %	96,5 %

5.2. Uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 21 Gy :

La courbe ci-dessous décrit la survie sans progression uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 21 Gy.

La probabilité de survie sans progression des patients à 1 an et 3 ans est respectivement de 91,4 % (IC 95% : 75,7 % - 97,2 %) et 77,9 % (IC 95 % : 58,7 % - 89,0 %).

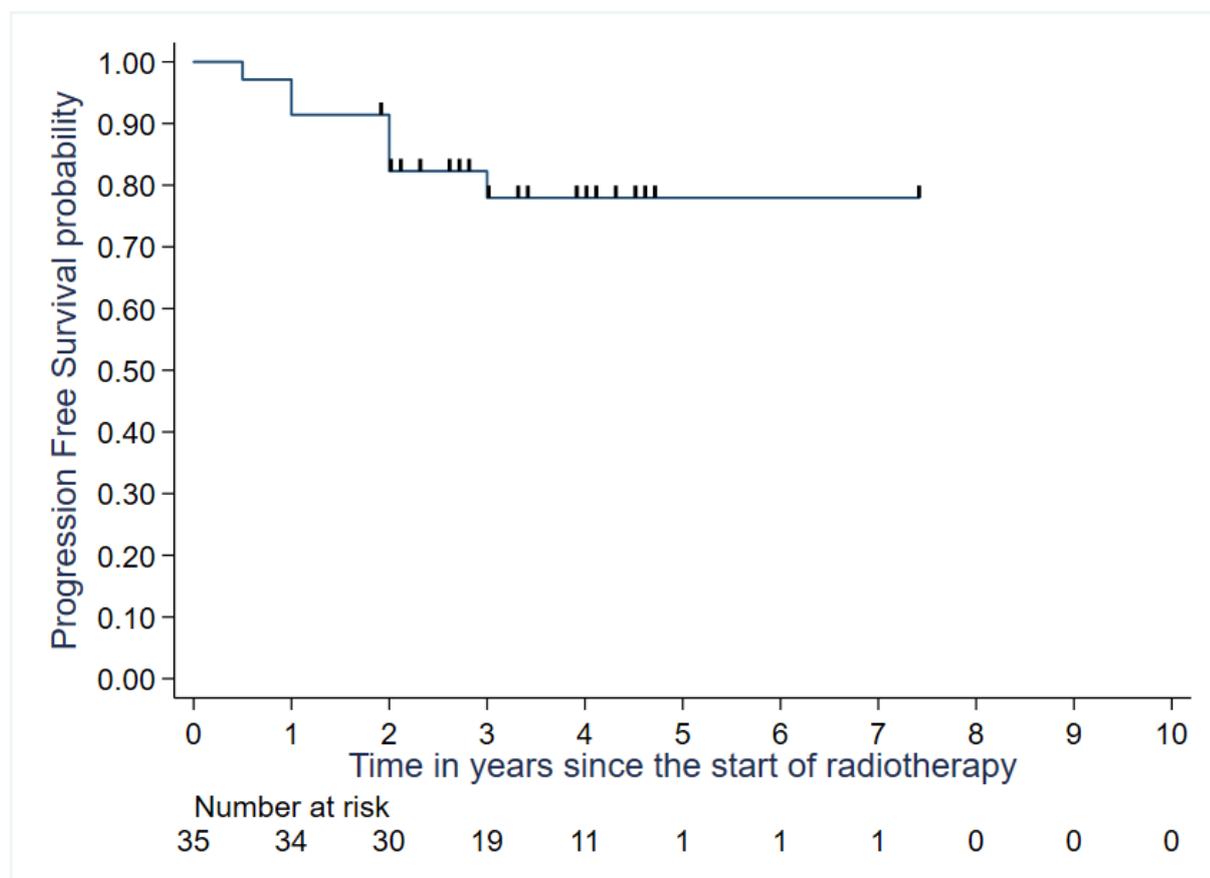


Figure 5: survie sans progression uniquement chez les patients ayant reçu une dose totale de 21 Gy

Période	Probabilité de survie sans progression	Intervalle de confiance à 95 %	
1 an	91,4 %	75,7 %	97,2 %
3 ans	77,9 %	58,7 %	89,0 %

5.3. Uniquement chez les patients ayant une localisation intracrânienne :

La courbe ci-dessous décrit la survie sans progression uniquement chez les patients ayant une localisation intracrânienne

La probabilité de survie sans progression des patients à 1 an et 3 ans est respectivement de 95,2 % (IC 95% : 82,3 % - 98,8 %) et 79,1 % (IC 95 % : 60,3 % - 89,7 %).

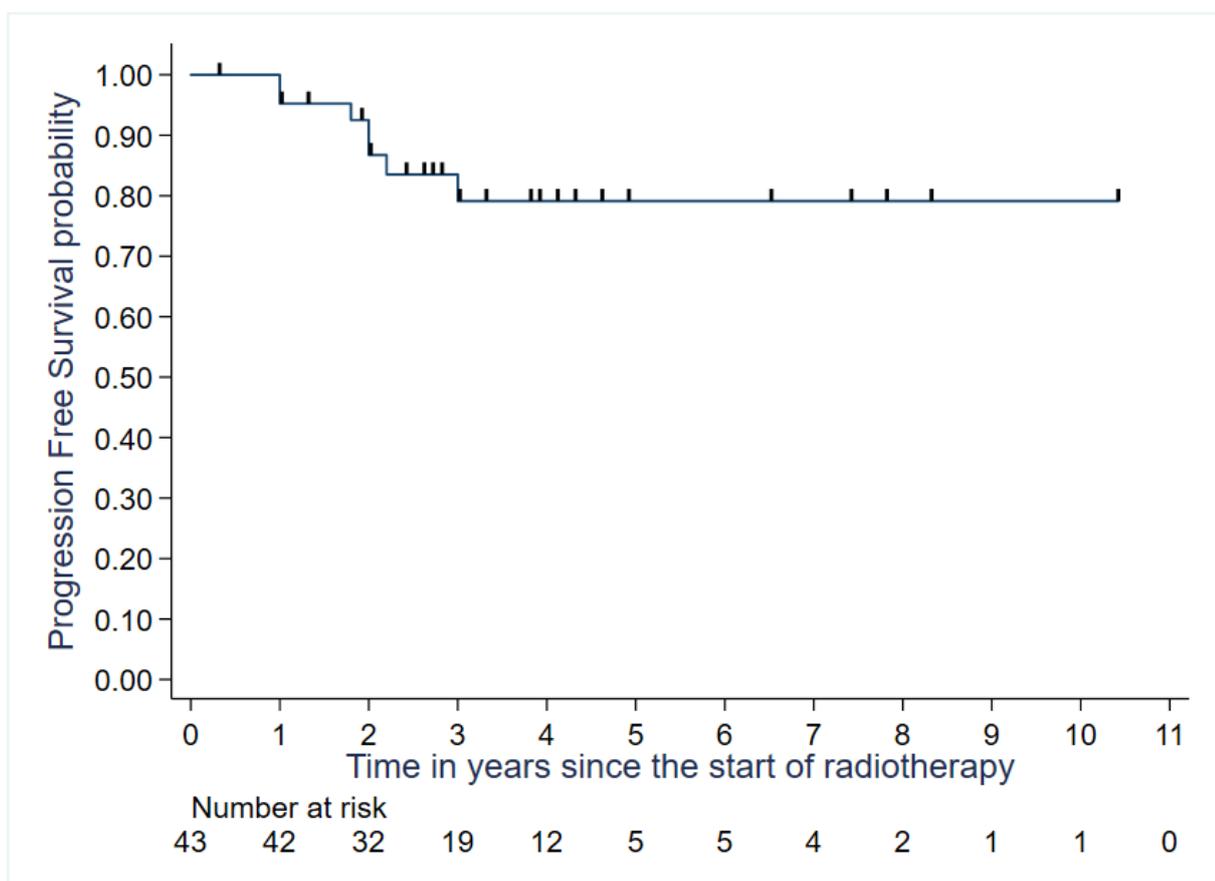


Figure 6: survie sans progression uniquement chez les patients ayant une localisation intracrânienne

Période	Probabilité de survie sans progression	Intervalle de confiance à 95%
1 an	95.2%	82.3%-98.8%
3 ans	79.1%	60.3%-89.7%

5.4. Uniquement chez les patients ayant une localisation extracrânienne :

La courbe ci-dessous décrit la survie sans progression uniquement chez les patients ayant une localisation extracrânienne.

La probabilité de survie sans progression des patients à 1 an et 3 ans est respectivement de 89,1 % (IC 95 % : 70,0 % - 96,4 %) et 80,8 % (IC 95 % : 59,6 % - 91,6 %).

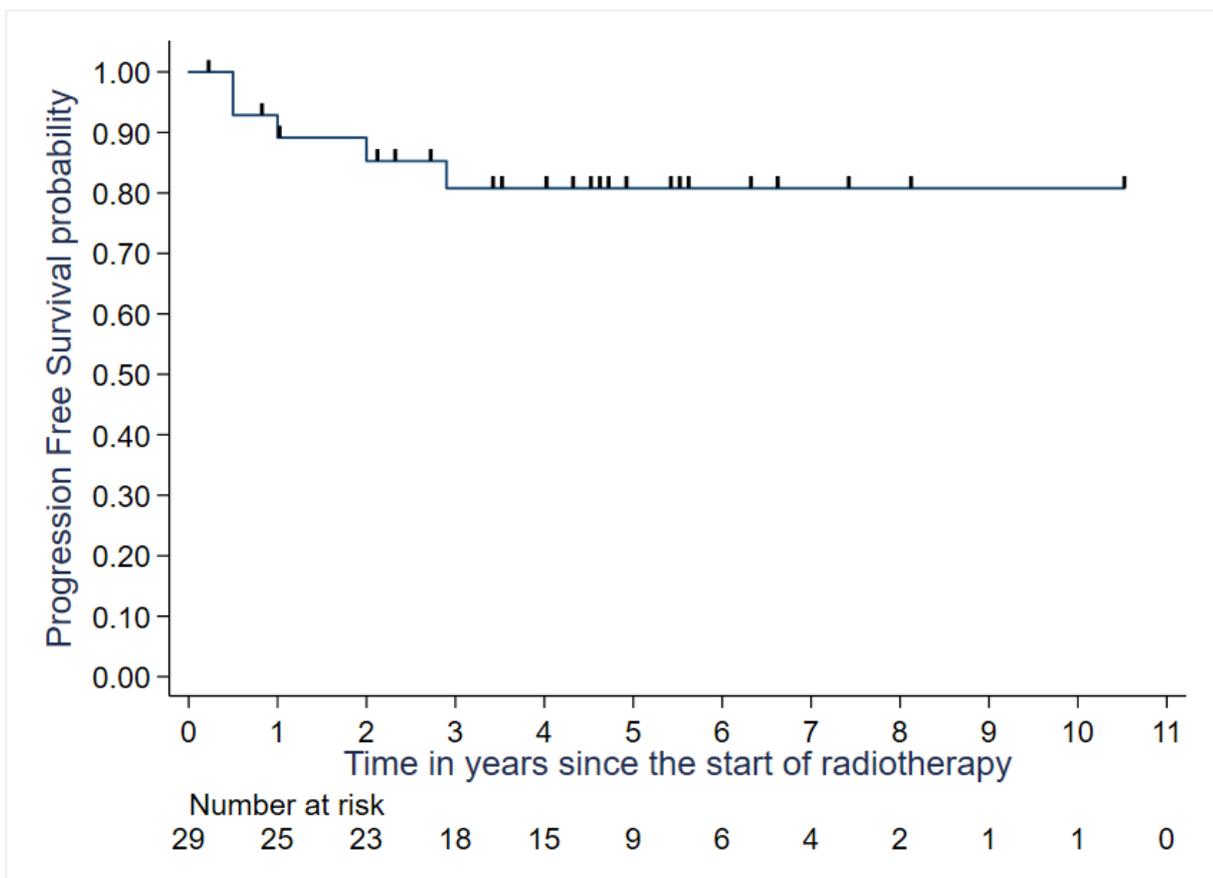


Figure 7: survie sans progression uniquement chez les patients ayant une localisation extracrânienne

Période	Probabilité de survie sans progression	Intervalle de confiance à 95 %
1 an	89,1 %	70,0 % - 96,4 %
3 ans	80,8 %	59,6 % - 91,6 %

6. Survie globale :

La courbe ci-dessous décrit la survie globale des 72 patients de l'étude. On note que 2 patients qui présentaient une localisation intracrânienne de la maladie sont décédés.

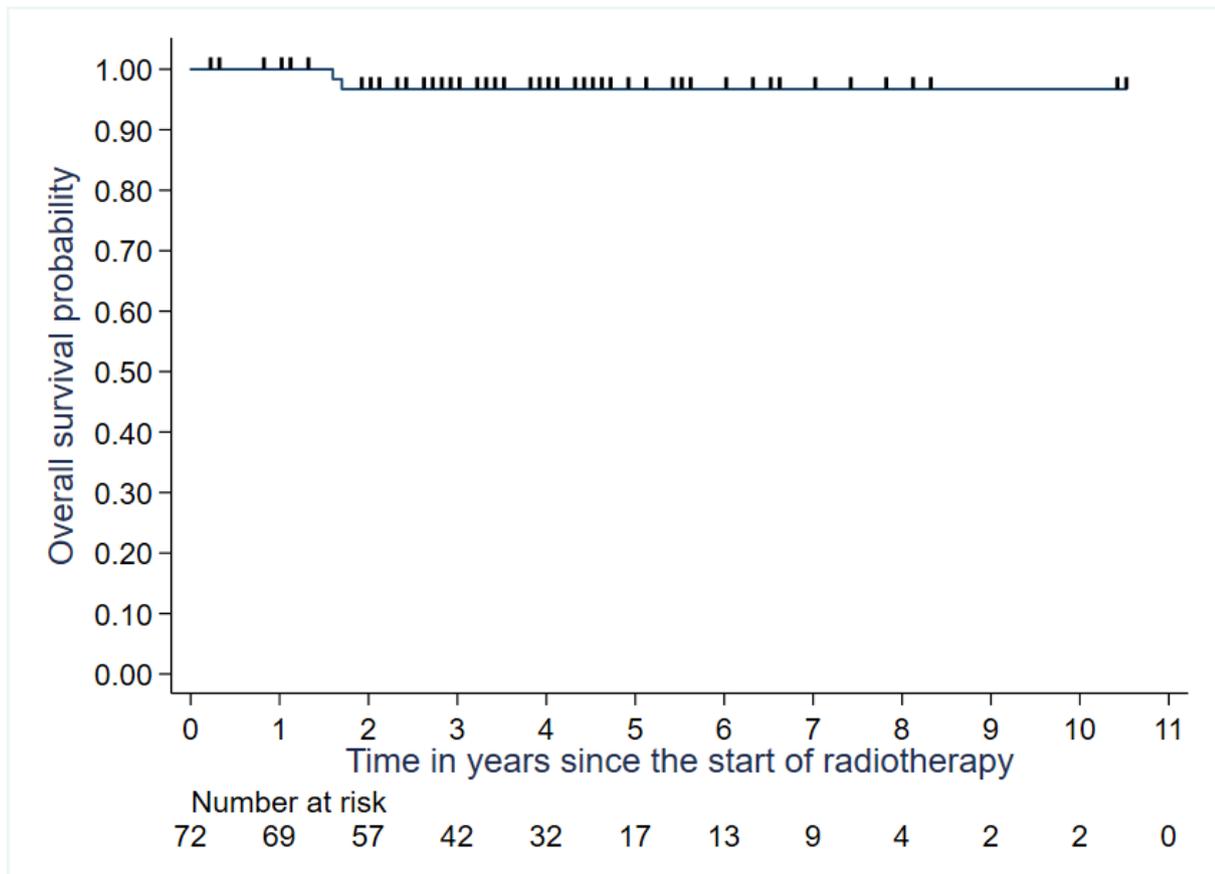


Figure 8: survie globale

7. Nécrose :

Sur l'ensemble de la population, les résultats montrent 62,5 % de cas (45 patients) de nécrose.

En prenant uniquement en compte les patients ayant reçu 36 Gy dose totale uniquement, on trouve 64,7 % (11 patients) de nécrose.

En prenant uniquement en compte les patients ayant reçu 21 Gy dose totale uniquement, on trouve 54,3 % (19 patients) de nécrose.

En prenant uniquement en compte les localisations intracrâniennes uniquement, on trouve 74,4 % (32 patients) de nécrose.

En prenant uniquement les localisations extracrâniennes uniquement, on trouve 44,8 % (13 patients) de nécrose.

Tableau 123 : nécrose (N=72)

Nécrose	Total	
	n	%
Sur l'ensemble de la population		
Non	27	37,5 %
Oui	45	62,5 %
Total	72	100,0 %
Dose totale RT= 36 Gy uniquement		
Non	6	35,3 %
Oui	11	64,7 %
Total	17	100,0 %
Dose totale RT= 21 Gy uniquement		
Non	16	45,7 %
Oui	19	54,3 %
Total	35	100,0 %
Localisation intracrânienne uniquement		
Non	11	25,6 %
Oui	32	74,4 %
Total	43	100,0 %
Localisation extracrânienne uniquement		
Non	16	55,2 %
Oui	13	44,8 %
Total	29	100,0 %

III. Discussion :

Historiquement, le traitement chirurgical exclusif des neurinomes est le gold standard thérapeutique pour cette pathologie, dans les localisations intra comme extra crâniennes. Malgré les progrès en matière de morbi-mortalité péri opératoire (12,26,70), les complications liées au geste microchirurgical ne sont pas négligeables et les résultats fonctionnels de préservation neurologiques restent partiellement satisfaisants, d'autant plus si le volume lésionnel initial est important (12,74,75,79,80,81).

TOXICITE AUDITIVE :

En comparaison avec les données de la littérature, malgré une importante hétérogénéité, les taux de préservations de l'audition après radiothérapie stéréotaxiques restent supérieurs à ceux de la chirurgie (55,53,82), et à ceux de la radiochirurgie en condition stéréotaxique (83).

Notre étude confirme ces résultats avec un taux de préservation de la fonction auditive qui atteint 90 % au long cours. 1 patient présente une toxicité de grade 3, 1 patient présente une toxicité de grade 1, et 38 patients présentent une toxicité de grade 0 (suivi médian de 49.2 mois, n=40 patients). En moyenne, le seuil de perception est déplacé de 2,5 dB, ce qui correspond à une toxicité de grade 0. Les résultats sont donc à la stabilité. L'amélioration des symptômes reste difficile à obtenir, avec seulement un patient sur les 40 qui présente une amélioration objective de l'audition. En comparaison, la littérature retrouve des taux de préservation audition entre 77 et 95 % pour les NA traités sur Cyberknife.

Comme attendu, la toxicité auditive à 3 mois est globalement plus importante qu'au long cours. 4 patients présentent une toxicité de grade 1, 34 patients présentent une toxicité de grade 0, 5 % des données (2 patients) sont manquantes. Au total, la préservation de la fonction auditive reste supérieure à 80%. En moyenne, le seuil de perception est déplacé de 10,0 dB (vs 2,5 dB au long court), ce qui correspond à une toxicité de grade 0.

En comparaison avec la microchirurgie du NA, la probabilité de préservation de l'audition chez les patients ayant une audition normale est comprise entre 50 et 75 % en post opératoire immédiat, et de même après 2 et 5 ans. Elle est seulement comprise entre 25 et 50 % après 10 ans de suivi (113). Après un traitement par radiochirurgie, le taux de préservation de l'audition varie de 41 à 79 % (177).

TOXICITE NERF FACIAL

En comparaison avec les données de la littérature, les taux de préservations de la fonction du nerf facial après radiothérapie stéréotaxiques restent inférieurs à ceux de la radiochirurgie en condition stéréotaxique.

Notre étude confirme ces résultats avec un taux de préservation du nerf facial qui atteint 78,6% au long cours. 9 patients présentent une déficience au dernier suivi. Parmi eux, 3 patients présentent une toxicité de grade 2 et 6 patients présentent une toxicité de grade 1 selon l'échelle NCI-CTCAE.V.5 (suivi médian de 49,2 mois, n=42 patients). L'amélioration des symptômes reste difficile à obtenir, avec seulement 3 patients sur les 42 qui présentent une amélioration des symptômes à l'interrogatoire.

Comme attendu, les toxicités en regard du nerf facial à 3 mois sont légèrement plus importantes qu'au long court, avec un taux de préservation de 76,2% (n=32 patients). 4 patients présentent une toxicité de grade 1, 3 patients présentent une toxicité de grade 2, 7,1% des données (3 patients) sont manquantes.

En comparaison, la littérature retrouve 2,5 % de paralysie faciale grade 2 après radiothérapie stéréotaxique sur accélérateur conventionnel, et entre 0 et 7 % pour les NA traités sur Cyberknife. Avec la microchirurgie du NA, la probabilité de paralysie faciale est comprise entre 3 et 46 % selon les études. Après un traitement par radiochirurgie, le taux de paralysie faciale varie de 0 à 5 %.

Aucune toxicité aiguë ou tardive de grade 3 ou plus n'a été rapporté. Aucune tumeur secondaire associée à la radiochirurgie ni aucun changement atypique ou malin n'ont été notés, dans la limite du suivi.

TOXICITE NERF AUTRE

Concernant la déficience des nerfs, en lien avec la localisation anatomique des neurinomes, les résultats sont plutôt décevants. 43,1 % des patients (n=31) montrent une déficience en aigüe contre 44,4 % des cas (32 patients) au long cours. Ces résultats concernent en grande partie les localisations extra crâniennes.

DOULEUR

Concernant la douleur, les résultats aussi sont décevants. 33,3 % des patients (n=24) présentent une douleur en aigüe contre 34,7 % (25 patients) au long court, dont 25,0 % (n=16) qui affirment nécessiter une prise d'antalgique régulière.

CONTROLE LOCAL (LC)

Dans la littérature, les taux de contrôle local restent excellents, supérieurs à 90% toute technique confondue. Après FSRT sur Cyberknife, ils peuvent varier de 83 à 100% selon les études. Notre suivi a retrouvé un taux de contrôle local de 84,4% au dernier suivi selon les critères RANO radiologiques (suivi médian de 49.2 mois). Ce taux, plus faible que celui

obtenu lors de plusieurs études récentes, pourrait s'expliquer par la population étudiée, souvent traitée en seconde intention (23,6 % des patients traités post chirurgie de résection).

Il faut aussi prendre en considération le risque fréquent de pseudoprogession, en particulier dans les 24 premiers mois de suivi post thérapeutique. La pseudo progression (PP) concerne 6 à 25 % des cas des neurinomes intracrâniens irradiés. Avec des méthodes de mesures plus récentes et plus sensibles, on retrouve même une hypertrophie transitoire chez plus de 50% des patients traités par SRS ou SRT(178). Ces modifications de volume sont rarement le reflet d'un échec thérapeutique. Et encore plus rarement synonyme de traitement de rattrapage. Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre la pseudo progression et la détérioration clinique. Les modifications volumétriques apparues après 24 mois restent cependant suspectes d'un échec (179). Avec un suivi médian de 83 mois, une étude très récente met en évidence un premier pic de pseudo progression entre 6 et 12 mois mais aussi de façon plus tardive, à 3 – 4 ans (180).

Après radiochirurgie, le phénomène de PP est bien plus documenté dans la littérature. Son incidence varie de 3 à 74% (181,182). Cela s'explique par la variabilité des définitions et méthodes de mesures plus ou moins précises utilisées. La PP est probablement dû à l'œdème péri tumoral. De nombreux auteurs ont tenté d'en explorer la chronologie. Celle-ci varie fortement. En majorité, la PP apparaît durant la première année de suivi et régresse dans les 2 ans post thérapeutique (183). Mais la régression peut survenir bien plus tard (184). En conclusion, l'IRM à 2 ans est décisif pour confirmer la progression. Certains auteurs proposent même de ne pas réaliser de mesures avant 2 ans. Et d'effectuer une comparaison à 5 ans post traitement pour différencier la progression transitoire de la progression avérée. Cela afin d'éviter une prise en charge thérapeutique inutile voire morbide (185). Enfin, en cas de symptomatologie clinique, la prise en charge précoce doit être discutée.

Dans notre étude, le diamètre initial des lésions varie de 8,0 à 51,0 mm, avec une moyenne se situant à 22,5 mm. D'après les principes de radiobiologie établis (186), la taille tumorale initiale n'est pas corrélée à la réduction de son volume après SRT, tout comme l'âge, le sexe ou les traitements antérieurs (187).

Tous ces résultats sont à modérer en raison des faibles effectifs analysés. Le contrôle local reste comparable quelque soit la localisation, intra ou extra crânienne ($p=0,67$), et quel que soit le schéma de dose étudié ($p=0,46$).

Hormis la chirurgie, aucun facteur associé au contrôle local n'a été retrouvé parmi la taille tumorale, les schémas de doses, et la localisation intra ou extra cérébrale. La chirurgie avant RT semble être significativement associée au contrôle local de la maladie ($p=0,013$). En vue de l'effectif faible de patients et des valeurs imprécises des OR et IC (OR=0,10 IC 95 % : 0,02 - 0,62), la chirurgie serait plutôt un facteur de confusion de l'état de la maladie du patient.

SURVIE GLOBALE

2 patients traités dans le cadre d'un NA sont décédés au cours du suivi. Dans un premier cas, le décès est survenu 22 mois après l'irradiation. Il est vraisemblablement lié à une complication de la pathologie hématologique pour lequel la patiente était traitée, un lymphome B diffus à grandes cellules. Dans le second cas, le décès est survenu 20 mois après l'irradiation. Le patient était âgé de 74 ans et porteur de nombreuses comorbidités, dont un DNID, une HTA, une vasculopathie non étiquetée, et une maladie d'Alzheimer. Il est décédé 8 jours après son entrée en maison de repos, des suites d'une pneumopathie infectieuse.

NÉCROSE

Les résultats montrent une majorité de lésions nécrotiques, avec 62,5% de cas (45 patients) de nécrose. Après irradiation stéréotaxique intracrânienne, le risque de radionécrose est de 15 - 20% à 1 an et 35 - 40% à 2 ans (188). Ce risque est probablement sous-évalué.

Les données concernant la nécrose radio induite des neurinomes sont peu nombreuses, surtout après irradiation sur Cyberknife. Les données après radiochirurgie sont plus abondantes. Après SRS, l'étude d'Hasegawa retrouve 33% de radionécrose (14 patients sur n=42) (189).

COMPARAISON DES TRAITEMENTS

SRS versus chirurgie :

Cinq études prospectives non randomisées ont démontré que la SRS est supérieure à la microchirurgie pour des NA de taille inférieure à 3 cm en termes de toxicité auditive et faciale (106,112,190–192). Pour la comparaison concernant les troubles de l'équilibre, les preuves sont encore insuffisantes (193). Concernant le contrôle tumoral et la qualité de vie, évaluée par une échelle spécifique de qualité de vie liée à la santé (HRQOL), il n'y a pas de différence significativement prouvée entre SRS, observation et microchirurgie, sur un suivi moyen de 7,7 ans (194).

En conclusion, il s'agit de rester prudent car aucune de ces études ne permet de comparaison avec un niveau de preuves suffisant (118).

Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (HSRT) versus RT conventionnelle sur accélérateur linéaire (FSRT linac) :

Les résultats concernant l'audition fonctionnelle ont été étudiés par Fong et al. Il en ressort aucune différence significative chez les patients jeunes, et un meilleur taux de préservation de l'audition après RTSF chez les patients de plus de 55 ans. Toutefois, il convient de rester prudent en raison du caractère rétrospectif de cette étude notamment (195).

Radiothérapie stéréotaxique fractionnée (FSRT) versus radiochirurgie stéréotaxique (SRS) :

En absence d'études prospectives randomisées comparant les techniques de SRS et de FSRT (LINAC ou Cyberknife), une méta analyse de 2021 et six études non randomisées ont retrouvé des taux de préservation de l'audition et de contrôle local comparables, supérieurs à 95 %. Les résultats concernant l'audition sembleraient même légèrement supérieurs dans le groupe SRT selon les études. Le taux de préservation du nerf facial et du nerf trijumeau semble moins satisfaisant avec la FSRT qu'avec la SRS. Cette dernière diminuerait plus significativement les taux d'acouphènes (120).

Henzel a mis en évidence une réduction du volume tumoral plus importante après SRT qu'après SRS : 40,7 % pour la SRT versus 15,1 % pour la SRS, $p = 0,01$ (187). Ces résultats sont d'autant plus confirmés pour des NA de grande taille ($> 3,5$ cc) traités par le schéma 25 Gy en 5 fractions versus SRS, $p = 0,02$ (197).

Une différence franchement significative concernant les résultats fonctionnels est cependant difficile à mettre en évidence en raison de l'hétérogénéité des groupes comparés.

Pour Collen et al., les résultats concernant les tumeurs de petit et moyen volumes seraient comparables avec les deux techniques, mais le risque de complications plus important avec la SRS pour des tumeurs de grande taille (124,123).

CONCLUSION :

Une récente revue de littérature a conclu à la place de l'irradiation en conditions stéréotaxiques en première intention dans les NA de petite et moyenne taille et en cas de récurrence, dans le cadre d'un traitement exclusif ou d'une association thérapeutique (177).

Pour les neurinomes intracrâniens de stade I, aucun consensus sur la décision de traiter ou de surveiller l'évolution n'est établi. Une étude prospective multicentrique, comparant un traitement par radiochirurgie versus une abstention thérapeutique avec surveillance, est aujourd'hui nécessaire.

Pour les neurinomes de stade II, III et IV la décision de traiter est claire, mais la technique favorisée (radiothérapie stéréotaxique, radiochirurgie stéréotaxique ou chirurgie

conventionnelle) dépend de plusieurs facteurs liés aux patients, à l'accessibilité aux différentes techniques et à la variabilité des pratiques.

De façon consensuelle, concernant le traitement des neurinomes par irradiation en conditions stéréotaxique :

- la radiochirurgie stéréotaxique peut être proposée pour les neurinomes de stade II et III ainsi que pour les petites tumeurs intra-canaliaires, de préférence lorsque l'audition est préservée et la croissance démontrée
- la radiothérapie stéréotaxique intracrânienne fractionnée peut être proposée aux tumeurs de stade IV évolutives (199).

Pour les neurinomes extracrâniens, la décision repose aussi sur les données cliniques initiales : volume de la tumeur, âge du patient et retentissement fonctionnel (68,97-101).

Dans tous les cas, la décision de traiter ou non doit être prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en présence des spécialistes impliqués (ORL, neurochirurgien, radiothérapeute, neuroradiologue, neurologue etc.).

Notre étude comporte de nombreuses limites. Les principales étant son caractère rétrospectif, et la durée de suivi limitée. Le taux de données manquantes n'est pas négligeable. L'hétérogénéité des schémas thérapeutiques peut aussi constituer un biais dans notre analyse.

Dans la littérature, il existe encore peu de données sur les toxicités à très long terme des techniques d'irradiation. Un suivi régulier et au long cours des patients traités est nécessaire afin de confirmer le risque faible de toxicité, ainsi que le risque non négligeable de cancers secondaires (84). Par ailleurs, il est important que le contrôle IRM soit standardisé et qu'il comporte systématiquement une analyse volumétrique précise. Compte tenu du faible niveau de preuves des études, du caractère rétrospectif de la majorité des études publiées, il est nécessaire de réaliser une étude prospective multicentrique avec un protocole clair qui définit, les critères d'inclusion des patients, les critères de jugement de l'efficacité, de la sécurité et des coûts, ainsi que les outils spécifiques d'évaluation de l'efficacité. D'autre part, afin de comparer les résultats de futures études de façon plus consensuelle, les futurs rapports de traitement par SRS ou FSRT doivent comprendre certaines données dosimétriques spécifiques, ainsi que des paramètres de contrôle tumoral et de toxicité bien déterminés.

IV. Conflits d'intérêt

Aucun.

V. Résumé

AUTEURE : Nom : BEAUDELLOT – LE LOC

Prénom : Caroline

Date de soutenance : 13 juin 2022

**Titre de la thèse : NEURINOMES INTRA ET EXTRA CRANIENS TRAITÉS PAR
IRRADIATION STÉRÉOTAXIQUE FRACTIONNÉE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE
MULTICENTRIQUE NATIONALE**

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE

DES + FST/option : ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE

Mots-clés : Radiothérapie, CyberKnife®, Neurinome, Intracrânien, Extracrânien

Résumé :

Contexte : Les neurinomes, intra comme extra crâniens, sont des pathologies bénignes et rares dont l'évolution locale menace parfois le pronostic fonctionnel. La radiothérapie stéréotaxique (SRT) est une alternative à la résection chirurgicale.

Matériel et méthodes : A partir de données rétrospectives obtenues sur 2 CCLC, nous avons évalué le contrôle local, à l'aide des données IRM, la survie sans progression, la survie globale, plusieurs facteurs pronostics, ainsi que les toxicités aiguës et tardives après SRT par CyberKnife®. 74 patients ont été traités et 72 ont été inclus sur les 2 centres entre 2007 et 2021. 17 patients ont été traités par chirurgie avant radiothérapie. Les schémas de traitement étaient principalement de 36 Gy en 9 fractions de 4 Gy (17 patients, 23.6%) et 21 Gy en 3 fractions de 7 Gy (35 patients, 48.6%). Le suivi médian était de 49.2 mois.

Résultats : Le contrôle local est de 84.8% et 81.8% à 3 et 5 ans respectivement, avec 10 (15.6%) lésions qui ont progressé, 44 (68.8%) stables, et 10 (15.6%) en réponse partielle au dernier suivi. La survie sans progression à 1 an était de 92.8%. Tous ces résultats sont à modérer en raison des faibles effectifs analysés. Le contrôle local reste comparable quelle que

soit la localisation, intra ou extra crânienne ($p=0.67$), et quel que soit le schéma de dose étudié ($p=0.46$). Hormis la chirurgie, aucun facteur associé au contrôle local n'a été retrouvé parmi la taille tumorale, les schémas de doses, et la localisation intra ou extra cérébrale. La chirurgie avant RT semble être significativement associée au contrôle local de la maladie ($p=0.013$). Mais cette dernière semble plus être un facteur de confusion de l'état de la maladie du patient. Concernant la tolérance des traitements, aucun patient n'a présenté d'apparition d'hypoacousie à distance du traitement, 2 patients (5.0 %) ont vu leur surdité s'aggraver, 1 (2.5%) s'améliorer et 35 (87.5 %) stables au dernier suivi d'après les données d'audiométrie pré et post traitement. Aucun patient n'a présenté d'apparition de déficit neurologique. 9 (21.4%) patients présentaient un déficit du nerf VII à distance contre 7 (16.7%) patients à 3 mois. La plupart du temps, les douleurs liées à la lésion ont régressé.

Conclusion : La SRT est un traitement efficace et peu toxique, aussi bien pour les localisations intra qu'extra crâniennes, et sur de larges volumes d'irradiation. Des études supplémentaires, avec un suivi à plus long terme et de larges cohortes, sont encore nécessaires pour définir la SRT comme stratégie principale.

Aucune tumeur secondaire associée à la radiochirurgie ni aucun changement atypique ou malin n'ont été notés, dans la limite du suivi.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Christophe VINCENT
Monsieur le Docteur David PASQUIER**

Directrice de thèse : Madame le Docteur Raphaëlle MOUTTET-AUDOUARD

VI. Bibliographie

1. fichier_produit_3787.pdf [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3787.pdf
2. Ahn MS, Jackler RK, Lustig LR. The early history of the neurofibromatosis. Evolution of the concept of neurofibromatosis type 2. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* nov 1996;122(11):1240-9.
3. SCHWANNOMES VESTIBULAIRES OU NEURINOMES DE L'ACOUSTIQUE. :49.
4. Darrouzet V, Martel J, Enée V, Bébéar JP, Guérin J. Vestibular schwannoma surgery outcomes: our multidisciplinary experience in 400 cases over 17 years. *The Laryngoscope.* avr 2004;114(4):681-8.
5. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 13 déc 1951;102(4):316-9.
6. Neurinome rachidien [Internet]. Centre du Rachis de la Sauvegarde. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.rachis-sauvegarde.fr/les-pathologies/neurinome-rachidien/>
7. Banczerowski P, Lipóth L, Vajda J, Veres R. Surgery of ventral intradural midline cervical spinal pathologies via anterior cervical approach: our experience. *Ideggyogyaszati Szle.* 20 mars 2003;56(3-4):115-8.
8. tumeurs_nerfs_peripheriques.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: https://neuro-dev.unilim.fr/IMG/pdf/tumeurs_nerfs_peripheriques.pdf
9. Ironside JW. Pathology of tumours of the nervous system. (5th ed.). D. S. Russell and L. J. Rubinstein. Edward Arnold, London, 1989. No. of pages: 1012. Price: £110.00. ISBN: 07131 4549 8. *J Pathol.* 1989;158(4):359-359.
10. Pathology of tumours of the nervous system. (5th ed.). D. S. Russell and L. J. Rubinstein. Edward Arnold, London, 1989. No. of pages: 1012. Price: £110.00. ISBN: 07131 4549 8 - Ironside - 1989 - The Journal of Pathology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.1711580413>
11. Benmansour N, Elfadl Y, Bennani A, Maaroufi M, Chbani L, Amarti A, et al. Schwannome cervical du nerf vague: Stratégies diagnostique et thérapeutique. *Pan Afr Med J [Internet].* 26 févr 2013 [cité 30 avr 2020];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3641930/>
12. Archives européennes d'oto-rhino-laryngologie | Télécharger [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://ur.booksc.eu/journal/7012>
13. Malignancy in a vestibular schwannoma. Report of a case with central neurofibromatosis, treated by both stereotactic radiosurgery and surgical excision, with a review of the literature: *British Journal of Neurosurgery: Vol 16, No 3 [Internet].* [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02688690220148888>
14. NESTOR JJ, KOROL HW, NUTIK SL, SMITH R. The Incidence of Acoustic Neuromas. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1 juin 1988;114(6):680-680.

15. Magnan J, Barbieri M, Mora R, Murphy S, Meller R, Bruzzo M, et al. Retrosigmoid Approach for Small and Medium-sized Acoustic Neuromas. *Otol Neurotol*. mars 2002;23(2):141-5.
16. Harcourt J, Thomsen J, Tos M. Translabyrinthine vestibular schwannoma surgery: postoperative tinnitus and cochlear nerve integrity. *Auris Nasus Larynx*. 1 janv 1997;24(1):21-6.
17. Sterkers JM, Desgeorges M, Sterkers O, Grob R. [Acoustic neurinoma of the elderly. *Rev Laryngol - Otol - Rhinol*. 1 janv 1989;110(1):55-7.
18. Samii M, Matthies C. Management of 1000 Vestibular Schwannomas (Acoustic Neuromas): Surgical Management and Results with an Emphasis on Complications and How to Avoid Them. *Neurosurgery*. 1 janv 1997;40(1):11-23.
19. Carlson ML, Marston AP, Glasgow AE, Habermann EB, Sweeney AD, Link MJ, et al. Racial differences in vestibular schwannoma. *The Laryngoscope*. sept 2016;126(9):2128-33.
20. Hakuba A, Hashi K, Fujitani K, Ikuno H, Nakamura T, Inoue Y. Jugular foramen neurinomas. *Surg Neurol*. 1 févr 1979;11(2):83-94.
21. Névrome facial intracrânien et intratemporal - Alan F. Lipkin, Newton J. Coker, Herman A. Jenkins, Bobby R. Alford, 1987 [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/019459988709600113>
22. Nakazawa M, Ishikawa K, Monoh K, Okamoto Y, Togawa K. Huge facial nerve neuroma: a case report. *Auris Nasus Larynx*. 1993;20(4):309-15.
23. Neurinome du Nerf Facial Intra-temporal: A Propos d'Une Observation - ScienceDirect [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S038581461280112X>
24. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Auvinen A, Christensen HC, Feychting M, Johansen C, et al. Medical history, cigarette smoking and risk of acoustic neuroma: an international case-control study. *Int J Cancer*. 1 janv 2007;120(1):103-10.
25. Agnihotri S, Jalali S, Wilson MR, Danesh A, Li M, Klironomos G, et al. The genomic landscape of schwannoma. *Nat Genet*. nov 2016;48(11):1339-48.
26. Mansouri S, Suppiah S, Mamatjan Y, Paganini I, Liu JC, Karimi S, et al. Epigenomic, genomic, and transcriptomic landscape of schwannomatosis. *Acta Neuropathol (Berl)*. janv 2021;141(1):101-16.
27. Evans DGR, Baser ME, O'Reilly B, Rowe J, Gleeson M, Saeed S, et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg*. févr 2005;19(1):5-12.
28. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Druker H, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 juin 2017;23(12):e54-61.
29. Evans DGR, Birch JM, Ramsden RT, Sharif S, Baser ME. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet*. avr 2006;43(4):289-94.

30. Koos W, Day J, Matula C, Levy D. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. undefined [Internet]. 1998 [cité 19 avr 2021]; Disponible sur: /paper/Neurotopographic-considerations-in-the-treatment-of-Koos-Day/2590b304cfadcc314fe6af4645fa4762028ac6e5
31. Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *J Neurosurg.* mars 1998;88(3):506-12.
32. The widened retrolabyrinthine approach: a new concept in acoustic neuroma surgery in: *Journal of Neurosurgery Volume 86 Issue 5 (1997)* [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/86/5/article-p812.xml>
33. Syndrome vestibulaire [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/syndrome-myogene-myopathique-12>
34. LA CHIRURGIE DU NEURINOME DE L'ACOUSTIQUE - Site du CHU de PoitiersSite du CHU de Poitiers [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-poitiers.fr/pole-neurosciences-neurochirurgie-definitions-le-neurinome-de-lacoustique/>
35. Mura J, Cuevas JL, Rojas-Zalazar D, Riquelme F, Luna F, Sario H, et al. Schwannomas vestibulares: experiencia en el tratamiento quirúrgico de 67 casos en 10 años. *Neurocirugía.* 1 nov 2015;26(6):261-7.
36. Chirurgie du neurinome acoustique dans : *Journal of Neurosurgery Volume 71 Issue 6 (1989)* [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/71/6/article-p799.xml>
37. Fares G, Aïdan P, Bouccara D, Soubrane P, Rey A, Sterkers O. [Sudden deafness disclosing acoustic neuroma. Apropos of 16 cases. *Rev Laryngol - Otol - Rhinol.* 1 janv 1996;117(3):167-70.
38. Kanzaki J, Tos M, Sanna M, Moffat DA, Monsell EM, Berliner KI. New and modified reporting systems from the consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol.* juill 2003;24(4):642-8; discussion 648-649.
39. Kentala E, Pyykkö I. Clinical picture of vestibular schwannoma. *Auris Nasus Larynx.* 1 janv 2001;28(1):15-22.
40. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, Lobo K, Pitts LH, Cheung SW, et al. The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. *J Neurosurg.* janv 2010;112(1):163-7.
41. Rosenberg SI, Silverstein H, Gordon MA, Flanzer JM, Willcox TO, Silverstein J. Une comparaison des taux de croissance des neurinomes acoustiques: patients non chirurgicaux vs résection sous-totale. *Otolaryngol Neck Surg.* 1 sept 1993;109(3):482-7.
42. Johnson EW. Auditory Test Results in 500 Cases of Acoustic Neuroma. *Arch Otolaryngol.* 1 mars 1977;103(3):152-8.

43. Paldor I, Chen AS, Kaye AH. Growth rate of vestibular schwannoma. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* oct 2016;32:1-8.
44. Consensus_audiometrie_2016.pdf [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/Consensus_audiometrie_2016.pdf
45. Kretz AL. Utilisation conjointe de l'audiométrie automatique de BEKESY et des CPAR dans la détermination des caractéristiques de l'acouphène [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2014 [cité 29 août 2021]. p. 131. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-02109658>
46. Sughrue ME, Kane AJ, Kaur R, Barry JJ, Rutkowski MJ, Pitts LH, et al. A prospective study of hearing preservation in untreated vestibular schwannomas: Clinical article. *J Neurosurg.* 1 févr 2011;114(2):381-5.
47. Benoit Godey XM Laurent Beust, Gilles Brassier, Julien Bourdinière. Sensitivity of Auditory Brainstem Response in Acoustic Neuroma Screening. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1 janv 1998;118(4):501-4.
48. The Sensitivity of Auditory Brainstem Response Testing for the Diagnosis of Acoustic Neuromas | Neurology | JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery | JAMA Network [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/article-abstract/482136>
49. Guyot JP, Häusler R, Reverdin A, Berney J, Montandon PB. Diagnosis of cerebellopontine angle tumors. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec.* 1992;54(3):139-43.
50. Neurinome de l'acoustique – ORL Chirurgie [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.orl-chirurgie.fr/oreilles/neurinome/>
51. Stipkovits EM, Van Dijk JE, Graamans K. Electronystagmographic changes in patients with unilateral vestibular schwannomas in relation to tumor progression and central compensation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1 avr 1999;256(4):173-6.
52. Zülch KJ. *Brain Tumors: Their Biology and Pathology.* Springer-Verlag; 2013. 319 p.
53. these135-16.pdf [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2016/these135-16.pdf>
54. Annesley-Williams DJ, Laitt RD, Jenkins JP, Ramsden RT, Gillespie JE. Magnetic resonance imaging in the investigation of sensorineural hearing loss: is contrast enhancement still necessary? *J Laryngol Otol.* janv 2001;115(1):14-21.
55. Soulié D, Verdalle P, Derosier C, Cordoliani YS, Poncet JL, Cosnard G. [High resolution T2 weighted MRI sequence and diagnosis of neurinoma of the VIII]. *Ann Oto-Laryngol Chir Cervico Faciale Bull Soc Oto-Laryngol Hopitaux Paris.* 1995;112(8):381-6.
56. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 avr 2010;28(11):1963-72.
57. Examen systématique du Congrès des chirurgiens neurologiques et lignes directrices fondées sur des données probantes sur le rôle de l'imagerie dans le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de

schwannome vestibulaire - PubMed [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29309686/>

58. Suivi à dix ans de la croissance tumorale et de l'audition chez des patients observés avec un schwannome vestibulaire intracanaliculaire - PubMed [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27571523/>

59. Salemis NS, Karameris A, Gourgiotis S, Stavrinou P, Nazos K, Vlastarakos P, et al. Large intraparotid facial nerve schwannoma: case report and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. juill 2008;37(7):679-81.

60. Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC. Neuroimaging of acoustic nerve sheath tumors after stereotaxic radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. déc 1991;12(6):1165-75.

61. Martínez R, Vaquero J, Areitio E, Bravo G. Meningiomas of the posterior fossa. *Surg Neurol*. 1 mars 1983;19(3):237-43.

62. Méningiomes à angle ponto-cérébelleux dans : *Journal of Neurosurgery* Volume 60 Issue 3 (1984) [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/60/3/article-p500.xml>

63. Les tumeurs de l'angle ponto-cerebelleux. :19.

64. Emel E, Abdallah A, Sofuoglu OE, Ofluoglu AE, Gunes M, Guler B, et al. Long-term Surgical Outcomes of Spinal Schwannomas: Retrospective Analysis of 49 Consecutive Cases. *Turk Neurosurg*. 2017;27(2):217-25.

65. Li X, Xu G, Su R, Lv J, Lai X, Yu X. Intramedullary schwannoma of the upper cervical spinal cord: a case study of identification in pathologic autopsy. *Forensic Sci Res*. 2017;2(1):46-9.

66. Ferguson KM, Hayes M, Jeffcoate SL. A standardised multicentre procedure for plasma gonadotrophin radioimmunoassay. *Ann Clin Biochem*. 1 sept 1982;19(Pt 5):358-61.

67. Masson E. Compression médullaire lente [Internet]. EM-Consulte. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/221764/compression-medullaire-lente>

68. El Aoufir O, EL Hassani MR, Jidane M, Fikri M. Tumeur du nerf sciatique: neurinome ou neurofibrome? L'IRM peut-elle faire la différence? *Pan Afr Med J*. 23 juill 2019;33:242.

69. Afathi M, Peltier E, Adetchessi T, Graillon T, Dufour H, Fuentes S. Minimally invasive transmuscular approach for the treatment of benign intradural extramedullary spinal cord tumours: Technical note and results. *Neurochirurgie*. oct 2015;61(5):333-8.

70. Cervoni L, Celli P, Scarpinati M, Cantore G. Neurinomas of the cauda equina clinical analysis of 40 surgical cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994;127(3-4):199-202.

71. Cook AM, Lau TN, Tomlinson MJ, Vaidya M, Wakeley CJ, Goddard P. Magnetic resonance imaging of the whole spine in suspected malignant spinal cord compression: impact on management. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 1998;10(1):39-43.

72. Sala F, Bricolo A, Faccioli F, Lanteri P, Gerosa M. Surgery for intramedullary spinal cord tumors: the role of intraoperative (neurophysiological) monitoring. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* nov 2007;16 Suppl 2:S130-139.
73. Rutherford SA, King AT. Vestibular schwannoma management: What is the « best » option? *Br J Neurosurg.* août 2005;19(4):309-16.
74. Germano IM, Sheehan J, Parish J, Atkins T, Asher A, Hadjipanayis CG, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Radiosurgery and Radiation Therapy in the Management of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery.* 1 févr 2018;82(2):E49-51.
75. Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation? *Neurosurg Focus.* sept 2012;33(3):E8.
76. Tran Ba Huy P, Kania R, Legac MS. [Vestibular schwannoma (acoustic neurinoma). Natural history and quality of life]. *Bull Acad Natl Med.* déc 2008;192(9):1725-37; discussion 1738-1740.
77. [texte_court_tome_iii_radiotherapie_schwannomes_vestibulaires.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/texte_court_tome_iii_radiotherapie_schwannomes_vestibulaires.pdf) [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/texte_court_tome_iii_radiotherapie_schwannomes_vestibulaires.pdf
78. Paldor I, Chen AS, Kaye AH. Growth rate of vestibular schwannoma. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* oct 2016;32:1-8.
79. Netgen. Schwannomes vestibulaires spontanément involutifs [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-621/Schwannomes-vestibulaires-spontanement-involutifs>
80. Stangerup SE, Tos M, Thomsen J, Caye-Thomasen P. Hearing outcomes of vestibular schwannoma patients managed with « wait and scan »: predictive value of hearing level at diagnosis. *J Laryngol Otol.* mai 2010;124(5):490-4.
81. Tveiten OV, Carlson ML, Goplen F, Vassbotn F, Link MJ, Lund-Johansen M. Long-term Auditory Symptoms in Patients With Sporadic Vestibular Schwannoma: An International Cross-Sectional Study. *Neurosurgery.* août 2015;77(2):218-27; discussion 227.
82. Link MJ, Driscoll CLW, Foote RL, Pollock BE. Radiation therapy and radiosurgery for vestibular schwannomas: indications, techniques, and results. *Otolaryngol Clin North Am.* avr 2012;45(2):353-66, viii-ix.
83. Vivas EX, Carlson ML, Neff BA, Shepard NT, McCracken DJ, Sweeney AD, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Intraoperative Cranial Nerve Monitoring in Vestibular Schwannoma Surgery. *Neurosurgery.* 1 févr 2018;82(2):E44-6.
84. House JW, Waluch V, Jackler RK. Magnetic resonance imaging in acoustic neuroma diagnosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* févr 1986;95(1 Pt 1):16-20.
85. Sterkers JM. [Life-threatening complications and severe neurologic sequelae in surgery of acoustic neurinoma]. *Ann Oto-Laryngol Chir Cervico Faciale Bull Soc Oto-Laryngol Hopitaux Paris.* 1989;106(4):245-50.

86. Delannes M, Latorzeff I, Chand ME, Huchet A, Dupin C, Colin P. Radiothérapie des tumeurs intracrâniennes bénignes. *Cancer/Radiothérapie*. 1 sept 2016;20:S88-95.
87. Chopra R, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2007;68(3):845-51.
88. Noël G, Bauer N, Clavier JB, Guihard S, Lim O, Jastaniah Z. [Stereotactic radiotherapy of intracranial benign tumors]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. sept 2012;16(5-6):410-7.
89. Wallner KE, Sheline GE, Pitts LH, Wara WM, Davis RL, Boldrey EB. Efficacy of irradiation for incompletely excised acoustic neurilemmomas. *J Neurosurg*. déc 1987;67(6):858-63.
90. Maire JP, Floquet A, Darrouzet V, Guérin J, Bébéar JP, Caudry M. Fractionated radiation therapy in the treatment of stage III and IV cerebello-pontine angle neurinomas: preliminary results in 20 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(1):147-52.
91. Maire JP, Huchet A, Milbeo Y, Darrouzet V, Causse N, Célérier D, et al. Twenty years' experience in the treatment of acoustic neuromas with fractionated radiotherapy: a review of 45 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2006;66(1):170-8.
92. Morimoto M, Yoshioka Y, Kotsuma T, Adachi K, Shiomi H, Suzuki O, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy in three to five fractions for vestibular schwannoma. *Jpn J Clin Oncol*. août 2013;43(8):805-12.
93. Casentini L, Fornezza U, Perini Z, Perissinotto E, Colombo F. Multisession stereotactic radiosurgery for large vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. avr 2015;122(4):818-24.
94. Habrand JL, Schlienger P, Schwartz L, Pontvert D, Lenir-Cohen-Solal C, Helfre S, et al. Clinical applications of proton therapy. *Bull Cancer Radiother J Soc Francaise Cancer Organe Soc Francaise Radiother Oncol*. 1996;83 Suppl:207s-11s.
95. Lesueur P, Doyen J, Lecornu M, Calugaru V, Florescu C, Missohou F, et al. [New indications of protontherapy for adults intracranial tumours]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. oct 2021;25(6-7):545-9.
96. Oh Y, Shin DO, Kong M, Shin DH, Chung WK, Kim DW. Dosimetric Comparisons of Intensity-Modulated Radiotherapy, Volumetric Modulated Arc Therapy, Tomotherapy, Stereotactic Radiosurgery, and Proton Therapy for Treatment of Patients with a Vestibular Schwannoma. *J Korean Phys Soc*. 1 févr 2019;74(4):389-98.
97. Grill J, Dhermain F, Habrand JL. Risks of Radiation Therapy in Patients With Neurofibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2009;75:632.
98. Barnes CJ, Bush DA, Grove RI, Loredó LN, Slater JD. Fractionated Proton Beam Therapy for Acoustic Neuromas: Tumor Control and Hearing Preservation. *Int J Part Ther*. 2018;4(4):28-36.

99. McClelland S, Kim E, Murphy JD, Jaboin JJ. Operative Mortality Rates of Acoustic Neuroma Surgery: A National Cancer Database Analysis. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. juin 2017;38(5):751-3.
100. Guerin C, Sampath P, Long DM. Acoustic neuroma: outcome of surgical resection and study on the anatomy of facial and cochlear nerves. *Ann Acad Med Singapore*. mai 1999;28(3):402-8.
101. Jayet CA, de Tribolet N. [Acoustic neuroma. A review of 50 cases]. *Neurochirurgie*. 1993;39(1):7-15.
102. King WA, Wackym PA. Endoscope-assisted surgery for acoustic neuromas (vestibular schwannomas): early experience using the rigid Hopkins telescope. *Neurosurgery*. mai 1999;44(5):1095-100; discussion 1100-1102.
103. Fischer G, Fischer C, Rémond J. Hearing preservation in acoustic neurinoma surgery. *J Neurosurg*. juin 1992;76(6):910-7.
104. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. avr 1985;93(2):146-7.
105. Morton RP, Ackerman PD, Pisansky MT, Krezalek M, Leonetti JP, Raffin MJM, et al. Prognostic factors for the incidence and recovery of delayed facial nerve palsy after vestibular schwannoma resection. *J Neurosurg*. févr 2011;114(2):375-80.
106. Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Lund-Johansen M. Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study. *Neurosurgery*. avr 2009;64(4):654-61; discussion 661-663.
107. Kunihiro T, Kanzaki J, Shiobara R, Inoue Y, Kurashima K. Long-term prognosis of profound facial nerve paralysis secondary to acoustic neuroma resection. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec*. avr 1999;61(2):98-102.
108. Guelfi F, Litré CF, Bazin A, Rousseaux P, Chays A. [Facial nerve outcome after vestibular schwannoma surgery: About 89 patients]. *Rev Laryngol - Otol - Rhinol*. 2014;135(1):3-9.
109. Gerganov VM, Samii M. Giant vestibular schwannomas. *World Neurosurg*. juin 2012;77(5-6):627-8.
110. Jung S, Kim SH, Kim HW, Kim TS, Kim JH, Kang SS, et al. Prediction of facial nerve displacement in extra large vestibular schwannoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(11):1143-5.
111. Niranjana A, Mathieu D, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Hearing preservation after intracanalicular vestibular schwannoma radiosurgery. *Neurosurgery*. déc 2008;63(6):1054-62; discussion 1062-1063.
112. Pollock BE, Driscoll CLW, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Bauch CD, et al. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. juill 2006;59(1):77-85; discussion 77-85.
113. Carlson ML, Vivas EX, McCracken DJ, Sweeney AD, Neff BA, Shepard NT, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Hearing Preservation Outcomes in Patients With Sporadic Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 1 févr 2018;82(2):E35-9.

114. Fischer G, Morgon A, Fischer C, Bret P, Massini B, Kzaiz M, et al. [Complete excision of acoustic neurinoma. Preservation of the facial nerve and hearing]. *Neurochirurgie*. 1987;33(3):169-83.
115. Akpinar B, Mousavi SH, McDowell MM, Niranjana A, Faraji AH, Flickinger JC, et al. Early Radiosurgery Improves Hearing Preservation in Vestibular Schwannoma Patients With Normal Hearing at the Time of Diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juin 2016;95(2):729-34.
116. Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, Niranjana A, Williamson R, Martin JJ, et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: an analysis of tumor control, complications, and hearing preservation rates. *Neurosurgery*. mars 2007;60(3):460-8; discussion 468-470.
117. Persson O, Bartek J, Shalom NB, Wangerid T, Jakola AS, Förander P. Stereotactic radiosurgery vs. fractionated radiotherapy for tumor control in vestibular schwannoma patients: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*. juin 2017;159(6):1013-21.
118. [texte_court_tome_iii_radiotherapie_schwannomes_vestibulaires.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/texte_court_tome_iii_radiotherapie_schwannomes_vestibulaires.pdf) [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/texte_court_tome_iii_radiotherapie_schwannomes_vestibulaires.pdf
119. Hasegawa T, Fujitani S, Katsumata S, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: analysis of 317 patients followed more than 5 years. *Neurosurgery*. août 2005;57(2):257-65; discussion 257-265.
120. Vers une optimisation des doses pour la radiothérapie stéréotaxique fractionnée des neurinomes de l'acoustique : comparaison de deux cohortes de doses - PubMed [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19042095/>
121. Combs SE, Thilmann C, Debus J, Schulz-Ertner D. Long-term outcome of stereotactic radiosurgery (SRS) in patients with acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2006;64(5):1341-7.
122. Collen C, Ampe B, Gevaert T, Moens M, Linthout N, De Ridder M, et al. Single fraction versus fractionated linac-based stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma: a single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2011;81(4):e503-509.
123. Noël G, Bauer N, Clavier JB, Guihard S, Lim O, Jastaniah Z. [Stereotactic radiotherapy of intracranial benign tumors]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. sept 2012;16(5-6):410-7.
124. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Fang S, Aranda D, Cheung SW, et al. Facial nerve preservation after vestibular schwannoma Gamma Knife radiosurgery. *J Neurooncol*. mai 2009;93(1):41-8.
125. Hasegawa T, Kida Y, Kato T, Iizuka H, Kuramitsu S, Yamamoto T. Long-term safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of 440 patients more than 10 years after treatment with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg*. mars 2013;118(3):557-65.
126. Friedman WA, Bradshaw P, Myers A, Bova FJ. Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. nov 2006;105(5):657-61.

127. Chan AW, Black P, Ojemann RG, Barker FG, Kooy HM, Lopes VV, et al. Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: favorable outcome with minimal toxicity. *Neurosurgery*. juill 2005;57(1):60-70; discussion 60-70.
128. Chihara Y, Ito K, Sugasawa K, Shin M. Neurological complications after acoustic neurinoma radiosurgery: revised risk factors based on long-term follow-up. *Acta Oto-Laryngol Suppl*. déc 2007;(559):65-70.
129. Kapoor S, Batra S, Carson K, Shuck J, Kharkar S, Gandhi R, et al. Long-term outcomes of vestibular schwannomas treated with fractionated stereotactic radiotherapy: an institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2011;81(3):647-53.
130. Muracciole X, Cowen D, Régis J. [Radiosurgery and brain radio-induced carcinogenesis: update]. *Neurochirurgie*. juin 2004;50(2-3 Pt 2):414-20.
131. Hempel JM, Hempel E, Wowra B, Schichor C, Muacevic A, Riederer A. Functional outcome after gamma knife treatment in vestibular schwannoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. août 2006;263(8):714-8.
132. Pannullo SC, Fraser JF, Moliterno J, Cobb W, Stieg PE. Stereotactic radiosurgery: a meta-analysis of current therapeutic applications in neuro-oncologic disease. *J Neurooncol*. mai 2011;103(1):1-17.
133. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, Lund-Johansen M, Stavrinou P, Reuss D, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro-Oncol*. janv 2020;22(1):31-45.
134. Yang I, Aranda D, Han SJ, Chennupati S, Sughrue ME, Cheung SW, et al. Hearing preservation after stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a systematic review. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. juin 2009;16(6):742-7.
135. Chang SD, Gibbs IC, Sakamoto GT, Lee E, Oyelese A, Adler JR. Staged stereotactic irradiation for acoustic neuroma. *Neurosurgery*. juin 2005;56(6):1254-61; discussion 1261-1263.
136. Koh ES, Millar BA, Ménard C, Michaels H, Heydarian M, Ladak S, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuroma: single-institution experience at The Princess Margaret Hospital. *Cancer*. 15 mars 2007;109(6):1203-10.
137. Patel MA, Marciscano AE, Hu C, Jusué-Torres I, Garg R, Rashid A, et al. Long-term Treatment Response and Patient Outcomes for Vestibular Schwannoma Patients Treated with Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy. *Front Oncol*. 4 sept 2017;7:200.
138. Régis J, Carron R, Moucharrافیen S, Delsantin C, Porcheron D, Thomassin JM, et al. [Role of radiosurgery and stereotactic radiotherapy in the management of vestibular schwannomas]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. juin 2012;16 Suppl:S70-78.
139. Romiyo P, Ng E, Dejam D, Ding K, Sheppard JP, Duong C, et al. Radiosurgery treatment is associated with improved facial nerve preservation versus repeat resection in recurrent vestibular schwannomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(7):1449-56.

140. Watanabe S, Yamamoto M, Kawabe T, Koiso T, Yamamoto T, Matsumura A, et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: average 10-year follow-up results focusing on long-term hearing preservation. *J Neurosurg.* 2016;125(Suppl 1):64-72.
141. Kim IY, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma Knife surgery for schwannomas originating from cranial nerves III, IV, and VI. *J Neurosurg.* déc 2008;109 Suppl:149-53.
142. Inoue T, Shima A, Hirai H, Suzuki F, Matsuda M. Trochlear Nerve Schwannoma Treated with Gamma Knife after Excision: A Case Report and Review of the Literature. *J Neurol Surg Rep.* nov 2015;76(2):e248-52.
143. Peker S. Non-Vestibular Schwannoma Radiosurgery. *Leksell Radiosurgery.* 2019;34:159-65.
144. Radiosurgery in trochlear and abducens nerve schwannomas: case series and systematic review - PubMed [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29022157/>
145. Bal J, Bruneau M, Berhouma M, Cornelius JF, Cavallo LM, Daniel RT, et al. Management of non-vestibular schwannomas in adult patients: a systematic review and consensus statement on behalf of the EANS skull base section Part II: Trigeminal and facial nerve schwannomas (CN V, VII). *Acta Neurochir (Wien).* févr 2022;164(2):299-319.
146. Sun J, Zhang J, Yu X, Qi S, Du Y, Ni W, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal schwannoma: a clinical retrospective study in 52 cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2013;91(4):236-42.
147. Hasegawa T, Kato T, Iizuka H, Kida Y. Long-term results for trigeminal schwannomas treated with gamma knife surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2013;87(5):1115-21.
148. Chiang CW, Chang YL, Lou PJ. Multicentricity of intraparotid facial nerve schwannomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* sept 2001;110(9):871-4.
149. Osada K, Yoshihara T, Ishii T, Sakurai H, Nozaki M. Neurinome du Nerf Facial Intra-temporal: A Propos d'Une Observation. *Auris Nasus Larynx.* 1 janv 1995;22(2):134-8.
150. Madhok R, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery for facial schwannomas. *Neurosurgery.* juin 2009;64(6):1102-5; discussion 1105.
151. Hasegawa T, Kato T, Kida Y, Hayashi M, Tsugawa T, Iwai Y, et al. Gamma Knife surgery for patients with facial nerve schwannomas: a multiinstitutional retrospective study in Japan. *J Neurosurg.* févr 2016;124(2):403-10.
152. Sheehan JP, Kano H, Xu Z, Chiang V, Mathieu D, Chao S, et al. Gamma Knife radiosurgery for facial nerve schwannomas: a multicenter study. *J Neurosurg.* août 2015;123(2):387-94.
153. Cornelius JF, Sauvaget E, Tran Ba Huy P, George B. Surgical treatment of facial nerve schwannomas. *Prog Neurol Surg.* 2008;21:119-30.
154. Marzo SJ, Zender CA, Leonetti JP. Facial nerve schwannoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* oct 2009;17(5):346-50.

155. Litre F, Rousseaux P, Jovenin N, Bazin A, Peruzzi P, Wdowczyk D, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: a prospective monocenter study of about 158 cases. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. févr 2013;106(2):169-74.
156. Bal J, Bruneau M, Berhouma M, Cornelius JF, Cavallo LM, Daniel RT, et al. Management of non-vestibular schwannomas in adult patients: a systematic review and consensus statement on behalf of the EANS skull base section Part III: Lower cranial nerve schwannomas, jugular foramen (CN IX, X, XI) and hypoglossal schwannoma (XII). *Acta Neurochir (Wien)*. févr 2022;164(2):321-9.
157. Shinya Y, Hasegawa H, Shin M, Sugiyama T, Kawashima M, Katano A, et al. Long-Term Outcomes of Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal, Facial, and Jugular Foramen Schwannoma in Comparison with Vestibular Schwannoma. *Cancers*. 7 mars 2021;13(5):1140.
158. Hamm KD, Gross MW, Fahrig A, Surber G, Henzel M, Kleinert G, et al. Stereotactic radiotherapy for the treatment of nonacoustic schwannomas. *Neurosurgery*. mai 2008;62(5 Suppl):A29-36; discussion A36.
159. Nishioka K, Abo D, Aoyama H, Furuta Y, Onimaru R, Onodera S, et al. Stereotactic radiotherapy for intracranial nonacoustic schwannomas including facial nerve schwannoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 2009;75(5):1415-9.
160. Showalter TN, Werner-Wasik M, Curran WJ, Friedman DP, Xu X, Andrews DW. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of nonacoustic cranial nerve schwannomas. *Neurosurgery*. oct 2008;63(4):734-40; discussion 740.
161. Dosemane D, Kabekkodu S, Jaipuria B, Sreedharan S, Shenoy V. Extracranial non-vestibular head and neck schwannomas: a case series with the review of literature. *Braz J Otorhinolaryngol*. 9 juin 2021;S1808-8694(21)00109-9.
162. Kang GCW, Soo KC, Lim DTH. Extracranial non-vestibular head and neck schwannomas: a ten-year experience. *Ann Acad Med Singapore*. avr 2007;36(4):233-8.
163. Lahoti BK, Kaushal M, Garge S, Aggarwal G. Extra vestibular schwannoma: a two year experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg Off Publ Assoc Otolaryngol India*. oct 2011;63(4):305-9.
164. Ren X, Li DJ, Zhu W. [Tongue schwannoma : a case report]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 20 mars 2017;31(6):480-1.
165. Ha YS, Yamashita J, Aoyama I, Ishikawa M, Handa H. [Clinical analysis of 22 spinal neurinomas--with special reference to ct metrizamide myelography and CO2 laser--]. *No Shinkei Geka*. juill 1982;10(7):709-16.
166. Conti P, Pansini G, Mouchaty H, Capuano C, Conti R. Spinal neurinomas: retrospective analysis and long-term outcome of 179 consecutively operated cases and review of the literature. *Surg Neurol*. janv 2004;61(1):34-43; discussion 44.
167. Yamane K, Takigawa T, Tanaka M, Osaki S, Sugimoto Y, Ozaki T. Factors predicting clinical impairment after surgery for cervical spinal schwannoma. *Acta Med Okayama*. 2013;67(6):343-9.
168. Ashour null, Rautenberg null, Buhl null, Mehdorn null. Giant ventral intradural extramedullary neuroma: case report. *Neurosurgery*. juin 1999;44(6):1338-40; discussion 1340-1341.

169. Clinical outcomes following resection of giant spinal schwannomas: a case series of 32 patients. *J Neurosurg Spine*. avr 2017;26(4):494-500.
170. Marchese MJ, McDonald JV. Intramedullary melanotic schwannoma of the cervical spinal cord: report of a case. *Surg Neurol*. mai 1990;33(5):353-5.
171. Akambi Sanoussi K, Dubert T. [Schwannomas of the peripheral nerve in the hand and the upper limb: Analysis of 14 cases]. *Chir Main*. sept 2006;25(3-4):131-5.
172. Sá Â, Nobre Azevedo L, Cunha L. [Schwannoma of the Upper Extremity: Retrospective Analysis of 17 Cases]. *Acta Med Port*. sept 2016;29(9):519-24.
173. Chahbouni M, Eloukili I, Berrady MA, Lamrani MO, Kharmaz M, Ismail F, et al. Schwannome bénin du nerf grand sciatique, à propos de 2 cas. *Pan Afr Med J*. 26 juill 2014;18:252.
174. Rashid A, Karam SD, Rashid B, Kim JH, Pang D, Jean W, et al. Multisession Radiosurgery for Hearing Preservation. *Semin Radiat Oncol*. avr 2016;26(2):105-11.
175. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
176. Choi Y, Kim S, Kwak DW, Lee HS, Kang MK, Lee DK, et al. Maximum diameter versus volumetric assessment for the response evaluation of vestibular schwannomas receiving stereotactic radiotherapy. *Radiat Oncol J*. juin 2018;36(2):114-21.
177. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, Lund-Johansen M, Stavrinou P, Reuss D, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro-Oncol*. janv 2020;22(1):31-45.
178. van de Langenberg R, Dohmen AJC, de Bondt BJ, Nelemans PJ, Baumert BG, Stokroos RJ. Volume changes after stereotactic LINAC radiotherapy in vestibular schwannoma: control rate and growth patterns. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2012;84(2):343-9.
179. Hayhurst C, Zadeh G. Tumor pseudoprogression following radiosurgery for vestibular schwannoma. *Neuro-Oncol*. 1 janv 2012;14(1):87-92.
180. Fouard O, Daisne JF, Wanet M, Regnier M, Gustin T. Long-term volumetric analysis of vestibular schwannomas following stereotactic radiotherapy: Practical implications for follow-up. *Clin Transl Radiat Oncol*. mars 2022;33:1-6.
181. Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC. Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med*. 12 nov 1998;339(20):1426-33.
182. Lunsford LD, Niranjana A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *J Neurosurg*. janv 2005;102 Suppl:195-9.
183. Nakamura H, Jokura H, Takahashi K, Boku N, Akabane A, Yoshimoto T. Serial follow-up MR imaging after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. sept 2000;21(8):1540-6.
184. Breshears JD, Chang J, Molinaro AM, Sneed PK, McDermott MW, Tward A, et al. Temporal Dynamics of Pseudoprogression After Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannomas-A Retrospective Volumetric Study. *Neurosurgery*. 1 janv 2019;84(1):123-31.

185. Meijer OWM, Weijmans EJ, Knol DL, Slotman BJ, Barkhof F, Vandertop WP, et al. Tumor-volume changes after radiosurgery for vestibular schwannoma: implications for follow-up MR imaging protocol. *AJNR Am J Neuroradiol*. mai 2008;29(5):906-10.
186. Thielhelm TP, Goncalves S, Welford SM, Mellon EA, Cohen ER, Nourbakhsh A, et al. Understanding the Radiobiology of Vestibular Schwannomas to Overcome Radiation Resistance. *Cancers*. 12 sept 2021;13(18):4575.
187. Henzel M, Hamm K, Sitter H, Gross MW, Surber G, Kleinert G, et al. Comparison of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy of acoustic neurinomas according to 3-D tumor volume shrinkage and quality of life. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. sept 2009;185(9):567-73.
188. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, Brennan CW, Tabar V, Gutin PH, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol*. oct 2015;125(1):149-56.
189. Hasegawa T, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J, Goto K. Evaluation of tumor expansion after stereotactic radiosurgery in patients harboring vestibular schwannomas. *Neurosurgery*. juin 2006;58(6):1119-28; discussion 1119-1128.
190. Karpinos M, Teh BS, Zeck O, Carpenter LS, Phan C, Mai WY, et al. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 2002;54(5):1410-21.
191. Régis J, Pellet W, Delsanti C, Dufour H, Roche PH, Thomassin JM, et al. Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. 1 nov 2002;97(5):1091-100.
192. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Kelsey SF, et al. Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. janv 1995;36(1):215-24; discussion 224-229.
193. Hadjipanayis CG, Carlson ML, Link MJ, Rayan TA, Parish J, Atkins T, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Surgical Resection for the Treatment of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 1 févr 2018;82(2):E40-3.
194. Carlson ML, Tveiten OV, Driscoll CL, Goplen FK, Neff BA, Pollock BE, et al. Long-term quality of life in patients with vestibular schwannoma: an international multicenter cross-sectional study comparing microsurgery, stereotactic radiosurgery, observation, and nontumor controls. *J Neurosurg*. avr 2015;122(4):833-42.
195. Fong BM, Pezeshkian P, Nagasawa DT, De Salles A, Gopen Q, Yang I. Hearing preservation after LINAC radiosurgery and LINAC radiotherapy for vestibular schwannoma. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. août 2012;19(8):1065-70.
196. Andrews DW, Suarez O, Goldman HW, Downes MB, Bednarz G, Corn BW, et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2001;50(5):1265-78.

197. Huo M, Foley H, Pinkham M, Shanker M, Bernard A, Jenkins M, et al. Stereotactic radiotherapy for large vestibular schwannomas: Volume change following single fraction versus hypofractionated approaches. *J Radiosurgery SBRT*. 2020;7(1):11-7.
198. Hansasuta A, Choi CYH, Gibbs IC, Soltys SG, Tse VCK, Lieberon RE, et al. Multisession stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: single-institution experience with 383 cases. *Neurosurgery*. déc 2011;69(6):1200-9.
199. Dissaux G, Josset S, Thillays F, Lucia F, Bourbonne V, Pradier O, et al. Radiotherapy of benign intracranial tumours. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. avr 2022;26(1-2):137-46.

AUTEURE : Nom : BEAUDELLOT – LE LOC Prénom : Caroline

Date de soutenance : 13 juin 2022

Titre de la thèse : NEURINOMES INTRA ET EXTRA CRANIENS TRAITÉS PAR IRRADIATION STÉRÉOTAXIQUE

FRACTIONNÉE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE NATIONALE

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE

DES + FST/option : ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE

Mots-clés : Radiothérapie, CyberKnife®, Neurinome, Intracrânien, Extracrânien

Résumé :

Contexte : Les neurinomes, intra comme extra crâniens, sont des pathologies bénignes et rares dont l'évolution locale menace parfois le pronostic fonctionnel. La radiothérapie stéréotaxique (SRT) est une alternative à la résection chirurgicale.

Matériel et méthodes : A partir de données rétrospectives obtenues sur 2 CCLC, nous avons évalué le contrôle local, à l'aide des données IRM, la survie sans progression, la survie globale, plusieurs facteurs pronostics, ainsi que les toxicités aiguës et tardives après SRT par CyberKnife®. 74 patients ont été traités et 72 ont été inclus sur les 2 centres entre 2007 et 2021. 17 patients ont été traités par chirurgie avant radiothérapie. Les schémas de traitement étaient principalement de 36 Gy en 9 fractions de 4 Gy (17 patients, 23.6%) et 21 Gy en 3 fractions de 7 Gy (35 patients, 48.6%). Le suivi médian était de 49.2 mois.

Résultats : Le contrôle local est de 84.8% et 81.8% à 3 et 5 ans respectivement, avec 10 (15.6%) lésions qui ont progressé, 44 (68.8%) stables, et 10 (15.6%) en réponse partielle au dernier suivi. La survie sans progression à 1 an était de 92.8%. Tous ces résultats sont à modérer en raison des faibles effectifs analysés. Le contrôle local reste comparable quelle que soit la localisation, intra ou extra crânienne ($p=0.67$), et quel que soit le schéma de dose étudié ($p=0.46$). Hormis la chirurgie, aucun facteur associé au contrôle local n'a été retrouvé parmi la taille tumorale, les schémas de doses, et la localisation intra ou extra cérébrale. La chirurgie avant RT semble être significativement associée au contrôle local de la maladie ($p=0.013$). Mais cette dernière semble plus être un facteur de confusion de l'état de la maladie du patient. Concernant la tolérance des traitements, aucun patient n'a présenté d'apparition d'hypoacousie à distance du traitement, 2 patients (5.0 %) ont vu leur surdité s'aggraver, 1 (2.5%) s'améliorer et 35 (87.5 %) stables au dernier suivi d'après les données d'audiométrie pré et post traitement. Aucun patient n'a présenté d'apparition de déficit neurologique. 9 (21.4%) patients présentaient un déficit du nerf VII à distance contre 7 (16.7%) patients à 3 mois. La plupart du temps, les douleurs liées à la lésion ont régressé.

Conclusion : La SRT est un traitement efficace et peu toxique, aussi bien pour les localisations intra qu'extra crâniennes, et sur de larges volumes d'irradiation. Des études supplémentaires, avec un suivi à plus long terme et de larges cohortes, sont encore nécessaires pour définir la SRT comme stratégie principale.

Aucune tumeur secondaire associée à la radiochirurgie ni aucun changement atypique ou malin n'ont été notés, dans la limite du suivi.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

Asseseurs : Monsieur le Professeur Christophe VINCENT

Monsieur le Docteur David PASQUIER

Directrice de thèse : Madame le Docteur Raphaëlle MOUTTET-AUDOUARD