



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

**PLACE DE L'IRRADIATION INTRACRÂNIENNE EN CONDITIONS STÉRÉOTAXIQUES
(RADIOCHIRURGIE ET RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE)
DANS LE TRAITEMENT DE PATHOLOGIES NON CANCÉREUSES**

TOME II : LES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

Novembre 2011

Service Évaluation des actes professionnels
Service Évaluation économique et santé publique

Ce rapport d'évaluation technologique est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service documentation – information des publics
2, avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce rapport d'évaluation technologique a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **novembre 2011**.

© Haute Autorité de Santé – **2011**.

Cette évaluation de l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques (IICS), dans le traitement de cinq pathologies non cancéreuses, a donné lieu à la rédaction de six documents, dont cinq consacrés chacun à une de ces pathologies et un dernier consacré à l'aspect médico-économique et aux données de l'enquête de pratique.

LES MÉNINGIOMES	TOME I
LES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES	TOME II
LES SCHWANNOMES VESTIBULAIRES	TOME III
LES MALFORMATIONS ARTÉRIO-VEINEUSES	TOME IV
LA NÉVRALGIE DU TRIJUMEAU	TOME V
ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE	TOME VI

Le présent document est consacré à l'évaluation de l'IICS dans le traitement des adénomes hypophysaires.

ÉQUIPE

Pour la partie clinique, l'évaluation a été réalisée par M^{me} Nadia ZEGHARI-SQUALLI, chef de projet au service Évaluation des actes professionnels, sous la responsabilité de M. Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, et de M^{me} Sun-Hae LEE-ROBIN, chef de service.

Pour la partie médico-économique, l'évaluation a été réalisée par M^{me} Anne-Isabelle POULLIE, économiste de la santé, chef de projet au service Évaluation économique et santé publique, sous la responsabilité de M. Olivier SCEMAMA, adjoint au chef de service et de M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON, chef de service.

Une partie de l'évaluation, concernant l'analyse des données publiées et l'enquête de pratiques, a été réalisée avec la contribution des prestataires externes : pour la littérature scientifique et médicale, M^{me} Agnès CHARLEMAGNE de la société CEMKA-EVAL et pour la partie économique, M. Stève BENARD de la société ST[É]VE CONSULTANTS.

La recherche documentaire a été effectuée par M. Philippe CANET, documentaliste, avec l'aide de M^{me} Sylvie LASCOLS, sous la responsabilité de M^{me} Christine DEVAUD, adjointe au chef de service, et de M^{me} Frédérique PAGES, chef de service.

L'organisation des réunions et le travail de secrétariat ont été réalisés par M^{me} Stéphanie BANKOUSSOU et M^{me} Sabrina MISSOUR.

Pour tout contact au sujet de ce rapport :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

TABLE DES MATIÈRES

ÉQUIPE.....	4
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	8
INTRODUCTION.....	9
I. DEMANDE.....	9
II. OBJECTIFS ET CHAMP D'ÉVALUATION.....	10
II.1 Objectifs de l'évaluation.....	10
II.2 Aspects exclus du champ de l'évaluation.....	10
CONTEXTE SUR L'IRRADIATION INTRACRÂNIENNE EN CONDITIONS STÉRÉOTAXIQUES.....	11
ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES.....	12
MÉTHODE D'ÉVALUATION.....	14
I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	14
I.1 Bases automatisées de données bibliographiques.....	14
I.2 Sites internet.....	15
I.3 Littérature identifiée.....	17
II. SÉLECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIÉS.....	17
II.1 Critères de sélection.....	17
II.2 Résultats de la sélection des articles.....	17
III. GROUPE DE TRAVAIL.....	18
III.1 Composition.....	18
III.2 Déclaration d'intérêts.....	18
III.3 Recueil de la position argumentée du groupe de travail.....	19
ANALYSE DE LA LITTÉRATURE.....	20
I. PRÉSENTATION DES ÉTUDES.....	20
I.1 Caractéristiques des patients.....	20

I.2	Suivi des patients.....	20
I.3	Critères de jugement.....	20
II.	ANALYSE DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES.....	22
III.	RÉSULTATS D'EFFICACITÉ.....	23
III.1	Radiochirurgie par Gamma Knife	23
III.2	Radiochirurgie par accélérateur Linac	32
III.3	Radiothérapie stéréotaxique fractionnée (RSF).....	34
IV.	SÉCURITÉ ET COMPLICATIONS	34
IV.1	Complications de la radiochirurgie	35
IV.2	Les complications de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée.....	35
IV.3	Facteurs de risque de complications.....	36
IV.4	Risque de cancer radio-induit.....	38
V.	COMPARAISON DES MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES	39
V.1	Radiothérapie stéréotaxique fractionnée <i>versus</i> radiochirurgie stéréotaxique	39
V.2	IICS <i>versus</i> radiothérapie conventionnelle	40
V.3	IICS <i>versus</i> chirurgie	42
VI.	PLACE DE L'IICS DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE.....	42
VII.	CONCLUSIONS DE L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE.....	43
	POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	45
I.	CARACTÉRISTIQUES DE LA MALADIE	45
II.	CRITÈRES DE JUGEMENT	45
III.	EFFICACITÉ DU TRAITEMENT	45
VIII.	SÉCURITÉ – COMPLICATIONS	46
IX.	INDICATIONS	47
	Quelles indications pour la radiochirurgie ?	47
	Quelles indications pour la radiothérapie stéréotaxique ?	47

X. COMPARAISON PAR RAPPORT À LA RADIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE	47
XI. CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL	47
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....	49
ANNEXES	50
ANNEXE I. DÉLIBÉRATION DE L'ASN RELATIVE À L'AMÉLIORATION DE LA RADIOPROTECTION LORS DE L'EXERCICE DE LA RADIOTHÉRAPIE EN CONDITIONS STÉRÉOTAXIQUES	50
ANNEXE II. CR DE RÉUNION D'INFORMATION AVEC LE DEMANDEUR.....	52
ANNEXE II. CR DE RÉUNION D'INFORMATION AVEC LE DEMANDEUR.....	53
ANNEXE III. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉLABORATION D'UN RAPPORT D'ÉVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTÉ	54

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	Signification
ACR	<i>American College of Radiology</i>
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ASN	Autorité de sûreté nucléaire
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
GPMED	Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale
GK	<i>Gamma Knife</i>
GKS	<i>Gamma Knife Surgery</i>
GT-STX	Groupe de travail stéréotaxie
IICS	Irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRSA	<i>International Radiosurgery Association</i>
IRSN	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
LINAC	<i>Linear accelerator</i> (accélérateur linéaire)
MSAC	<i>Medical Services Advisory Committee</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
RC	Radiochirurgie
RTSIF	Radiothérapie stéréotaxique intracrânienne fractionnée
SEAP	Service évaluation des actes professionnels
SEESP	Service évaluation économique et santé publique

INTRODUCTION

I. DEMANDE

Le demandeur de cette évaluation est l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN), Direction des rayonnements ionisants et de la santé.

Suite aux accidents d'exposition de patients à des doses excessives de rayonnements, survenus à l'hôpital de Toulouse en juillet 2007, l'ASN a alors demandé un certain nombre de travaux sur l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques.

1. L'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) a été saisi :

- dans un premier temps, pour une vérification des protocoles expérimentaux d'étalonnage des microfaisceaux, avant et après correction du dysfonctionnement, et afin d'analyser le risque de complications neurologiques à long terme des patients surexposés. Ces deux aspects ont fait l'objet de deux rapports d'expertise publiés respectivement en juillet 2007¹ et février 2008² ;
- dans un second temps, l'IRSN a été saisi pour établir un protocole national d'étalonnage des microfaisceaux utilisés en radiothérapie stéréotaxique. L'IRSN³ a publié, en décembre 2008, son rapport recommandant notamment de faire le point sur les données cliniques relatives à l'utilisation des microfaisceaux de photons X, délivrés par les accélérateurs linéaires et les photons gamma délivrés par le Gamma Knife (1).

2. **Le groupe permanent d'experts en radioprotection médicale (GPMED)** a été saisi pour établir des recommandations sur les conditions d'exercice de la radiothérapie stéréotaxique et de la radiophysique médicale associée. Un groupe de travail, appelé « Groupe de travail sur la stéréotaxie » (GT-STX) a été désigné par le GPMED pour réaliser cette mission. Les conclusions de ce travail ont fait l'objet d'un rapport (qui sera publié courant 2011). Le GPMED a rendu d'ores et déjà son avis sur la base de ce rapport (*cf.* annexe I), et notamment sur les propositions de modification du décret n°2007-365 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités de soins de neurochirurgie (2).

3. **La Haute Autorité de Santé (HAS)** a été saisie, afin d'évaluer les données cliniques de l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques dans les pathologies non cancéreuses (*cf.* annexe II).

L'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques peut être réalisée selon deux modalités : la radiochirurgie stéréotaxique (dose élevée et session unique) et la radiothérapie stéréotaxique intracrânienne fractionnée (la dose totale est délivrée en plusieurs séances d'irradiation en doses réduites).

L'ASN souhaitait que la HAS évalue les bénéfices et les risques de la radiochirurgie stéréotaxique (RC), de la radiothérapie stéréotaxique intracrânienne fractionnée (RTSIF) dans les principales indications non cancéreuses et de comparer, si possible, l'efficacité des différents appareils utilisés (irradiations par photons X ou gamma). Il s'agissait d'actualiser le rapport de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) de 2000, qui

¹ L'accident de radiochirurgie stéréotaxique au centre hospitalier universitaire de Toulouse. Vérification des protocoles expérimentaux d'étalonnage des microfaisceaux avant et après correction du dysfonctionnement. Rapport DRPH/2007-04.

² L'accident de radiochirurgie stéréotaxique au centre hospitalier universitaire de Toulouse. Évaluation dosimétrique et clinique, analyse de risques. Rapport DRPH/2008-3.

³ Mesure de la dose absorbée dans les faisceaux de photons de très petites dimensions utilisés en radiothérapie stéréotaxique (1).

préconisait une évaluation comparative de l'efficacité des accélérateurs linéaires et du Gamma Knife (3).

II. OBJECTIFS ET CHAMP D'ÉVALUATION

Lors de la phase de cadrage de ce sujet (cf. document de cadrage mis en ligne sur le site de la HAS <http://www.has-sante.fr>), il a été retenu pour évaluation de l'IICS les cinq indications pour lesquelles cette technique est la plus fréquemment utilisée (4) :

- les méningiomes ;
- les malformations artério-veineuses ;
- les schwannomes vestibulaires ;
- les adénomes hypophysaires ;
- les névralgies trigéminales.

Le présent document est consacré à l'évaluation de l'IICS dans les adénomes hypophysaires.

II.1 Objectifs de l'évaluation

1. Évaluer les bénéfices de deux modalités de l'IICS, la RCS et la RTSIF, dans le traitement des adénomes hypophysaires selon les principaux critères de jugement suivants : le contrôle tumoral et la réduction de la sécrétion hormonale.
2. Évaluer les risques en termes d'incidence des effets indésirables posttraitement.
3. Comparer la balance bénéfices-risques si les données le permettent, entre :
 - l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques et les traitements conventionnels de référence ;
 - la radiothérapie stéréotaxique intracrânienne fractionnée et la radiochirurgie stéréotaxique ;
 - les différents appareils de radiochirurgie (Gamma Knife, accélérateurs linéaires).

II.2 Aspects exclus du champ de l'évaluation

II.2.1 Surexposition et radioprotection

Sont exclus du champ de cette évaluation tous les aspects ayant fait l'objet d'un précédent travail de l'IRSN notamment :

- l'analyse du risque de complications neurologiques à long terme des patients surexposés (rapport IRSN février 2008) ; l'aspect sécurité et radioprotection a été traité dans un rapport qui établit des recommandations et un protocole national d'étalonnage des microfaisceaux utilisés dans les différentes techniques de radiothérapie stéréotaxique (rapport IRSN décembre 2008) (1).

II.2.2 Précision des conditions de réalisation

Les conditions de mise en œuvre de l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques ne seront pas traitées dans le cadre de cette évaluation. Ce travail est réalisé sous l'égide de l'ASN par le groupe de travail stéréotaxie GT-STX, il a été validé par le collège de l'ASN dont l'avis a été publié le 30 août 2011 (cf. annexe I).

CONTEXTE SUR L'IRRADIATION INTRACRÂNIENNE EN CONDITIONS STÉRÉOTAXIQUES

Les éléments de contexte sur l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques sont décrits dans le premier volume de ce travail d'évaluation (cf : « Méningiomes Tome I » <http://www.has-sante.fr>), ils ne seront pas rappelés dans ce document.

ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

L'adénome hypophysaire est une tumeur bénigne qui se développe aux dépens des cellules hypophysaires. Il représente environ 10 % à 20 % des tumeurs intracrâniennes (5). Il est habituellement retrouvé à l'occasion d'une hypersécrétion hormonale (ou bien d'un déficit hormonal secondaire), d'anomalies du champ visuel ou bien d'investigations radiologiques pour céphalées ou troubles cérébraux (6).

On distingue les adénomes « sécrétants », dans lesquels ce sont souvent les symptômes exprimant la sécrétion exagérée d'une hormone hypophysaire qui révèlent l'adénome, des adénomes « non sécrétants » dans lesquels la symptomatologie clinique dépend principalement du volume tumoral.

Les adénomes « sécrétants » ont une expression clinique suivant la nature de l'hormone produite. On distingue ainsi :

- l'acromégalie, lorsque la tumeur se développe aux dépens des cellules somatotropes, sécrétant l'hormone de croissance ;
- l'adénome à prolactine, lorsque la tumeur est constituée de cellules lactotropes ;
- des syndromes de Cushing, lorsque l'adénome se développe aux dépens des cellules corticotropes, sécrétant l'hormone adrénocorticotrope (adrénocorticotrophine ou ACTH) ;
- des adénomes thyroïdotropes où la sécrétion de thyroïdostimuline (*thyroid stimulating hormone* ou TSH) est augmentée ;
- des adénomes gonadotropes sécrétant des hormones qui agissent sur la production des hormones sexuelles : (*luteinizing hormone* ou « hormone lutéinisante » : LH, *Follicle-stimulating Hormone* ou « hormone folliculo-stimulante » : FSH).

Par convention, on parle de « microadénome » si le diamètre de la tumeur est inférieur à 10 mm. Au-delà, il s'agit d'un « macroadénome » d'extension variable.

Concernant l'incidence des adénomes hypophysaires, les données de plusieurs études françaises et étrangères sur les tumeurs cérébrales primitives ont été rassemblées par Loiseau *et al.* Les taux d'incidence non standardisée des adénomes hypophysaires rapportés par cette étude sont compris entre 0,43 et 2,8 pour 100 000 (7).

En Autriche, un registre des tumeurs cérébrales retrouve une incidence équivalente : 1,7 pour 100 000 (8).

Une récente étude finlandaise (9) rapporte une incidence standardisée sur la population mondiale de 4 pour 100 000, avec la répartition suivante en fonction de la nature de l'adénome :

- prolactinomes : 2,2 pour 100 000 ;
- adénomes non fonctionnels : 1 pour 100 000 ;
- adénomes sécrétant de l'hormone de croissance : 0,34 pour 100 000 ;
- adénomes sécrétant de l'ACTH (maladie de Cushing) : 0,17 pour 100 000 ;
- adénomes sécrétant de la TSH : 0,03 pour 100 000 (9).

En termes de prévalence, deux études récentes réalisées en Suisse et au Royaume-Uni rapportent un taux très comparable : 80,5 pour 100 000 en Suisse (10) et 77,6 pour 100 000 au Royaume-Uni (11). La répartition en fonction des types d'adénome dans cette dernière étude est :

- prolactinomes : 57 % ;
- adénomes non fonctionnels : 28 % ;
- adénomes sécrétant de l'hormone de croissance : 11 % ;

- adénomes sécrétant de l'ACTH (maladie de Cushing) : 2 %.

Une méta-analyse, réalisée sur des études d'autopsies ou sur des études basées sur des examens radiologiques (« incidentalomes » de découverte fortuite), donne des chiffres de prévalence beaucoup plus élevés, autour de 16,7 %. Ces taux élevés traduisent probablement le fait que les microtumeurs n'ont pas toujours de traduction clinique (12).

L'âge médian au diagnostic semble varier suivant les types d'adénome : 32 ans pour les prolactinomes, 51 ans pour les adénomes non fonctionnels, 47 ans pour les adénomes avec acromégalie et 57 ans pour les adénomes avec maladie de Cushing. Les adénomes non fonctionnels sont plus fréquents chez les hommes, et les adénomes à prolactine sont plus fréquents chez les femmes (11).

Bien qu'il s'agisse de tumeurs le plus souvent bénignes, on observe chaque année entre 25 et 30 décès par adénome hypophysaire en France, d'après les données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) (13). Ces décès surviennent majoritairement après 35 ans.

Le traitement des adénomes hypophysaires fait appel à la chirurgie, principalement la résection transsphénoïdale de l'adénome, à la radiothérapie conventionnelle, à l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques (RC et RTSIF) et à des médicaments antagonistes des hormones sécrétées en excès.

MÉTHODE D'ÉVALUATION

La méthode d'évaluation technologique de la Haute Autorité de Santé (cf. annexe III) est fondée sur :

1. l'analyse critique des données de la littérature scientifique ;
2. la position argumentée des professionnels réunis dans un groupe de travail.

I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

En 2006, l'agence australienne d'évaluation des technologies de santé, le *Medical Services Advisory Committee* (MSAC), a publié un rapport d'évaluation sur la radiochirurgie par Gamma Knife. Les principales pathologies non cancéreuses évaluées dans ce rapport sont : les méningiomes, les malformations artério-veineuses, les schwannomes vestibulaires et les adénomes hypophysaires.

Compte tenu de la qualité satisfaisante de ce rapport dont la recherche bibliographique couvrait la période 2001–2005, la période de recherche de la littérature pour ce sujet a été restreinte à 2005–2010, avec une veille documentaire réalisée jusqu'en mars 2011.

I.1 Bases automatisées de données bibliographiques

I.1.1 Liste des bases interrogées

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline et la base de données NHS-EED ;
- pour la littérature francophone : la Banque de données en santé publique ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

I.1.2 Stratégie d'interrogation des bases et résultats

L'évaluation s'appuie sur une recherche bibliographique systématique, avec une procédure de sélection standardisée et une analyse critique.

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La stratégie d'interrogation des bases précisait pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche étaient soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils étaient combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens « ET », « OU » et « SAUF ». La recherche a porté sur les publications en langue anglaise, française.

Une recherche initiale a porté sur la période de janvier 2005 à mai 2010. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en mars 2011.

Le tableau 1 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation et les résultats en matière de nombre total de références obtenues.

Dans ce tableau 1, la dénomination indiquée du type de document correspond à celle fournie par les bases. Elle ne constitue pas le résultat de l'appréciation méthodologique, réalisée par la HAS lors de l'analyse critique – postérieure à la recherche documentaire – des documents concernés, ce qui explique la différence entre les résultats de ce tableau 1 et les résultats de l'analyse (*cf. infra*).

Tableau 1. Stratégie de recherche dans la base de données Medline.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques			
– Recommandations		01/2005 – 03/2011	
Étape 1	"Radiosurgery"/de OR radiosurg*/ti,ab OR ((stereota*/ti,ab OR "Stereotaxic Techniques"/de) AND (radiotherap*/ti,ab OR "Radiotherapy"/de))		
ET			
Étape 2	(guidelines as topic OR practice guidelines as topic OR health planning guidelines OR consensus development conferences as topic OR consensus development conferences, NIH as topic)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt OR (recommendation* OR guideline*)/ti		48
Irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques – Adénomes hypophysaires			
– Méta-analyses et revues systématiques		01/2005 – 03/2011	
Étape 11	"Pituitary Neoplasms"/de OR ((cancer OR neoplasm* OR tumor OR tumors OR tumour* OR carcinoma* OR Adenoma*) AND Pituitar*)/ti,ab		
ET			
Étape 1 ET Étape 4			2
– Essais contrôlés		01/2005 – 03/2011	
Étape 11 ET Étape 1 ET Étape 5			1
– Études de cohortes		01/2005 – 03/2011	
Étape 11 ET Étape 1 ET Étape 6			35
– Autres essais cliniques, études comparatives, études de cas contrôlés		01/2005 – 03/2011	
Étape 11 ET Étape 1 ET Étape 7			80
– Études de cas		01/2005 – 03/2011	
Étape 11 ET Étape 1 ET Étape 8			41
– Autres types d'études		01/2005 – 03/2011	
Étape 11 ET Étape 1			
SAUF	Étape 4 OR Étape 5 OR Étape 6 OR Étape 7 OR Étape 8		85

de : *descriptor* ; ti : *title* ; ab : *abstract*.

I.2 Sites internet

Sur les sites internet, sont recherchés les revues systématiques, les méta-analyses, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les Recommandations de bonnes pratiques publiés par différents organismes (agence d'éducation, société savante, ministère de la Santé, etc.).

Liste des sites consultés :

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA ;
Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé – AETMIS ;
Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ ;
Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR ;
Alberta Medical Association (Toward Optimized Practice) – TOP ;
American College of Physicians – ACP ;
American College of Radiology – ACR ;
American Society of Clinical Oncology – ASCO ;
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIP ;
Autorité de sûreté nucléaire – ASN ;
Bibliothèque médicale Lemanissier ;
Bibliothèque interuniversitaire de médecine – BIUM ;
Blue Cross Blue Shield Association – Technology Evaluation Center – BCBS ;
BMJ Clinical Evidence – BMJ CE ;
Bristish Columbia Cancer Agency – BC Cancer ;
California Technology Assessment Forum – CTAF ;
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH ;
Canadian Task Force on Preventive Health Care – CTFPHC ;
Cancer Care Ontario – CCO ;
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef ;
CDC Infection Control Guidelines – CDC ;
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE ;
Centre for Clinical Effectiveness – CCE ;
Centre for Reviews and Dissemination databases ;
Clinical Knowledge Summaries ;
CMA Infobase ;
Cochrane Library ;
College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA ;
Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques – CEDIT ;
CRD databases ;
Euroscan ;
Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD ;
Expertise collective de l'INSERM – INSERM ;
Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer – FNCLCC ;
GIN (Guidelines International Network) ;
Guideline Advisory Committee – GAC ;
Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC ;
Guidelines Finder (National Library for Health) ;
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT ;
Horizon Sanning – HS ;
Institut national du cancer - INCa ;
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES ;
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI ;
Institute for Health Economics Alberta – IHE ;
International RadioSurgery Association – IRSA ;
Intute Health & Life Sciences – INTUTE ;
Mission nationale d'expertise et d'audit hospitaliers – MeaH ;
Medical Services Advisory Committee – MSAC ;
Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee (jusqu'à 2002) – HTAC ;
National Comprehensive Cancer Network – NCCN ;
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA ;
National Guideline Clearinghouse – NGC ;
National Health and Medical Research Council – NHMRC ;
National Horizon Scanning Centre – NHSC ;
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE ;
New Zealand Guidelines Group – NZGG ;
New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA ;
Oncoline ;
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC ;
Royal College of Radiologists – Coin Guidelines – RCR ;

Public Health Agency of Canada – Diseases Prevention and Control Guidelines – PHAC ;
Santé et services sociaux Québec – Pratique clinique en oncologie ;
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN ;
Singapore Ministry of Health ;
Société française de médecine générale – SFMG ;
Société française de physique médicale – SFPM ;
Société française de radiothérapie oncologique – SFRO ;
State of the art Oncology in Europe – START ;
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care – SBU ;
Tripdatabase ;
U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF ;
Veterans Affairs Technology Assessment Program ;
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines ;
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA.

I.3 Littérature identifiée

L'interrogation des bases de données et les consultations des sites internet décrites plus haut ont permis d'identifier : un rapport d'évaluation technologique (5) et 244 articles sur la période de recherche 2005–2011.

II. SÉLECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIÉS

II.1 Critères de sélection

Une première sélection a été réalisée par la lecture et l'analyse des titres et résumés de ces documents. Elle a permis d'exclure les articles généraux et les doublons, et de retenir les articles :

- qui évaluent la RC et la RTSIF ;
- dont les données d'efficacité et/ou de sécurité étaient renseignées ;
- dont les critères de jugement d'efficacité sont : le contrôle tumoral et/ou la réduction de la sécrétion hormonale pathologique ;
- dont l'effectif de patients traités par radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique est supérieur à 30 patients.

II.2 Résultats de la sélection des articles

À l'issue de cette sélection, 28 articles ont été retenus pour l'évaluation :

- la radiochirurgie par Gamma Knife : 20 articles et 1 revue de la littérature ;
- la radiochirurgie par accélérateur linéaire (LINAC) : 1 article ;
- la radiothérapie stéréotaxique fractionnée : 1 article ;
- la comparaison de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée à la radiochirurgie : 1 article ;
- la comparaison de la radiochirurgie et/ou de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée à la radiothérapie conventionnelle : 3 études et 1 revue de la littérature.

III. GROUPE DE TRAVAIL

La méthode de constitution du groupe de travail est décrite dans le premier volume de ce travail d'évaluation (cf : « Méningiomes Tome I » <http://www.has-sante.fr>), elle ne sera pas rappelée dans ce document.

III.1 Composition

Dix-sept membres ont participé au groupe de travail dédié aux adénomes hypophysaires :

- P^f Serge BLOND, neurochirurgien, Hôpital Roger-Salengro, Lille ;
- D^f Franck BONNETAIN, méthodologiste, Centre Georges-François-Leclerc, Dijon ;
- P^f Serge BRACARD, neuroradiologue, Hôpital Saint-Julien, Nancy ;
- M^{me} Catherine BURON-VAN-DE-VOORDE, économiste de la santé, Hospices Civils de Lyon ;
- P^f Philippe CHANSON, endocrinologue, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre ;
- P^f Philippe CORNU, neurochirurgien, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ;
- P^f Brigitte DELEMER, endocrinologue, Hôpital Robert-Debré, Reims ;
- D^f Igor LATORZEFF, oncologue radiothérapeute, Clinique du Parc, Toulouse ;
- P^f Marc André MAHE, oncologue radiothérapeute, Centre René-Gauducheau, Nantes ;
- D^f Dominique MENEGALLI-BOGELLI, neurochirurgien, Hôpital Laennec, Nantes ;
- M^{me} Karine MOSCHETTI, responsable en recherche économie, CHUV Université de Lausanne ;
- M. Denis PORCHERON, physicien médical, CHU de la Timone, Marseille ;
- P^f Jean REGIS, neurochirurgien, Hôpital d'adulte de la Timone, Marseille ;
- P^f Jean SABATIER, neurochirurgien, Hôpital de Rangueil, Toulouse ;
- M. Thierry SARRAZIN, physicien médical, CRLCC Oscar-Lambret, Lille ;
- Dr François VIALLET, neurologue, CH du Pays d'Aix ;
- M. Charles WINTREBERG, économiste de la santé, APHP, direction de la recherche clinique et du développement, Paris.

Trois autres experts (un onco-radiothérapeute, un neurochirurgien et un neuroradiologue) avaient accepté de participer au groupe de travail, mais ne se sont pas présentés à la réunion de travail. Un quatrième expert (radiothérapeute) a fourni une déclaration publique d'intérêt incomplète, il n'a pas souhaité la compléter malgré de nombreuses demandes ; il n'a pas été retenu dans le groupe de travail.

III.2 Déclaration d'intérêts

Les membres du groupe de travail ont rempli une déclaration publique d'intérêts, disponible sur le site internet de la HAS. La HAS les a analysées selon le « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » de la HAS de mars 2010, puis a estimé que ces experts pouvaient faire partie du groupe de travail de cette évaluation, compte tenu du contenu de ces déclarations. Un expert a fourni une déclaration publique d'intérêt incomplète comme mentionné ci-dessus.

III.3 Recueil de la position argumentée du groupe de travail

Le groupe de travail sur les adénomes hypophysaires s'est réuni le 9 décembre 2010. Le compte rendu de cette réunion est intégré dans le rapport dans la rubrique « Position du groupe de travail ».

Ce compte rendu a été validé par l'ensemble des membres du groupe de travail, qui ont par ailleurs accepté que leur nom figure dans ce rapport.

ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

I. PRÉSENTATION DES ÉTUDES

I.1 Caractéristiques des patients

Quand il est indiqué, l'âge moyen des patients dans ces études se situe entre 34 et 52,9 ans. De même, l'âge médian est compris entre 37,5 et 54 ans.

Le sexe-ratio hommes/femmes est d'environ 0,8 sur l'ensemble des études avec une surreprésentation des femmes. Suivant le type d'adénome, ce rapport est plus ou moins faible comme dans des études sur le prolactinome et sur l'acromégalie où il est de 0,30 (14,15). Inversement, dans une autre étude sur les adénomes non fonctionnels, le rapport est de 1,5 homme pour 1 femme (16).

Le volume tumoral avant la radiochirurgie varie entre 0,01 cm³ (17) et 40,56 cm³ (18).

Les traitements antérieurs sont représentés par :

- La chirurgie : dans les différentes études analysées, la chirurgie a été réalisée en moyenne chez environ 80 % des patients. La proportion des patients avec une chirurgie antérieure varie de 13,5 % dans une série chinoise (19), à 28,6 % dans une série tchèque (20) et jusqu'à 100 % dans trois séries d'adénomes non sécrétants (21) et d'acromégalie (22,23). Les gestes chirurgicaux consistent en majorité en des résections transsphénoïdales. Mais des antécédents de craniotomie sont relevés dans 6 études (14,15,19,21,24,25).
- La radiothérapie : son utilisation a été décrite dans 20 études. Dans l'étude de Kobayashi, 24 % des patients avaient été traités dans un sous-groupe de 25 cas d'adénomes sécrétant de l'ACTH (25).
- La radiochirurgie : un traitement préalable par radiochirurgie est rapporté dans deux études, 1 patient sur 79 dans l'étude de Liscák *et al.* (26) et 2 patients sur 90 dans l'étude de Jagannathan *et al.* (27).
- Les traitements médicamenteux : sont prescrits soit pour réduire la sécrétion hormonale de l'adénome, soit pour pallier un déficit pituitaire, mais les proportions ne sont pas précisées dans les articles.

I.2 Suivi des patients

Le suivi systématique des patients varie suivant les séries. Le plus souvent, un premier contrôle est fait à 6 mois puis à 12 mois. Les contrôles ont lieu le plus souvent tous les 6 mois les 2 et 3 premières années de suivi puis par la suite une fois par an. Dans les séries retenues, la durée de suivi des patients varie en moyenne ou en médiane de 23 à 96 mois.

Dans certaines études, une durée minimale de suivi est précisée dans les critères d'inclusion et d'exclusion (16,19,22,24-26,28-32), avec des suivis minimum variant de 5 mois (16) à 60 mois (19,28).

I.3 Critères de jugement

I.3.1 Contrôle tumoral ou réduction tumorale

Le contrôle tumoral est défini comme le cumul des patients (en %) ayant une réduction et/ou une stabilité de la tumeur.

Il peut être exprimé en pourcentage de patients en situation de contrôle tumoral au dernier point de suivi ou de manière actuarielle à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans, 5 ans, 10 ans, pour tenir compte de la durée de suivi des patients.

Selon les études, la définition de la réduction tumorale varie :

- la diminution peut être définie par une variation du diamètre de la tumeur ≥ 2 mm (14) ;
- par une évolution en pourcentage par rapport au volume initial, avec des pourcentages variant suivant les études de 10 % (33) à 50 % (17).

Certaines études distinguent une réponse complète, avec des définitions variables, d'une réduction tumorale supérieure à 25 % (18) à une disparition complète de la tumeur (32), et des réponses partielles lorsque la réduction est inférieure à 25 % (18) ou à 30 % (32). Mais souvent la définition du contrôle tumoral n'est pas précisée.

I.3.2 Contrôle de la sécrétion hormonale

Comme pour le contrôle tumoral, le contrôle de la sécrétion hormonale peut être exprimé en pourcentage de patients ayant un taux normalisé, diminué ou inchangé au dernier point de suivi dans la série ou de manière actuarielle à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans, 5 ans, 10 ans.

Selon les études et les types de sécrétion, les critères de normalisation varient.

- Adénomes somatotropes (acromégalie)

Le suivi porte sur le taux d'hormones de croissance (*Growth factor* : GH), simple ou après test au glucose, avec des seuils variables suivant les auteurs, et/ou la mesure du facteur de croissance apparenté à l'insuline IGF-I (*insulin-like growth factor*) ajusté sur l'âge et sur le sexe.

Pour le taux d'hormones de croissance, les seuils varient de 1 ng/ml (19,34) à 2 ng/ml (17,28,30,33,35) et même, dans une étude, à 2,5 ng/ml (23).

- Prolactinomes

La guérison est généralement considérée comme obtenue lorsque le taux de prolactine est < 20 $\mu\text{g/l}$. Certains auteurs détaillent : taux de prolactine < 20 $\mu\text{g/l}$ chez la femme non enceinte et < 12 $\mu\text{g/l}$ chez l'homme (19) ; certains auteurs considèrent que la rémission est obtenue à partir de deux dosages de prolactine normaux (< 20 $\mu\text{g/l}$) (28).

- Adénomes corticotropes (syndrome de Cushing)

Le suivi porte principalement sur le cortisol libre urinaire des 24 heures, avec des seuils non définis (27,28) ou inférieurs à 200 $\mu\text{g/dl}$; sur la cortisolémie, les seuils varient de 5 nm/dl (28) à 250 nm/dl (25).

Pour les différents types d'adénome, dans plusieurs études, les résultats sont présentés séparément selon que le patient est, ou n'est pas, ou plus sous traitement supprimeur depuis un délai fixé.

I.3.3 Évolution des signes cliniques

L'amélioration, la stabilité ou l'aggravation des signes cliniques sont difficiles à appréhender de manière globale, tant les symptômes sont variés, en fonction du type, de la taille et de l'extension de l'adénome. Il n'est pas possible de dégager des études analysées des indicateurs précis en termes d'évolution des signes cliniques.

I.3.4 Autres critères utilisés à caractère descriptif

D'autres critères peuvent être également présentés afin de mieux détailler les résultats :

- la survie avec contrôle tumoral, sans rémission hormonale ;
- les données de survie globale ;
- le nombre de réinterventions.

Mais les données de survie sont rares, et les échecs ou les réinterventions sont rarement présentés sous forme de taux. Ils sont appréhendés de manière non systématique par le nombre de nouvelles séances de radiochirurgie ou de radiothérapie.

Les auteurs présentent le plus souvent des effectifs (nombre de réinterventions ou d'échecs), difficilement comparables d'une étude à l'autre.

II. ANALYSE DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES

Il s'agit principalement d'études rétrospectives, descriptives, qui présentent des éléments d'hétérogénéité entre elles :

- hétérogénéité des méthodes de mesure ;
- variabilité de la présentation des résultats (selon le type de tumeur ou par regroupement) ;
- variabilité dans les définitions et les modalités de mesure du contrôle tumoral, de la rémission tumorale, du contrôle de la sécrétion tumorale pour les adénomes sécrétants ;
- variabilité de la durée du suivi.

De plus, dans toutes les séries, il existe des biais de sélection importants en ce qui concerne la prise en compte des perdus de vue, des patients décédés et/ou des patients ayant une durée de suivi courte.

La définition des critères de jugement n'est pas toujours précisée ; il y a une hétérogénéité des méthodes et des délais de mesure entre patients. Il existe également des résultats incomplets dans certains sous-groupes.

Toutes ces faiblesses méthodologiques ne permettent pas de conclure à un niveau de preuve élevé pour ces études.

III. RÉSULTATS D'EFFICACITÉ

III.1 Radiochirurgie par Gamma Knife

Caractéristiques des traitements

Les études décrivent généralement la mise en œuvre du traitement par Gamma Knife (GKS), avec les caractéristiques de dose marginale et/ou de dose maximale, d'isodose, d'isocentre, mais toutes ces caractéristiques ne sont pas systématiquement renseignées.

Ainsi, selon les études :

- l'isodose notée dans 11 études varie de 30 % à 70 %. Les moyennes/médianes des isodoses sont toutes de l'ordre de 50 % (44,5 % à 57,6 %), sauf une étude qui indique uniquement une fourchette de variation entre 30 % et 70 % ;
- la dose marginale moyenne ou médiane varie entre 14,1 Gy (25), sur une série d'adénomes non sécrétants et 34 Gy sur une série de prolactinomes (20) ;
- le nombre moyen d'isocentres noté dans 4 études varie de 3,6 à 4,23 (22,25,30,36). Le nombre médian, noté dans 3 études, est de 6 à 7 (24,26,33).

Efficacité

Les données d'efficacité sont présentées dans les tableaux 2 à 5, en fonction des types d'adénome : non sécrétants ou sécrétants et par type de sécrétion.

- Quatre études portent exclusivement sur les adénomes non sécrétants.
- Treize études portent uniquement sur les adénomes sécrétants, dont :
 - 2 études sur les trois principaux types d'adénome, acromégalie, prolactinome, maladie de Cushing ;
 - 8 études exclusivement sur les acromégalies ;
 - 2 études exclusivement sur les prolactinomes ;
 - 1 étude exclusivement sur la maladie de Cushing.
- Deux études regroupent les résultats sur les adénomes non sécrétants et sécrétants (25,37).
- Une étude porte sur les adénomes non sécrétants et les adénomes sécrétants de l'hormone de croissance ou de la prolactine, mais ne détaille pas les résultats en fonction du type d'adénome, elle n'a pas été gardée dans les tableaux (24).

L'avantage de présenter les résultats, par type d'adénome, est de permettre d'analyser des situations relativement proches cliniquement, mais l'inconvénient est que pour les études qui portent sur plusieurs types d'adénome, certains éléments, comme la durée médiane ou moyenne de suivi, ne sont renseignés que de manière globale pour l'ensemble des adénomes étudiés.

De plus, après avoir retenu des séries avec un effectif global de plus 30 patients, on aboutit à quelques séries comprenant moins de 30 patients dans un type d'adénome donné. En raison du faible nombre de publications, les sous-groupes ont tout de même été retenus.

1.3.5 Adénomes non sécrétants

Dans ces tumeurs, le critère de jugement est uniquement le contrôle tumoral et/ou la diminution du volume tumoral. Les 6 études analysées (14,16,21,25,26,37) (cf. tableau 2) portent sur 31 à 100 patients, avec des suivis de plusieurs années. On retrouve des chiffres de 87 % à 100 % de contrôle tumoral et une diminution du volume tumoral chez 58 % à 89 % des patients.

1.3.6 Adénomes sécrétants

Dans ces tumeurs, les critères de jugement sont l'évolution du volume tumoral et l'évolution de la sécrétion hormonale pathologique.

Dans l'acromégalie

Sur la période 2005–2010, l'acromégalie a été la plus étudiée (11 études) (17,19,22,23,28,30,33-37) (cf. tableau 3), mais le nombre de patients par étude reste assez limité : de 40 à 100 patients. (Kobayashi *et al.* ont publié les mêmes résultats sur l'acromégalie, d'une part dans un article spécifique et, d'autre part, dans un article incluant l'ensemble des adénomes ; les données n'ont été prises en compte qu'une seule fois (30)).

Parmi ces 11 études, 7 présentent des résultats en termes de contrôle tumoral variant de 95 % à 100 %. La diminution du volume tumoral est décrite dans 6 études, elle varie de 46 % à 92 %, mais ces différences peuvent probablement s'expliquer en partie par les durées de suivi moyen très variables d'une étude à l'autre.

Toutes les études présentent des résultats de rémission de la sécrétion hormonale en termes de pourcentage de patients, basés soit sur le taux d'hormones de croissance, soit sur l'IGF-1. Le taux de rémission de la sécrétion hormonale varie de 17 % à 62 % des patients, avec des résultats qui dépendent de la durée moyenne de suivi, l'efficacité étant très différée dans le temps. Deux études précisent le délai moyen d'obtention d'une rémission de la sécrétion hormonale : 36 et 50 mois (28,33), et 3 études présentent des résultats avec des taux actuariels illustrant également le délai relativement long d'obtention d'une rémission de la sécrétion : à 2 ans : 11 % ; à 3 ans : 28,6 % ; à 5 ans : 44 %, 52,6 % et 60 % (3 études) ; à 8 ans : 57,1 % (23,33,34).

Dans 4 études, il est précisé que certains patients ont une évolution des symptômes de céphalées ou une insuffisance d'efficacité sur la sécrétion hormonale, un des signes d'élargissement de la selle turcique en imagerie cérébrale (19,23,33,34).

Une revue de la littérature a été publiée par Yang *et al.* en 2010. Elle se base sur une recherche exhaustive de la littérature publiée de 1998 à 2009. Cette revue a inclus 26 articles, représentant au total 970 patients traités, avec un suivi moyen de 48,5 mois (\pm 25,8). Le taux de contrôle global avec ou sans traitement médicamenteux est de 73 %, le taux de contrôle tumoral sans traitement médicamenteux est compris entre 48 % et 53 %. Le délai moyen d'obtention de la rémission est de 28 mois (\pm 13,7) (38).

Dans le prolactinome

Sur la période 2005–2010, 5 études (19,20,25,28,29) (cf. tableau 4) présentent des données détaillées sur le prolactinome, dont 4 études incluant un petit nombre de patients (15 à 37) et une étude chinoise sur 176 patients (19).

Les résultats en termes de contrôle tumoral, disponibles dans 4 articles varient de 89 % à 100 %, la diminution du volume tumoral présentée dans 3 études varie de 46 % à 83 %. Toutes les études présentent des résultats de rémission de la sécrétion hormonale, basés sur le dosage de prolactine, en termes de pourcentage de patients. Le taux de rémission de la sécrétion hormonale varie de 23 % à 50 % des patients. Une étude précise le délai moyen d'obtention d'une rémission de la sécrétion hormonale, soit 24 mois (28), et une étude présente des résultats avec des taux actuariels illustrant également le délai relativement long d'obtention d'une rémission de la sécrétion : 5 ans : 20,7 %, à 8 ans : 50 % (34).

Seule l'étude de Wan *et al.* mentionne des évolutions de la maladie, avec un élargissement de la selle turcique chez 12 patients, dont 9 ont eu une nouvelle séance de radiochirurgie et l'apparition de céphalées chez 2 patients, conduisant à une résection transsphénoïdale (19).

Dans la maladie de Cushing

Sur la période 2005–2010, 5 études incluant de 18 à 90 patients présentent des données détaillées sur la maladie de Cushing (19,25,27,28,37) de 13 patients (*cf.* tableau 5). Les résultats en termes de contrôle tumoral sont disponibles dans 3 études ; ils varient de 90 % à 100 %. Seules 2 études présentent les résultats en termes de diminution du volume tumoral avec des taux de 92,5 % et 95 %. La rémission de la sécrétion hormonale en termes de pourcentage de patients est évaluée sur le taux d'ACTH dans deux études (19,28) : sur le cortisol libre urinaire dans une étude (27) et sur l'ACTH et le cortisol dans la dernière étude (25). Le taux de rémission de la sécrétion hormonale varie de 28 % à 54,4 %. Deux études précisent le délai moyen d'obtention d'une rémission de la sécrétion hormonale : il est de 13 mois dans l'étude de Jagannathan *et al.* (27) et de 28 mois dans l'étude de Castinetti *et al.* (28). Aucune ne présente des résultats avec des taux actuariels.

Trois études mentionnent des récurrences après rémission (27,28) ou un élargissement de la selle turcique (19). Une seule étude rapporte un taux de 20 % des patients ayant eu une rémission (27).

Sur l'ensemble des études, l'efficacité de la radiochirurgie par Gamma Knife est exprimée en termes de contrôle tumoral. Celui-ci est calculé à partir du nombre de patients dont le volume tumoral a diminué ou est stable, rapporté au nombre total de patients traités. Ce mode d'évaluation ne permet pas de comparer les résultats de contrôle tumoral suivant le type d'adénome, d'autant que les durées de suivi des patients sont différentes d'une étude à l'autre. Le taux de contrôle tumoral observé sur l'ensemble des études varie de 87,1 % à 100 %.

Les critères biologiques de mesure de la sécrétion hormonale pathologique sont également très hétérogènes d'une étude à l'autre, et ne permettent pas de comparer, en termes de rémission hormonale, les résultats des différentes études.

Pamir *et al.*, qui ont étudié les adénomes non sécrétants et sécrétants (acromégalie et prolactinome), observent une plus forte réduction tumorale dans les tumeurs sécrétantes de l'hormone de croissance (60 % du volume initial en moyenne) que dans les tumeurs non sécrétantes ou que dans les prolactinomes (70 % à 75 % du volume initial) (24).

Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques d'efficacité ont été recherchés par différents auteurs, et diffèrent selon les études.

Pamir *et al.* ont montré en analyse multivariée qu'une dose marginale inférieure à 17 Gy ainsi que l'invasion du sinus caverneux sont liées à une réduction plus faible du volume tumoral après radiochirurgie (24).

Castinetti *et al.* retrouvent, en analyse univariée, le volume tumoral initial et le niveau des sécrétions hormonales comme facteur pronostique d'efficacité (28).

Dans les adénomes non sécrétants, Mingione *et al.* ont étudié les facteurs liés à une réduction du volume tumoral. Ils n'ont pas retrouvé de lien avec l'extension de la tumeur. En analyse multivariée, ils ont démontré qu'une dose périphérique plus élevée était liée à un meilleur résultat et qu'une dose marginale < 12 Gy était prédictive d'un moins bon résultat (16).

Pour les adénomes sécrétants, plusieurs auteurs présentent les facteurs prédictifs d'efficacité par type d'adénome, notamment Castinetti et Brue ayant synthétisé dans une revue de la littérature les données disponibles en 2009. Cependant, la méthodologie de cette revue de la littérature est discutable, elle ne précise pas les caractéristiques des patients ni celle des traitements (39).

▪ **Dans l'acromégalie**

Les principaux facteurs prédictifs retrouvés par Castinetti et Brue sont le volume de la cible, les taux hormonaux initiaux et la dose reçue (39). Un effet radioprotecteur des somatostinergiques a été décrit par Jagannathan *et al.* (22), mais non retrouvé systématiquement par tous les auteurs. Jezková *et al.* ne mettent pas en évidence le lien entre l'arrêt des agonistes de la dopamine lors de la radiochirurgie, la dose reçue et la normalisation de la prolactinémie (34). Ils observent par ailleurs que la normalisation hormonale est significativement meilleure chez les patients ayant eu une chirurgie préalable, qu'elle n'est pas différente chez les patients avec une radiothérapie préalable. L'efficacité hormonale de la radiochirurgie par Gamma Knife serait meilleure quand l'activité hormonale avant traitement est basse, et ne dépendrait pas de la taille de la tumeur avant la radiochirurgie (34).

La revue de la littérature de Yang *et al.* ne retrouve pas non plus de lien entre la taille de la tumeur et le contrôle de la maladie (38).

▪ **Dans le prolactinome**

Les facteurs prédictifs seraient le volume de la cible et la dose reçue, et il y aurait un effet radioprotecteur des agonistes dopaminergiques selon Castinetti et Brue (39). Mais Jezková *et al.* ne mettent pas en évidence de lien entre l'arrêt des agonistes de la dopamine et une meilleure efficacité en termes de normalisation de la prolactinémie (20). Selon Pouratian *et al.*, les facteurs prédictifs de la rémission hormonale seraient l'absence d'agoniste de la dopamine lors de la radiochirurgie et le volume de la tumeur avant la radiochirurgie (29).

▪ **Dans la maladie de Cushing**

Les facteurs prédictifs sont le volume tumoral et la dose à la cible. L'efficacité ne semble pas liée au niveau de sécrétion hormonale initiale, et il y aurait un effet protecteur du kétoconazole lors de la radiochirurgie (39).

Selon Jagannathan *et al.*, il ne semble pas y avoir de lien entre l'efficacité du traitement sur le volume tumoral et l'efficacité sur la sécrétion hormonale pathologique (27).

Tableau 2. Efficacité de la radiochirurgie par Gamma Knife (GKS) dans le traitement de l'adénome hypophysaire non sécrétant.

Étude	Effectif Pays	Chirurgie préalable (% de patients)	Volume/diamètre tumoral moyen avant GK (cm ³ /mm)	Dose marginale moyenne /médiane (Gy)	Isodose (moyenne/ médiane)	Suivi moyen/ médian (mois)	Contrôle tumoral Actuariel /dernières nouvelles (%)	Diminution du volume tumoral (% patients)
Pollock <i>et al.</i> , 2008 (14)	62 États-Unis	95,2 %	Med : 24 mm Vol traité med : 4 cm ³	16,3	NR	Med : 64	Actuariel à 3 ans : 95 %	59,7 %
Liscák <i>et al.</i> , 2007 (26)	79 République tchèque	84,6 %	Med : 3,45 cm ³	20	50 %	Med : 60	100 %	88,6 %
Mingione <i>et al.</i> , 2006 (16)	100 États-Unis	92 %	Moy : 4,8 cm ³	18,5	44,5 %	Moy : 44,9	92,2 %	65,6 %
Iwai <i>et al.</i> , 2005 (21)	31 Japon	100 %	Med : 19,1 mm	14	50 %	Moy : 59,8	87,1 %	58,1 %
Kobayashi, 2009 (25)	71 Japon	91,5 %	Med : 29,2 mm	14,1	NR	84,5 % suivi > 36 mois	Taux brut à 36 mois 96,7 %	Taux brut à 36 mois : 71,7 %
Hayashi <i>et al.</i> , 2010 (37)	43 Japon	100 %	Envahissement sinus caverneux	18,2	80 %*	Moy : 36*	100 %	NR

NR : non renseigné ; Moy : moyenne ; Med : médiane ; * Sur l'ensemble des adénomes de la série (sécrétants ou non).

Tableau 3. Efficacité de la radiochirurgie par Gamma Knife dans le traitement de l'acromégalie.

Étude	Effectif Pays	Chirurgie préalable (% de patients)	Volume tumoral moyen avant GK (cm ³)	Dose marginale moyenne/médiane (Gy)	Isodose (moy)	Suivi moyen/médian (mois)	Contrôle tumoral (% des patients)	Diminution du volume tumoral (% des patients)	Rémission sécrétion hormonale (% des patients)	Évolution clinique
Castinetti <i>et al.</i> , 2009 (28)	43 France	69,8 %	Moy : 1,2 cm ³	Moy : 26	50 %				41,9 % Délai moy : 50 mois	
Wan <i>et al.</i> , 2009 (19)	103 Chine	NR	2,3 à 21,5 cm ³	Moy : 21,4	57,6 %	NR	95,1 %	NR	36,9 %	Nouvelle RC : 2/3 patients avec selle élargie
Pollock <i>et al.</i> , 2007 (33)	46 États-Unis	93,5 %	Med : 3,3 cm ³	20	NR	Med : 63	100 %	69,6 %	Sans traitement : 50 % Délai med : 36 mois Taux actuariel : à 24 mois : 11 % ; à 60 mois : 60 %	Insuffisance d'efficacité sur la sécrétion hormonale : 2 patients Nouvelle RC : 1 patient Craniotomie + RC : 1 patient
Castinetti <i>et al.</i> , 2005 (35)	82 France	76,8 %	Macroadénome : 90,2 % Microadénome : 9,8 %	Moy : 26	50 %	Moy : 49,5	NR	NR	Sans traitement : 17 % Avec traitement 23,2 %	
Gutt <i>et al.</i> , 2005 (36)	44 Allemagne	97,7 %	Med : 1,5 cm ³	Dose minimale du volume cible : 18	50 %	Moy : 22,8 mois	NR	NR	IGF-1 normal à la dernière visite : 47,7 %	
Kobayashi <i>et al.</i> , 2005 (30)	67 Japon	73,1 %	Moy : 5,4 cm ³	Moy : 18,9	NR	63,3	100 %	65,3 %	- GH < 5 ng/ml : 40,5 % - IGF-I < 400 ng/ml :	

Étude	Effectif Pays	Chirurgie préalable (% de patients)	Volume tumoral moyen avant GK (cm ³)	Dose marginale moyenne/médiane (Gy)	Isodose (moy)	Suivi moyen/médian (mois)	Contrôle tumoral (% des patients)	Diminution du volume tumoral (% des patients)	Rémission sécrétion hormonale (% des patients)	Évolution clinique
									40,7 %	
Jagannathan <i>et al.</i> , 2008 (22)	95 États-Unis	100 %	Moy : 2,69 cm ³	Moy : 22	Med : 50 %	Imagerie Moy : 47 Endocrine Moy : 57	97,8 %	92,2 %	IGF-I : 52,6 %	
Jezková <i>et al.</i> , 2006 (34)	96 République tchèque	74 %	Moy : 2,21 cm ³	Moy : 32	NR	Moy : 53,7	NR	61,1 % entre 2 à 5 ans	GH et IGF-I normaux : à 3 ans : 28,6 % à 5 ans : 44,2 % à 8 ans : 57,1 %	Nouvelle RC pour insuffisance d'efficacité sur la sécrétion hormonale : 13 patients
Vik-Mo <i>et al.</i> , 2007 (17)	61 Norvège	91,8 %	Moy : 1,23 cm ³	Moy : 26,5	49,5 %	Moy : 66	100 %	46,8 %	Normalisation GH et IGF-I sans traitement : 17 %	
Losa <i>et al.</i> , 2008 (23)	83 Italie	100 %	Med : 1,1 cm ³	Med : 21,5	50 %	Med : 69	97,6 %	45,8 %	Sans traitement : 62 % Taux actuariel à 5 ans : 52,6 %	Récidive après normalisation entraînant une nouvelle RC : 1 patient
Hayashi <i>et al.</i> , 2010 (37)	25 Japon	100 %	Envahissement sinus caverneux	Moy : 25,2*	80 %**	Moy : 36**	100 %	NR	Normalisation : 40 % Amélioration : 44 %	NR

NR : non renseigné ; RC : radiochirurgie ; Moy : moyenne ; Med : médiane ; * : Sur l'ensemble des adénomes sécrétants de la série ; ** : Sur l'ensemble des adénomes de la série (sécrétants ou non).

Tableau 4. Efficacité de la radiochirurgie par Gamma Knife dans le traitement du prolactinome.

Étude	Effectif Pays	Chirurgie préalable (% de patients)	Volume tumoral moyen avant GK (cm ³)	Dose marginale moyenne (Gy)	Isodose (moy)	Suivi moyen (mois)	Contrôle tumoral (% des patients)	Diminution du volume tumoral (% des patients)	Rémission sécrétion hormonale (% des patients)	Evolution des signes neurologiques Déficit pituitaire
Castinetti <i>et al.</i> , 2009 (28)	15 France	46,7 %	1,6	25	50 %				46,7 % Délai moy : 24 mois	
Wan <i>et al.</i> , 2009 (19)	176 Chine	NR	1,2 à 17,9	22,4	55,3 %	NR	90,3 %		23,3 %	Nouvelle RC : 9/12 patients avec selle élargie
Jezková <i>et al.</i> , 2009 (20)	35 République tchèque	28,6 %	Microadénome : 25,7 % Macroadénome : 74,3 % Volume cible Moy : 2,37	34	NR	75,5	97,1 %	82,4 %	Sans traitement : Taux actuariel ; à 60 mois : 20,7 %, à 96 mois : 50 %	
Pouratian <i>et al.</i> , 2006 (29)	37 2 sous-groupes suivi endocrino - suivi imagerie États-Unis	83-85 %	Endocrino : 3 Imagerie : 3,4	Endocrino : 18,6 Imagerie : 18,9	NR	Endocrino : 58 Imagerie : 52	89,3 %	46,4 %	Sans traitement : 26,1 %	
Kobayashi, 2009 (25)	27 patients sur 30 suivis plus de 18 mois Japon	51,9 %	4,6	18,4	NR	37,4	(N = 24) 100 %	(N = 24) 83,3 %	(N = 23) 43,5 % (PRL < 10 ng/ml)	

NR : non renseigné ; RC : radiochirurgie ; PRL : prolactinome ; Moy : moyenne.

Tableau 5. Efficacité de la radiochirurgie par Gamma Knife dans le traitement de la maladie de Cushing.

Étude	Effectif Pays	Chirurgie préalable (% de patients)	Volume tumoral moyen avant GK (cm ³)	Dose marginale moyenne (Gy)	Isodose (moy)	Suivi moyen	Contrôle tumoral (% des patients)	Diminution du volume tumoral (% des patients)	Rémission sécrétion hormonale (% des patients)	Évolution des signes neurologiques Déficit pituitaire
Castinetti <i>et al.</i> , 2009 (28)	18 France	66,7 %	0,5	29	50 %				(ACTH) 50 % Délai moy : 28 mois	Récidive : 2 patients ayant eu une rémission
Wan <i>et al.</i> , 2009 (19)	68 Microad. : 21 Macroad. : 47 Chine	NR	Microad. : 0,8 à 1,1 Macroad. : 1,2 à 6,4	Microad. : 18,9 Macroad. : 24,9	Microadénome moy : 50 % Macroadénome moy : 54,7 %	NR	89,7 %		(ACTH) 27,9 %	Nouvelle RC : 4/5 patients avec selle élargie
Jagannathan <i>et al.</i> , 2007 (27)	90 États-Unis	98,9 %	NR	23	30 à 70 %	Imagerie moy : 36 mois Endocrino- logie moy : 41,3 mois	95,5 %	92,5 %	(cortisol libre urinaire) 54,4 % Délai moy : 13 mois	Récidive : 20 % de patients ayant eu une rémission
Kobayashi, 2009 (25)	25 patients avec suivi > 30 mois (sur 30 patients traités) Japon	84 %	3,24	28,7	NR	Moy : 64,1	(N = 20) 100 %	(N = 20) 95 %	(ACTH/cortisol) (N = 20) 35 %	
Hayashi <i>et al.</i> , 2010 (37)	13 Japon	100 %	Envahissement sinus caverneux	Moy : 25,2*	80 %**	Moy : 36**	77 %	NR	Normalisation : 38 % Amélioration : 38 %	NR

NR : non renseigné ; ACTH : adrénocorticotrophine ; Moy : moyenne ; Microad. : microadénome ; macroad : macroadénome ; * : Sur l'ensemble des adénomes sécrétants de la série ; ** : Sur l'ensemble des adénomes de la série (sécrétants ou non).

III.2 Radiochirurgie par accélérateur Linac

Sur la période 2005–2010, une seule étude a été publiée avec les résultats de la radiochirurgie par accélérateur linéaire. Elle porte sur 142 patients (175 adénomes traités en tout) avec un suivi de plus de 12 mois (32). Il s'agit de 37 adénomes non sécrétants et 105 sécrétants (64 acromégalies, 17 maladies de Cushing, 13 adénomes à prolactine, 9 tumeurs de Nelson et 2 adénomes thyroïdiques). Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau 6.

Caractéristiques des traitements

- La dose thérapeutique moyenne (\pm écart type) est de $15,3 \pm 3,1$ Gy (8 à 20). La dose maximale est de : $33,7 \pm 9,1$ Gy (12,6 à 57,4).
- Le nombre moyen d'isocentres est de $3,0 \pm 1,5$ (1 à 9).

Contrôle tumoral

Le contrôle tumoral global exprimé en termes de pourcentage de patients est de 96,5 % (137/142) ; il varie de 88,2 % dans les maladies de Cushing à 100 % dans les adénomes à prolactine et dans les adénomes non sécrétants. Le taux global de diminution du volume tumoral est de 32,4 % ; il varie de 23,4 % dans les acromégalies à 44,4 % dans les maladies de Nelson (sur 9 cas). Il est de 100 % sur les 2 cas d'adénomes thyroïdiques. Une récurrence a été observée chez 5 patients : 2 patients présentant une acromégalie et 3 présentant des adénomes corticotropes.

Contrôle de la sécrétion hormonale pathologique

La normalisation de la sécrétion hormonale, évaluée sur les 105 patients présentant un adénome sécrétant, est de 45,7 % au dernier contrôle disponible. Le pourcentage de normalisation sans traitement hormonal (guérison) est de 35,2 %. Les taux actuariels de normalisation de la sécrétion hormonale sont de 34,3 % à 3 ans et de 51,1 % à 5 ans.

Facteurs pronostiques

Le seul facteur pronostique, identifié en analyse univariée, est le type d'adénome, avec une plus grande probabilité de guérison pour les adénomes corticotropes ($p = 0,01$).

Tableau 6. Efficacité de la radiochirurgie par accélérateur Linac dans le traitement de l'adénome hypophysaire.

Étude	Effectif	Traitement préalable (% de patients)	Volume tumoral moyen avant GK (cm ³)	Isodose moyenne (%)	Dose marginale moyenne (Gy)	Suivi moyen (mois)	Contrôle tumoral (% des patients)	Diminution du volume tumoral (% des patients)	Normalisation de la sécrétion hormonale (% patients)	Évolution clinique
Voges <i>et al.</i> , 2006 (32) Allemagne	Global 142	96,5 %	4,3	NR	15,3	81,9	96,5 %	32,4 %	Normalisation : 45,7 %	
	Non sécrétant 37	NR	5,3		13,4		100 %	40,5 %	-	
	Acromégalie 64	NR	3,0		16,5		96,9 %	23,4 %	Normalisation : 46,9 % Guérison : 37,5 %	2 récurrences
	ACTH 17	NR	2,9		16,4		88,2 %	29,4 %	Normalisation : 64,7 % Guérison : 52,9 %	2 récurrences
	Prolactinomes 13	NR	6,5		13,5		100 %	38,5 %	Normalisation : 38,5 % Guérison : 15,4 %	
	Nelson 9	NR	3,1		NR		88,9 %	44,4 %	Normalisation : 22,2 % Guérison : 11,1 %	1 récurrence
	TSH 2	NR	3,1 et 5,7		NR		100 %	100 %		

NR : non renseigné ; ACTH : adrénocorticotrophine ; TSH : *thyroid stimulating hormone* ou « thyroestimuline ».

III.3 Radiothérapie stéréotaxique fractionnée (RSF)

Sur la période de recherche retenue pour l'analyse de la littérature, une seule étude est identifiée sur la radiothérapie stéréotaxique fractionnée dans les adénomes (31).

Caractéristiques des patients

L'étude porte sur 110 patients, dont 63 présentent un adénome non sécrétant et 47 un adénome sécrétant (31 acromégalies, 10 syndromes de Cushing, 4 prolactinomes et 2 adénomes sécrétants de l'hormone de croissance et de l'ACTH). Le volume tumoral médian avant radiothérapie stéréotaxique est de 4,2 cm³.

Chez 81 % des patients, la RTSIF est réalisée après une chirurgie d'exérèse incomplète et le délai médian entre la chirurgie et la RTSIF est de 3 mois (0 à 6 mois). La RTSIF en première intention est réalisée chez 19 % des patients.

La radiothérapie stéréotaxique est administrée en 5 fractions de 1,8 Gy, soit une dose moyenne de 50,4 Gy par patient. Le suivi médian est de 82 mois avec une période de suivi minimale de 4 ans.

Données d'efficacité

Parmi les 75 patients avec tumeur détectable persistante avant RTSIF, 98,7 % présentent un contrôle tumoral au dernier bilan. Au total, 89,3 % des patients ont une réduction tumorale et seul un patient présente une progression tumorale, soit un taux de survie sans progression de la tumeur de 99 %, en plateau à partir du 33^e mois.

Parmi les 47 patients avec sécrétion hormonale persistante avant radiothérapie, une normalisation en l'absence de traitement supprimeur est observée dans 42,6 % des cas. Une normalisation ou une réduction supérieure à 50 % des dosages hormonaux associées à un traitement supprimeur ont été retrouvées dans 100 % des cas.

Les pourcentages de rémission complète de la sécrétion hormonale sont détaillés par type d'adénome :

- acromégalie : 29 % (9/31) ;
- adénome corticotrope : 100 % (10/10) ;
- prolactinome : 25 % (1/4) ;
- acromégalie + prolactinome : 0 % (0/2).

Facteurs pronostiques

En analyse univariée, le seul facteur prédictif de l'absence d'une réponse tumorale complète est une extension suprasellaire > 2 cm ($p = 0,01$), et le seul facteur prédictif de l'absence d'obtention d'une rémission complète de la sécrétion hormonale est le type d'adénome, avec un meilleur taux de rémission dans les adénomes somatotropes (acromégalie) que dans les adénomes corticotropes ($p < 0,0001$). La réponse est également plus lente dans les adénomes somatotropes ($p < 0,001$).

IV. SÉCURITÉ ET COMPLICATIONS

Quelle que soit la technique, le risque le plus important est le développement d'une neuropathie optique si l'adénome est au contact du nerf optique. Selon Liscák *et al.* ce risque est lié à la dose (26).

Le deuxième risque redouté est l'hypopituitarisme, qui peut survenir 4 à 5 ans après la radiochirurgie (26,28).

IV.1 Complications de la radiochirurgie

Radiochirurgie par Gamma Knife

Dans les séries qui analysent la radiochirurgie par Gamma Knife (14,16,19,21,24-26,28,33,35-37) (cf. tableau 7), les principales complications décrites sont :

- un déficit de la sécrétion pituitaire, retrouvé dans 15 études sur les 19 analysées, avec une fréquence variant de 2 % à 30 % et des atteintes endocrines très diverses ;
- des altérations visuelles et du champ visuel, retrouvées dans 6 études, avec une fréquence comprise entre 1 % et 18 % ;
- 1 cas de névralgie du trijumeau (28) ;
- des céphalées transitoires, dans 2 études, mais avec une fréquence de 4 % à 5 % (19,23) ;
- de rares cas de crises d'épilepsie généralement transitoires (1 patient dans 1 étude), des troubles moteurs avec des troubles de la mémoire (1 patient dans 1 étude).

Aucune tumeur radio-induite n'a été mise en évidence, mais quelques cas de lésions postradiques observées à l'imagerie ont été notifiés dans une étude (3 cas/90 patients traités) (27), des nécroses postradiques dans 2 séries, avec respectivement 9 cas/347 patients traités (19) et 1 cas de nécrose entraînant un kyste temporal/46 patients traités (33).

Des décès au cours du suivi ont été mentionnés dans 7 séries, dont une étude avec un décès par hémorragie sous-arachnoïdienne et un décès dû à un hypopituitarisme (25) et une étude avec 2 décès liés à la maladie (22).

Une revue de la littérature, publiée fin 2010, présente une analyse de 29 séries (445 patients traités par radiochirurgie pour la maladie de Cushing). Elle montre que le déficit pituitaire est la complication la plus fréquente, avec une fréquence de 0 % à 52 % selon les séries. Sur l'ensemble des séries analysées, 6 % des patients présentent des complications oculaires, allant d'une quadranopsie à la cécité complète. Les complications à type d'atteintes de nerfs crâniens sont rares et souvent transitoires. Quatre patients, soit moins de 1 %, présentent des lésions de la carotide (40).

Radiochirurgie par accélérateur Linac

Dans la seule étude analysée sur la radiochirurgie par accélérateur linéaire (cf. tableau 7), le risque de survenue d'un nouveau déficit pituitaire est estimé à 13,2 % et à 18,3 %, respectivement à 3 et à 5 ans (32). Les autres effets indésirables retrouvés sont :

- une quadranopsie chez un patient ;
- une baisse de l'acuité visuelle chez un patient ;
- un œdème posttraitement chez 4 patients se traduisant par des convulsions et des troubles de la mémoire).

IV.2 Les complications de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée

Dans l'étude de Colin *et al.* portant spécifiquement sur la radiothérapie stéréotaxique fractionnée (cf. tableau 7), 37 % des patients traités présentent un déficit pituitaire sur au moins un axe (31). Parmi les patients sans trouble visuel préopératoire, 2 présentent tardivement une baisse unilatérale de l'acuité visuelle non reliée à la radiothérapie. Une céphalée transitoire a été notée dans 6 cas.

IV.3 Facteurs de risque de complications

Radiochirurgie par Gamma Knife

Dans l'étude de Liscák *et al.*, le risque de développer une neuropathie optique cliniquement significative est de 1,1 % chez des patients recevant une dose ≤ 12 Gy ; les doses inférieures à 10 Gy sont considérées comme non associées à une morbidité (26). Une relation entre la survenue d'un hypopituitarisme et la dose moyenne reçue par l'hypophyse normale est retrouvée. Les seuils de risque diffèrent selon les axes endocriniens. L'axe adrénocorticotrope peut supporter des doses jusqu'à 18 Gy, alors que les axes gonadotrope et thyrotrope ne supportent pas plus de 15 Gy (26).

Pollock *et al.* ont retrouvé qu'un volume tumoral supérieur à 4 cm³ serait lié à un risque plus élevé de développer à 5 ans un nouveau déficit pituitaire (14). Mais d'autres auteurs n'ont pas mis en évidence de facteur prédictif de survenue de déficit pituitaire (17).

Radiochirurgie par accélérateur Linac

Dans l'étude de Voges *et al.*, en analyse univariée, les facteurs prédictifs retrouvés sont la dose reçue, le volume tumoral et l'extension de la tumeur (32).

Radiothérapie stéréotaxique fractionnée

Il n'a pas été décrit de facteur prédictif de la survenue de complications dans l'étude de Colin *et al.* analysant la radiothérapie stéréotaxique fractionnée (31).

Dans une étude qui compare la radiochirurgie à la radiothérapie stéréotaxique fractionnée, les auteurs ne décrivent pas de facteurs prédictifs de survenue de déficit pituitaire (18).

Tableau 7. Complications de la radiochirurgie et de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement de l'adénome hypophysaire.

Étude	Types d'adénomes/ Effectifs	Effets indésirables
Radiochirurgie par Gamma Knife		
Pollock <i>et al.</i> , 2008 (14) États-Unis	Adénome non sécrétant : 62	- Risque déficit pituitaire à 5 ans : 32 % (Facteur prédictif volume > 4 cm ³) - Pas d'altération visuelle - Trouble oculomoteur résolutif 1 patient
Liscák <i>et al.</i> , 2007 (26) République tchèque	Adénome non sécrétant : 79	- Nouveau déficit pituitaire chez 2 patients
Mingione <i>et al.</i> , 2006 (16) États-Unis	Adénome non sécrétant : 100	- Nouveau déficit pituitaire chez 12/61 (19,7 %) délai moyen : 27,7 mois - Aggravation d'un trouble visuel chez 1 patient - 8 décès au-delà d'un an, sans rapport avec la radiochirurgie
Iwai <i>et al.</i> , 2005 (21) Japon	Adénome non sécrétant : 31	- Altération visuelle chez 2/7 patients avec troubles visuels initiaux - Détérioration hormonale nécessitant hormonothérapie : 2 - 2 décès pendant le suivi (cirrhose, insuffisance cardiaque)
Kobayashi, 2009 (25) Japon	Total : 190 Non sécrétant : 71 Acromégalie : 67 Prolactinome : 27 Cushing : 25	- Altération de l'acuité visuelle : 5 patients (2,6 %) - Démence : 1 patient - Hématome sous-dural : 1 patient - 4 décès dus à 1 cancer colique, 1 hémorragie sous-arachnoïdienne, 1 hypopituitarisme, 1 AVC et 1 insuffisance rénale
Pamir <i>et al.</i> , 2007 (24) Turquie	Tout type d'adénome : 100	- troubles oculomoteurs transitoires devenus permanents après RC : 1 patient
Castinetti <i>et al.</i> , 2009 (28) France	Total : 76 Acromégalie : 43 Prolactinome : 15 Cushing : 18	- Nouveau déficit pituitaire : 21 % (Délai moy 48 mois)
Wan <i>et al.</i> , 2009 (19) Chine	Total : 347 Acromégalie : 103 Prolactinome : 176 Cushing : 68	- Hypopituitarisme : 1,7 % - Nécroses postradiques asymptomatiques : 9 - Vomissements nécessitant une craniotomie : 1 - Céphalées : 3 patients (dont 1 traité par craniotomie et 2 par résection transsphénoïdale) - 1 décès après 4 ans de suivi
Hayashi <i>et al.</i> , 2010 (37) Japon	Total : 89 Non sécrétant : 43 Acromégalie : 25 Prolactinome : 4 Cushing : 13 TSH : 2 FSH : 2	- Troubles oculomoteurs transitoires : 2 % - Pas de nouveau déficit pituitaire
Pollock <i>et al.</i> , 2007 (33) États-Unis	Acromégalie : 46	- Nouveau déficit pituitaire Actuariel : 10 % à 24 mois 33 % à 60 mois - Sténose carotide : 1 patient - Kyste temporal : 1 patient
Castinetti <i>et al.</i> , 2005 (35) France	Acromégalie : 82	- Nouveau déficit pituitaire 17 % (TSH : 3 – ACTH : 3 – LH/FSH : 7 – complet : 2) - névralgie du trijumeau et atteinte champ visuel : 1 patient
Gutt <i>et al.</i> , 2005 (36) Allemagne	Acromégalie : 44	Pas d'effet indésirable, mais suivi court

Étude	Types d'adénomes/ Effectifs	Effets indésirables
Jagannathan <i>et al.</i> , 2008 (22) États-Unis	Acromégalies : 95	- Nouveau déficit pituitaire : 34 % - Complication visuelle : 4 patients - Épilepsie temporale : 1 patient
Jezková <i>et al.</i> , 2006 (34) République tchèque	Acromégalies : 96	- Nouveau déficit pituitaire (TSH : 31,7 % – ACTH : 14 % – LH/FSH : 41,2 %)
Vik-Mo <i>et al.</i> , 2007 (17) Norvège	Acromégalies : 61	- Nouveau déficit pituitaire : 8/61 patients (13 %) - Atteinte champ visuel asymptomatique : 2 patients - Baisse de l'acuité visuelle non liée : 7 patients - Hémiparésie et trouble mémoire : 1 patient
Losa <i>et al.</i> , 2008 (23) Italie	Acromégalies : 83	- Nouveau déficit pituitaire : 8,5 % - Céphalées sévères nouvelles après RC : 3 patients - Rhinorrhée nécessitant intervention : 1 patient
Jezková <i>et al.</i> , 2009 (20) République tchèque	Prolactinome : 35	- Hypopituitarisme - Thyroïde : 4 patients - Axe adrénocortical : 1 patient - Panhypopituitarisme : 5 patients
Pouratian <i>et al.</i> , 2006 (29) États-Unis	Prolactinome : 37	- Nouveau déficit pituitaire chez 28 % des patients - Troubles oculomoteurs : 2 patients
Jagannathan <i>et al.</i> , 2007 (27) États-Unis	Cushing : 90	- Nouveau déficit pituitaire : 22,2 % - Ophthalmoplégie : 5 patients, dont 4 associée à baisse acuité visuelle - Altération champ visuel : 1 patient - Images pathologiques radio-induites : 3 patients
Radiochirurgie par accélérateur Linac		
Voges <i>et al.</i> , 2006 (32) Allemagne	Total : 142 Non sécrétant : 37 Acromégalie : 64 Cushing : 17 Prolactinome : 13 Nelson : 9 Thyréotrope : 2	- Risque de nouveau déficit pituitaire : 13,2 % à 3 ans 18,3 % à 5 ans - Quadranopsie : 1 patient - Baisse acuité visuelle : 1 patient - Œdème lobe temporal : 4 patients (convulsions, troubles mémoire)
Radiothérapie stéréotaxique fractionnée		
Colin <i>et al.</i> , 2005 (31) France	Total : 110 Non sécrétant : 63 Acromégalie : 31 Cushing : 10 Prolactinome : 4 GH + prolactine : 2	- Déficit pituitaire sur au moins 1 axe : 36,7 % - TSH : 28,6 % - ACTH : 32,3 % - FSH – LH : 13,9 % - Toxicité aiguë - Céphalées : 6 (5,5 %)

RC : radiochirurgie ; ACTH : adrénocorticotrophine ; TSH : *thyroid stimulating hormone* ou « thyroestimuline » ; AVC : accident vasculaire cérébral ; LH : *luteinizing hormone* ou « hormone lutéinisante » ; FSH : *Follicle-stimulating Hormone* ou « hormone folliculo-stimulante ».

IV.4 Risque de cancer radio-induit

Le risque de cancer radio-induit, après radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique, est l'un des points clé de cette évaluation, car elle porte sur des pathologies le plus souvent bénignes, pour lesquelles il est encore moins tolérable d'observer des cancérisations secondaires que lorsque l'on traite des pathologies cancéreuses au début.

Si l'on fait la synthèse de l'ensemble des séries analysées dans le cadre de cette évaluation, aucune cancérisation secondaire n'est relevée (20 séries avec radiochirurgie par Gamma Knife, 1 série avec Linac et 1 série avec radiothérapie stéréotaxique fractionnée). Une revue de la littérature de Starke *et al.*, publiée fin 2010, compare indirectement les techniques d'irradiation entre elles. Elle indique des taux de cancérisation secondaire après radiothérapie conventionnelle de 2 % à 10 ans et de 2,4 % à 20 ans. L'incidence à long terme des cancers radio-induits après radiochirurgie reste encore inconnue, même si elle est probablement plus faible que celle rapportée après radiothérapie conventionnelle (40). Il est cependant important de noter que très peu d'études portent sur des suivis suffisamment longs pour pouvoir voir apparaître ce type de tumeur.

V. COMPARAISON DES MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES

V.1 Radiothérapie stéréotaxique fractionnée *versus* radiochirurgie stéréotaxique

Une étude coréenne (*cf.* tableau 8) présente les résultats obtenus pour 64 patients ayant reçu une radiothérapie stéréotaxique fractionnée et 61 patients ayant été traités par radiochirurgie Gamma Knife (18).

Les pourcentages de réduction tumorale, complète et partielle, sont présentés globalement pour les deux groupes (81,8 % à 4 ans) de même que le taux actuariel de rémission complète de la sécrétion hormonale qui est de 26,2 % à 2 ans et de 76,3 % à 4 ans.

La rémission complète de la sécrétion hormonale est de 43,8 % dans le groupe radiochirurgie *versus* 36,4 % dans le groupe RTSIF. Le taux actuariel de survie sans progression de la tumeur est de 99 % à 2 ans, et de 97 % à 4 ans.

Il n'a pas été montré de différence entre les deux groupes de traitement, hormis le fait que la rémission de la sécrétion hormonale est plus rapide dans le groupe radiochirurgie (26 mois *versus* 63 mois, $p = 0,007$). L'analyse multivariée retrouve un rôle de la modalité thérapeutique et du type d'adénome, les adénomes corticotropes sont plus sensibles aux deux types de traitement.

L'apparition d'un hypopituitarisme nécessitant une hormonothérapie a été observée chez 11,5 % des patients qui n'en présentaient pas avant le traitement, dont 10 patients sur 11 dans le groupe radiothérapie stéréotaxique fractionnée. Il n'a pas été retrouvé de facteur prédictif de l'hypopituitarisme.

Il s'agit d'une étude, rétrospective, non randomisée, avec des populations qui diffèrent en termes de volume tumoral médian (6 cm³ pour la RTSIF et 3,2 cm³ pour la RC) et en termes de durées de suivi des patients.

Il est difficile, dans ce contexte de faible niveau de preuve, de comparer l'efficacité des différents traitements et de conclure à l'équivalence ou à la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre.

Tableau 8. Comparaison de la radiochirurgie et de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée dans le traitement de l'adénome hypophysaire.

Étude	Groupes radiochirurgie N = 61	Groupes RTSIF N = 64
Kong <i>et al.</i> , 2007 (18) Corée	non sécrétant : 29 ACTH : 7 GH : 15 Prolactine : 10	non sécrétant : 42 ACTH : 1 GH : 15 Prolactine : 6
Traitement préalable	93,6 % des patients Pas de différence	
Volume tumoral médian avant GK	3,2 cm ³	6,0 cm ³
Isodose moyenne	50 %	-

Dose	25,1 Gy	Med : 50,4 Gy avec dose journalière de 2 Gy
Suivi moyen	25,4 mois	46,4 mois
Contrôle tumoral	Réduction partielle ou complète : 39,5 % des patients à 2 ans, 81,8 % des patients à 4 ans Pas de différence significative	
Rémission de la sécrétion hormonale	Rémission complète 26,2 % des patients à 2 ans, 76,3 % des patients à 4 ans. Pas de différence significative	
Délai de rémission	26 mois	63 mois (p = 0,007)
Décès	1 décès chez 1 acromégalie pour complications cardiovasculaires	1 décès chez 1 prolactinome pour cancer du poumon

ACTH : adrénocorticotrophine ; GH : *growth hormone* ou « hormone de croissance » ; GK : Gamma Knife ; Med : médiane.

Une revue de la littérature sur le traitement de la maladie de Cushing note que, malgré l'absence de comparaison directe, les données publiées suggèrent un meilleur contrôle tumoral et hormonal après radiothérapie fractionnée qu'après radiochirurgie (41).

Bien que l'incidence des effets à long terme autres que l'hypopituitarisme soit faible, le risque d'atteinte du tissu normal semble être plus élevé avec un traitement en une séance qu'avec un traitement fractionné.

Minniti et Brada concluent, qu'en raison de sa moindre efficacité et de sa plus grande toxicité, la radiochirurgie n'est pas le traitement approprié dans la maladie de Cushing (41).

Cependant, cette étude ne comporte aucune étude comparative contrôlée, et la méthode de sélection et d'analyse des articles n'est pas précisée.

V.2 IICS versus radiothérapie conventionnelle

Deux études rétrospectives observationnelles, non randomisées, portant sur des petites séries, comparent la RC et la RTSIF à la radiothérapie conventionnelle.

Dans l'étude de Mondok *et al.* (15) les résultats portent sur 66 patients atteints d'acromégalie et traités soit par RC Gamma Knife (26 patients), soit par radiothérapie conventionnelle (40 patients).

En termes d'efficacité, aucune différence significative n'est observée : le contrôle tumoral est de 100 % au cours du suivi dans les deux groupes. La régression complète de la tumeur est obtenue dans 40 % et 26 % des cas respectivement dans le groupe radiothérapie conventionnelle et radiochirurgie. La diminution tumorale est obtenue dans 40 % et 52 % des cas respectivement.

La normalisation hormonale est obtenue dans 10 % des cas dans le groupe radiothérapie conventionnelle et 25 % des cas dans le groupe RC (15).

Cependant, il est difficile de conclure à une meilleure efficacité d'une technique par rapport à l'autre, car il s'agit d'une étude rétrospective, avec des effectifs déséquilibrés, des caractéristiques de patients différentes entre les deux groupes ; la proportion de macroadénomes est plus élevée dans le groupe radiothérapie (p = 0,03). Le délai moyen de suivi est de 13 ans dans le groupe radiothérapie et de 4 ans dans le groupe radiochirurgie (avec 3 perdus de vue).

Dans l'étude de Puataweepong *et al.*, les 12 patients ayant bénéficié de RTSIF ont été regroupés avec 39 patients ayant eu une radiochirurgie pour former un groupe stéréotaxie assez hétérogène, qui est comparé à un groupe de 22 patients ayant reçu une radiothérapie conventionnelle (42).

Le contrôle tumoral à 5 ans est de 95 % dans le groupe radiothérapie conventionnelle et de 96 % dans le groupe stéréotaxique.

Dans le groupe radiothérapie conventionnelle, une récurrence à 6 ans a nécessité une réintervention.

Dans le groupe stéréotaxie, deux patients, avec des adénomes corticotropes (l'un ayant eu une RTSIF et l'autre une radiochirurgie) ont présenté une récurrence ayant nécessité chacune une réintervention, respectivement à 20 et à 15 mois.

La normalisation de la sécrétion hormonale à 3 ans est obtenue dans 72 % des cas dans le groupe conventionnel et dans 61 % des cas dans le groupe stéréotaxique (50 % chez les malades avec radiothérapie stéréotaxique fractionnée et 75 % chez les malades avec radiochirurgie).

Dans le groupe radiothérapie conventionnelle, 2 décès ont été rapportés (accident vasculaire cérébral, pancréatite). La survie sans traitement hormonal est de 50 % dans le groupe radiothérapie conventionnelle, et de 75 % dans le groupe stéréotaxique sans individualisation selon le traitement reçu.

Dans cette étude, les caractéristiques initiales des patients des deux groupes sont différentes sur plusieurs aspects : dans le groupe stéréotaxie, les patients avec radiochirurgie sont significativement plus jeunes, avec moins de chirurgie préalable. La médiane du volume tumoral est de 1 cm³ dans le groupe radiochirurgie comparée à 11,9 cm³ dans le groupe RTSIF. Il est difficile dans ce contexte de comparer l'efficacité des différents traitements.

Compte tenu de la qualité méthodologique de ces 2 études, il est difficile de conclure quant à l'équivalence ou à la supériorité d'une modalité de traitement par rapport à une autre.

Tableau 9. Comparaison des traitements stéréotaxiques et de la radiothérapie conventionnelle dans le traitement de l'adénome hypophysaire.

Étude	Traitement stéréotaxique	Radiothérapie conventionnelle
Puataweepong <i>et al.</i> , 2009 (42) Thaïlande	Radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique N = 51 non sécrétant : 30 ACTH : 5 GH : 14 Prolactine : 2	Radiothérapie conventionnelle N = 22 non sécrétant : 11 ACTH : 3 GH : 2 Prolactine : 6
Traitement préalable (% de patients)	90,2 % des patients	95,5 % des patients
Volume tumoral moyen avant traitement	10 cm ³	NR
Isodose moyenne	NR	NR
Dose	NR	Totale Med : 54 Gy sur 30 séances
Suivi moyen	4,7 ans	4,6 ans
Contrôle tumoral	96 % des patients à 5 ans	95 % des patients à 5 ans
Diminution du volume tumoral	NR	NR
Rémission de la sécrétion hormonale	61 % des patients à 3 ans (Radiochirurgie : 75 %) (Radiothérapie : 50 %)	72 % des patients à 3 ans
Décès	-	Décès 2 (AVC, pancréatite)

Étude	Traitement stéréotaxique	Radiothérapie conventionnelle
Mondok <i>et al.</i> , 2005 (15) Hongrie	Groupe radiochirurgie par Gamma Knife N = 26 Acromégalie	Groupe conventionnelle N = 40 Acromégalie
Traitement préalable	76,9 % des patients	80 % des patients
Volume tumoral moyen avant traitement	macroadénome 69,2 %	macroadénome 93,8 %
Isodose moyenne	NR	NR
Dose	Moy : 21 Gy	Totale Moy : 50 Gy
Suivi moyen	4 ans	13 ans
Contrôle tumoral	100 % des patients	100 % des patients
Diminution du volume tumoral	78,3 % des patients	77,5 % des patients
Rémission de la sécrétion hormonale	GH < 1 ng/ml à 3 ans : 25 % des patients	GH < 1ng /ml à 3 ans : 10 % des patients
Décès	-	-

ACTH : adrénocorticotrophine ; GH : *growth hormone* ou « hormone de croissance » ; NR : non renseigné ; AVC : accident vasculaire cérébral ; Med : médiane.

V.3 IICS versus chirurgie

Il n'y a pas d'étude comparant l'IICS à la chirurgie. Ce type d'étude serait cependant difficile à mener, dans la mesure où les traitements de radiochirurgie ou de radiothérapie stéréotaxique sont le plus souvent des traitements adjuvants de la chirurgie.

VI. PLACE DE L'IICS DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique des adénomes hypophysaires comprend la chirurgie, les traitements médicamenteux visant notamment à réduire les sécrétions hormonales pathologiques, la radiothérapie conventionnelle, la radiochirurgie et la radiothérapie stéréotaxique.

Le choix initial de la modalité de traitement dépend de l'histologie et de la taille de la tumeur, avec en particulier un choix qui peut être difficile pour les « incidentalomes » (tumeurs de découverte fortuite), dont la décision de traitement relève d'un accord pluridisciplinaire.

Le traitement de référence reste cependant le traitement chirurgical, et en particulier la résection transsphénoïdale (39).

Dans les études analysées, il apparaît que les traitements par radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique dans les adénomes hypophysaires sont majoritairement utilisés après un geste chirurgical et une résection présumée incomplète (70 % et plus dans la majorité des études), ce qui a déjà été mis en évidence dans les deux évaluations technologiques québécoise (43) et australienne (5).

Plusieurs auteurs soulignent l'efficacité de la radiochirurgie ou de la radiothérapie stéréotaxique dans cette situation, de même que son intérêt en cas de facteurs de risque contre-indiquant la chirurgie (44,45). Dans une série de patients traités par radiothérapie stéréotaxique fractionnée, le traitement combiné est d'ailleurs proposé d'emblée lorsque le bilan initial fait craindre une

résection incomplète. Dans ce cas, la radiothérapie stéréotaxique fractionnée est administrée entre 0 et 6 mois après le traitement chirurgical (31).

L'évaluation technologique de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) précise que l'exérèse chirurgicale permet de corriger rapidement l'hypersécrétion hormonale contrairement à la radiochirurgie. C'est pourquoi la chirurgie reste largement utilisée en première intention (43). Cette évaluation conclut par ailleurs à une efficacité de la radiochirurgie par Gamma Knife « dans le traitement des adénomes hypophysaires réfractaires aux traitements chirurgicaux consécutifs à la radiothérapie conventionnelle, ainsi que dans les microadénomes ou les tumeurs sellaires non compressives, ou également quand le patient refuse la chirurgie ou que l'abord transsphénoïdal n'est pas possible ».

L'évaluation australienne du *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) conclut, quant à elle, à un bénéfice de la radiochirurgie par Gamma Knife chez les patients présentant une tumeur résiduelle non fonctionnelle après chirurgie conventionnelle, en comparaison à la surveillance postchirurgicale seule. En revanche, aucune étude ne permet de conclure en ce qui concerne l'efficacité de la radiothérapie sur la sécrétion tumorale ni de conclure en termes de comparaison entre les deux techniques. En termes de sécurité, cette évaluation considère que les études suggèrent que les complications à court et à moyen termes sont rares, mais que la sécurité à long terme n'est pas certaine (5).

Il n'y a que très peu de données de comparaison entre les deux modalités de traitement radiochirurgie et RTSIF. L'évaluation technologique de l'*Alberta Heritage Foundation for Medical Research* (46) rapporte un article faisant état d'une efficacité plus rapide de la radiochirurgie par rapport à la radiothérapie stéréotaxique fractionnée sur la sécrétion hormonale pathologique dans les tumeurs sécrétantes, mais mentionne qu'il est nécessaire de mener d'autres études pour apporter plus d'éléments de comparaison en ce qui concerne les avantages et les inconvénients des différentes techniques.

Il existe des recommandations, datant de 2004, de la *Radiosurgery Practice Guideline Initiative* de l'*International RadioSurgery Association* sur le traitement des patients atteints d'adénome hypophysaire qui confirment le rôle de la radiochirurgie en 2^e intention (47).

VII. CONCLUSIONS DE L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

Cette évaluation repose sur un petit nombre d'études, la radiochirurgie par Gamma Knife étant la technique la plus évaluée (20 séries). Une seule étude présente les données obtenues sur une série traitée par accélérateur linéaire, et une seule étude les données d'une série traitée par radiothérapie stéréotaxique fractionnée.

Par rapport aux précédentes évaluations, réalisées notamment par les 2 agences australienne et canadienne, on dispose aujourd'hui de plus d'études avec des durées de suivi plus longues, allant de 5 ans à 8 ans.

Cependant, les études analysées sont en majorité des séries rétrospectives, monocentriques, avec des biais méthodologiques qui ne permettent pas de conclure avec un niveau de preuve élevé.

Dans la majorité des cas, les critères de jugement ne sont pas définis avec précision. Une grande hétérogénéité existe entre les patients en ce qui concerne la variété des types d'adénomes, les méthodes de mesure du contrôle tumoral ou de la sécrétion hormonale (diversité des critères biologiques) et les délais de mesure. Une différence de durée de suivi est observée entre les patients au sein d'une même étude ou entre les études.

Ce dernier point constitue une source de biais importante, impactant les résultats en termes d'efficacité et de tolérance. En effet, plus le patient est suivi longtemps, plus la probabilité est grande de montrer une évolution soit dans le sens d'une augmentation (inefficacité ou récurrence), soit d'une diminution de volume (efficacité très lente).

En raison de ces multiples facteurs d'hétérogénéité, l'interprétation des résultats issus de l'analyse de la littérature est donc très difficile.

En considérant les limites méthodologiques évoquées plus haut, il est néanmoins possible de faire une synthèse des résultats sur les points suivants :

- la radiochirurgie et la radiothérapie stéréotaxique sont le plus souvent employées en complément d'une résection chirurgicale présumée incomplète (de l'ordre de 80 % des patients prétraités) ;
- avec la radiochirurgie par Gamma Knife, l'efficacité en termes de contrôle tumoral varie entre 89 % et 100 % des patients, sans différence notable selon les types d'adénome (sécrétants ou non sécrétants et quel que soit le type de sécrétion) ;
- pour les adénomes sécrétants, l'efficacité de la radiochirurgie en termes de rémission de la sécrétion hormonale pathologique paraît moindre, elle est obtenue chez 17 % à 62 % des patients, sans qu'il soit possible de définir clairement si certains types d'adénome sont plus sensibles que d'autres ;
- le délai moyen d'obtention d'une réponse hormonale varie pour la radiochirurgie de 13 à 50 mois suivant les types d'adénome sécrétant et les études ;
- les facteurs prédictifs de l'efficacité sont difficiles à appréhender avec rigueur, compte tenu de la qualité des données ;
- les événements indésirables les plus fréquents sont l'hypopituitarisme secondaire sur un ou plusieurs axes. Il concerne, selon les études, 2 % à 30 % des patients et les atteintes visuelles (neuropathie optique, altérations visuelles et du champ visuel) qui peuvent être très variées et concernent 1 % à 18 % des patients. Dans la majorité des études, le degré de sévérité de même que le caractère transitoire ou permanent des complications ne sont pas renseignés ;
- le taux de récurrences n'est pas évalué précisément dans les études ;
- les facteurs prédictifs de complications semblent être la dose et le volume tumoral ;
- la radiothérapie stéréotaxique intracrânienne fractionnée n'est décrite que dans une seule étude française rapportant un taux de contrôle tumoral de 98,7 % et un taux de 100 % pour le contrôle de la sécrétion hormonale. La principale complication documentée est le déficit pituitaire retrouvé dans 37 % des cas ;
- Aucun cas de cancer radio-induit n'est décrit dans la littérature. Il est cependant important de noter que très peu d'études portent sur des suivis suffisamment longs pour pouvoir voir apparaître ce type de tumeur.

En ce qui concerne la comparaison des modalités de traitement (chirurgie, radiochirurgie, RTSIF et radiothérapie conventionnelle) et des différents appareils de radiochirurgie (Gamma Knife, accélérateurs linéaires) :

- il n'existe aucune étude comparative des techniques de radiochirurgie (Gamma Knife et accélérateurs linéaires) ;
- dans les études identifiées, aucune ne compare la chirurgie à la radiochirurgie ou à la radiothérapie stéréotaxique, notamment en première intention. Ces deux modalités d'irradiation étant le plus souvent des traitements adjuvants de la chirurgie, il est difficile de réaliser des études comparatives ;
- les seules études, comparant la radiochirurgie ou la RTSIF à la radiothérapie conventionnelle ou la radiochirurgie à la RTSIF, sont des séries rétrospectives avec des groupes de patients très hétérogènes qui ne permettent pas de conclure en termes d'efficacité et de sécurité à l'équivalence ou à la supériorité d'un traitement par rapport à un autre.

POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

I. CARACTÉRISTIQUES DE LA MALADIE

Selon les experts du groupe de travail (GT), en France, la radiochirurgie stéréotaxique est essentiellement proposée pour des reliquats d'adénomes hypophysaires soit sécrétants, soit non fonctionnels.

En règle générale, un abord chirurgical a déjà été effectué, mais l'exérèse n'a pu être complète. L'exemple le plus fréquent est celui du reliquat adénomateux développé au contact ou au sein d'un sinus caverneux.

Les experts soulignent la grande difficulté à évaluer en neuroradiologie la topographie et l'extension précise de l'adénome résiduel au moment de la radiochirurgie. Ils insistent sur la nécessité d'un bilan IRM, effectué par un neuroradiologue spécialisé avant toute décision de radiochirurgie et le jour de la radiochirurgie pour un ciblage plus sûr et plus précis.

Les experts suggèrent la possibilité de travailler avec les neuroradiologues, afin d'établir des standards d'exploration neuroradiologique IRM de la région sellaire et parasellaire avant la radiochirurgie d'un adénome résiduel et la propagation de ce standard, dans le cadre de la formation médicale continue des neuroradiologues.

De plus, les experts ont souligné la difficulté de différencier le tissu sain du tissu pathologique, notamment à cause des remaniements périphériques. Les récidives posttraitement sont en général à la marge de la cible.

En ce qui concerne la population cible, le codage de la Classification internationale des maladies – CIM-10 dans le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) – ne semble pas être utilisé de la même manière suivant les cliniciens. Un expert endocrinologue du groupe indique coder plus souvent en « tumeur d'évolution imprévisible » plutôt qu'en code D352 « tumeur bénigne de l'hypophyse ». Or, c'est le code D352, qui a été utilisé dans les analyses PMSI pour le chapitre sur la population cible et pour l'analyse économique.

II. CRITÈRES DE JUGEMENT

Dans les séries de la littérature, les critères de jugement sont le contrôle tumoral et le contrôle de la sécrétion hormonale pour les adénomes sécrétants.

Cependant, les critères de contrôle biologiques ne sont pas toujours pertinents, notamment dans la maladie de Cushing et dans l'acromégalie.

Selon les études, les seuils définis pour la normalisation sont différents, les méthodes de mesure sont différentes et, devant cette hétérogénéité, il est difficile de comparer les résultats. Il est donc nécessaire de standardiser les méthodes et d'utiliser les critères internationaux qui sont aujourd'hui reconnus mais pas toujours respectés.

Les experts du GT recommandent les critères d'évaluation cliniques et biologiques, définis par le Club français de l'hypophyse.

Ils insistent sur la nécessité d'une évaluation postradiochirurgicale de la fonction visuelle. Ce qui signifie qu'une évaluation précise de l'acuité visuelle et du champ de vision doit être réalisée avant et après traitement. Ceci est d'autant plus important si, dans l'histoire du patient, il est noté une souffrance visuelle préexistante, en rapport avec une compression chiasmatique ayant justifié l'abord chirurgical.

III. EFFICACITÉ DU TRAITEMENT

Le délai d'efficacité de la radiochirurgie peut aller jusqu'à 4 ans, ce qui implique aussi bien l'évaluation de l'efficacité que des complications.

En ce qui concerne la sécrétion hormonale, les experts rapportent qu'une efficacité immédiate peut parfois être observée, elle est suivie d'une remontée, mais ceci n'est pas décrit dans la littérature. Globalement, les résultats de la radiochirurgie sont considérés comme modestes sur la sécrétion hormonale, mais cela dépend des études et des malades inclus dans ces études.

Cependant, de l'avis d'un expert neurochirurgien, « il faudrait insister sur le fait que d'une part les patients non guéris sont souvent très améliorés avec des réductions importantes de leur hypersécrétion et une amélioration de leur condition générale et que d'autre part il s'agit d'un groupe de patients très difficiles dans une situation de cul de sac thérapeutique ayant échoué à toutes les autres prises en charge médicales et chirurgicales ».

Dans ce contexte, le taux de guérison, même modeste, fait de la radiochirurgie une solution thérapeutique précieuse pour ces patients en situation d'impasse.

Un facteur prédictif important de l'efficacité est la taille de la tumeur. On ne peut pas considérer de la même façon les petites tumeurs et les tumeurs supérieures à 3 cm de diamètre, qui ont moins de chance de guérir ; ce ne sont pas les mêmes malades.

Dans la littérature, une différence d'efficacité suivant les types d'adénome a été décrite, mais elle peut aussi être liée à des biais d'indication, car au début on traitait de manière plus agressive les maladies de Cushing que les acromégalies.

Il faut par ailleurs noter que le traitement des adénomes sécrétants nécessite des doses d'irradiation plus élevées que celles des adénomes non sécrétants.

Sevrage avant traitement

Le sevrage des médicaments est proposé en pratique (avant traitement par radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique) pour pouvoir mieux évaluer les traitements et également en raison des effets potentiellement radioprotecteurs de certains médicaments.

Il n'y a pas vraiment de consensus parmi les experts à ce sujet et, dans la pratique, il n'est pas toujours possible de sevrer les patients avant traitement en raison de la sévérité de leur maladie.

VIII. SÉCURITÉ – COMPLICATIONS

L'hypopituitarisme est une complication relativement fréquente, mais qui peut être prise en charge si le patient est bien suivi. La fréquence de l'hypopituitarisme secondaire à la radiochirurgie est peut-être surestimée, car la fonction hypophysaire n'est pas toujours bien évaluée avant le traitement.

Selon un expert endocrinologue du groupe, on observe moins de déficit hypophysaire avec la radiochirurgie qu'avec la radiothérapie stéréotaxique fractionnée et moins avec la radiothérapie stéréotaxique fractionnée qu'avec la radiothérapie conventionnelle.

Selon les experts du groupe de travail, le taux de déficit visuel devrait aujourd'hui être nul. S'il y a des déficits visuels, c'est que les patients ont été traités en dehors des indications de la radiochirurgie.

En effet, la radiothérapie stéréotaxique fractionnée est proposée lorsque la lésion est très proche du nerf optique et/ou du *chiasma* optique ou englobe ces structures.

Si les deux modalités (radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique fractionnée) exposent à un risque d'aggravation visuelle, les experts considèrent que dans ce type de situation anatomique particulière, ce risque devrait être moindre avec un traitement fractionné.

De fait, la littérature récente ne rapporte pas de cas de cécité.

IX. INDICATIONS

Quelles indications pour la radiochirurgie ?

Selon les experts du GT, les adénomes sont des tumeurs à renouvellement lent qui nécessitent des doses élevées d'irradiation, ce qui plaide en faveur d'un traitement avec une dose unique, mais cela nécessite une bonne expertise, notamment en raison de la proximité du *chiasma* optique.

Le recours à une radiochirurgie est de loin préférable si le volume lésionnel est bien délimité, parfaitement identifié sur les contrôles IRM postopératoires (bonne distinction tissu sain/tissu adénomateux) et qu'il existe une bonne marge de sécurité par rapport aux voies visuelles. Dans ces conditions, la radiochirurgie assure une bonne efficacité et un moindre risque.

Quelles indications pour la radiothérapie stéréotaxique ?

S'il s'agit d'un reliquat adénomateux invasif ou mal défini, le risque de traitement incomplet par radiochirurgie (par mauvaise définition de la cible) est plus important. Dans ces conditions, les experts recommandent de proposer une radiothérapie conformationnelle ou une radiothérapie stéréotaxique fractionnée.

Les critères de sélection sont représentés par une bonne délimitation du reliquat lésionnel, une bonne distinction des tissus apophysaires sains/tissus adénomateux et l'existence d'une marge de sécurité suffisante par rapport aux voies visuelles réputées pour leur grande radiosensibilité en dose unique.

Le critère de dose est bien défini en radiochirurgie, moins en radiothérapie stéréotaxique fractionnée où on peut aller jusqu'à 54 Gy, la notion d'effet-dose n'a pas la même significativité entre les deux techniques.

X. COMPARAISON PAR RAPPORT À LA RADIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE

La radiothérapie conventionnelle associée à la chirurgie fait mieux que la chirurgie seule, en ce qui concerne la prévention des rechutes (du simple au double). Mais il est difficile de démontrer que la radiochirurgie ou la radiothérapie stéréotaxique fractionnée font mieux que la radiothérapie conventionnelle. L'avis des experts se base sur des revues générales indiquant une moindre radiotoxicité avec la radiochirurgie qu'avec la radiothérapie conventionnelle (cf. « Remarques générales »). Avec la radiochirurgie, on expose moins de tissu sain, donc le risque est moindre.

Avec la radiothérapie conventionnelle, il y a un risque d'accident vasculaire cérébral secondaire (par un mécanisme d'endartérite oblitérante). Il semble que l'on n'ait pas suffisamment de recul pour dire si ce risque est présent ou non avec la radiochirurgie et la radiothérapie stéréotaxique fractionnée.

XI. CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

La radiochirurgie et la radiothérapie sont principalement des traitements adjuvants (ou de deuxième intention) dans les adénomes.

Le traitement par radiochirurgie peut être parfois proposé en première intention, en alternative à la chirurgie si celle-ci est contre-indiquée.

La radiothérapie conventionnelle a été jusqu'à présent utilisée en prévention des rechutes (avec une diminution des rechutes estimée à 50 %), mais selon les experts, en 2010 il n'apparaît plus logique de faire de la radiothérapie conventionnelle sur des adénomes, la radiochirurgie apportant une meilleure épargne du tissu sain.

La radiothérapie stéréotaxique fractionnée n'apporte pas le même niveau d'épargne du tissu sain que la radiochirurgie, même si des progrès ont été faits. Elle devrait être réservée aux tumeurs mal délimitées ou très proches du nerf optique.

En général, le traitement se discute au cas par cas dans des réunions multidisciplinaires, et la décision de la modalité de traitement doit être prise de façon collégiale par les différentes spécialités concernées par les adénomes (endocrinologues, neurochirurgiens et radiothérapeutes).

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

En s'appuyant sur l'analyse critique des données de la littérature (de faible niveau de preuve et très hétérogène en ce qui concerne la population, les critères de jugement et le suivi) et notamment sur la position des professionnels, l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques apparaît comme une modalité possible de traitement des adénomes hypophysaires.

Les autres options thérapeutiques sont la chirurgie, la radiothérapie conformationnelle et les traitements médicamenteux.

L'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques peut être proposée :

- Comme alternative à la chirurgie en cas de contre-indication absolue à cette dernière ;
- Après exérèse chirurgicale pour traiter les reliquats d'adénomes hypophysaires.

Pour ce qui est du choix entre la radiochirurgie et la radiothérapie stéréotaxique fractionnée, il est orienté vers :

- la radiochirurgie pour les adénomes qui ont un volume lésionnel bien délimité, parfaitement identifié sur les contrôles IRM postopératoires avec une bonne distinction tissu sain/tissu adénomateux et une bonne marge de sécurité par rapport aux voies visuelles ;
- la radiothérapie stéréotaxique fractionnée pour les reliquats adénomateux invasifs ou mal définis, les lésions très proches du nerf optique et/ou du *chiasma* optique ou englobant ces structures.

Il existe peu des données sur la sécurité à long terme de l'utilisation de cette technique. Un suivi régulier et à long terme des patients traités est recommandé, notamment pour acquérir plus de données sur les tumeurs pouvant apparaître en territoire irradié.

Dans tous les cas, le traitement d'un adénome hypophysaire doit se discuter au cas par cas dans des réunions multidisciplinaires, et la décision de la modalité de traitement doit être prise de façon collégiale par les différentes spécialités concernées (endocrinologues, neurochirurgiens et radiothérapeutes). Le choix entre les différentes modalités de traitement ne doit pas se faire par défaut de disponibilité humaine ou technique.

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, pour les adénomes hypophysaires, 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.

ANNEXE I. DÉLIBÉRATION DE L'ASN RELATIVE À L'AMÉLIORATION DE LA RADIOPROTECTION LORS DE L'EXERCICE DE LA RADIOTHÉRAPIE EN CONDITIONS STÉRÉOTAXIQUES

REPUBLIQUE FRANÇAISE



Délibération n°2011-DL-0025 de l'Autorité de sûreté nucléaire
du 30 août 2011 relative à l'amélioration de la radioprotection
lors de l'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques

I. Contexte

Les rayonnements ionisants ont commencé à être utilisés pour traiter des lésions inaccessibles chirurgicalement à partir du début des années 1950 par des neurochirurgiens qui ont fait œuvre de pionniers en la matière. Par la suite, la technique s'est affinée et développée et, si elle reste utilisée principalement pour traiter des lésions intra crâniennes, on y recourt de manière croissante pour traiter des lésions extra crâniennes. La technique nécessite le ciblage très précis, dans les trois plans de l'espace, de faisceaux de photons de très petites dimensions, d'où la mise en place habituelle d'un cadre stéréotaxique. Pour des raisons historiques et du fait de sa précision et d'une irradiation le plus souvent en une seule séance, le terme de « radio chirurgie » est souvent employé pour désigner cette technique pourtant non invasive. De fait, la radio chirurgie peut être considérée comme un cas particulier d'un ensemble de techniques appartenant au domaine de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

A la suite des accidents de radiothérapie survenus en France, dans un même centre utilisant cette technique (Toulouse) entre avril 2006 et avril 2007, l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) a conduit en 2007, conjointement avec l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), une inspection du site concerné. L'ASN et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) ont également demandé à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) d'établir un protocole national d'étalonnage des faisceaux de photons de très petites dimensions (« microfaisceaux ») et de préciser les risques pour les patients en cours de traitement dans les autres centres de radiothérapie utilisant des technologies comparables (accélérateurs avec collimateurs micro-multilames, GammaKnife®, Cyberknife®).

A la demande de l'ASN (saisine du 30 septembre 2008), le groupe permanent d'experts en radioprotection pour les applications médicales des rayonnements ionisants (GPMED) a examiné le rapport de l'IRSN et rendu un avis relatif à la mesure de la dose absorbée dans les faisceaux de photons de très petites dimensions utilisés en radiothérapie stéréotaxique (avis du 24 mars 2009). Dans cet avis, le GPMED a notamment rappelé que toute activité de radiothérapie implique une concertation étroite entre spécialiste d'organe, radiothérapeute et radiophysicien et a demandé que soient définies les conditions d'exercice de la radiothérapie stéréotaxique, ainsi que celle de la radiophysique médicale associée.

Sur la base de cet avis, l'ASN a estimé, dans sa délibération du 25 juin 2009 (délibération n°2009-DL-0009), qu'il devenait nécessaire de préciser les conditions de réalisation des actes de radiothérapie intra crânienne et extra crânienne en conditions stéréotaxiques et de la radiophysique médicale associée, ce qui impliquerait la révision des dispositions du décret n°2007-365 du 19 mars 2007. La délibération a été transmise à la ministre chargée de la santé le 21 juillet 2009. Le GPMED a ensuite été saisi sur cette question en octobre 2009 (saisine du 21 octobre 2009) et a rendu son avis en juin 2010.

II. Délibération

1. L'ASN considère que le traitement de lésions intra ou extra-crâniennes par une dose unique ou fractionnée de rayonnements ionisants en conditions stéréotaxiques est un acte de radiothérapie. De ce fait, il doit être soumis aux règles d'autorisation, d'assurance de qualité et critères d'agrément applicables à la radiothérapie externe. Ces règles et critères, destinés à garantir la radioprotection du patient, devraient cependant faire l'objet d'une adaptation au cas particulier de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques en dose unique.

En conséquence, l'ASN estime qu'un examen des dispositions du code de la santé publique concernant la neurochirurgie¹ et des dispositions applicables aux traitements par radiothérapie² doit être réalisé afin de permettre :

a. d'examiner les critères d'agrément retenus pour l'exercice de la radiothérapie externe afin d'identifier les critères pertinents qui devraient être appliqués à la pratique de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques en dose unique ;

b. de compléter les dispositions réglementaires applicables à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques en prenant en compte les principes suivants :

- l'activité ne devrait être autorisée que pour des établissements disposant d'un équipement adapté et d'une équipe pluridisciplinaire complète et formée,
- l'activité ne devrait être autorisée que pour des établissements atteignant ou susceptibles d'atteindre un seuil d'activité minimal qui pourrait être fixé par voie réglementaire,
- l'établissement devrait s'engager à disposer des ressources humaines et des moyens matériels et managériaux nécessaires à la bonne réalisation des traitements et à les maintenir,
- l'unité de lieu devrait être privilégiée afin de limiter les déplacements du patient et du personnel au strict minimum requis pour la mise en œuvre des traitements,
- l'organisation des traitements doit être pluridisciplinaire et associer un radiothérapeute, un neurochirurgien, un neuroradiologue et un radiophysicien.

c. d'examiner l'intérêt qu'il y aurait à actualiser la terminologie utilisée, par exemple en remplaçant les termes « radio chirurgie » et « appareil de radio chirurgie dédié » par « radiothérapie en conditions stéréotaxiques » et « appareil de radiothérapie spécifique ou avec équipements dédiés » ;

2. Etant donné la complexité de cette technique, ainsi que le degré d'exactitude et de précision qu'elle impose, l'ASN considère qu'au-delà de la formation initiale, une formation complémentaire théorique et pratique en radiothérapie stéréotaxique est nécessaire pour les professionnels concernés (oncologues radiothérapeutes, personnes spécialisées en radiophysique médicale, neurochirurgiens, manipulateurs en électroradiologie médicale). L'opportunité de donner à cette formation un caractère diplômant devrait aussi être étudiée. Pour cela, l'ASN a sollicité les sociétés savantes concernées (Société française de radiothérapie oncologique, Société française de neurochirurgie, Société française de physique médicale, Association française du personnel paramédical d'électroradiologie), ainsi que l'Institut national des sciences et techniques du nucléaire et le responsable de la plateforme DOSEO, en leur demandant de mettre en place des modules de formation adaptés aux professionnels précités.

¹ Décret n°2007-364 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités de soins de neurochirurgie et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires de la section 8 du chapitre III du titre II du livre Ier de la sixième partie du code de la santé publique) et décret n°2007-365 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités de soins de neurochirurgie (dispositions réglementaires de la sous-section 10 de la section 1 du chapitre IV du titre II du livre Ier de la sixième partie du code de la santé publique)

² Notamment les décrets n° 2007-388 et 2007-389 du 21 mars 2007, les critères d'agrément pour la pratique de la radiothérapie externe (BO Santé-Protection Sociale-Solidarité n°2008/7), la décision n°2008-DC-0103 de l'ASN fixant les obligations d'assurance de la qualité en radiothérapie.

3. L'ASN recommande que soit élaboré un guide de bonnes pratiques concernant l'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et de la radiophysique médicale associée.

4. L'ASN rappelle à cette occasion le rôle essentiel des personnes spécialisées en radiophysique médicale (PSRPM) dans la mise en place et le suivi d'un programme d'assurance qualité associé à cette technique de traitement. A ce titre, l'ASN compte élargir le champ de la décision n° 2008-DC-0103 de l'ASN fixant les obligations d'assurance de la qualité en radiothérapie afin de couvrir la radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

5. L'ASN estime également qu'il conviendrait de définir les modalités spécifiques de contrôle de qualité interne et externe des équipements et dispositifs, en incluant les différentes modalités d'imagerie associées, dont l'imagerie par résonance magnétique, nécessaires à la mise en œuvre de l'acte de radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Une demande a été adressée en ce sens à l'AFSSAPS.

6. Enfin, l'ASN a sollicité les constructeurs d'équipements utilisés pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques afin de recenser les actions déjà existantes concernant l'appui technique et dosimétrique apporté aux utilisateurs et la formation dispensée lors d'une installation ou de toute modification substantielle des équipements, et d'identifier en conséquence les progrès souhaitables.

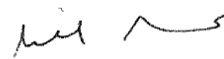
Fait à Paris le 30 août 2011.*



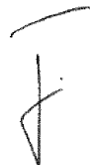
André-Claude LACOSTE



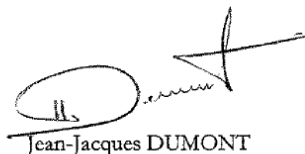
Marie-Pierre COMETS



Michel BOURGUIGNON



Philippe JAMET



Jean-Jacques DUMONT

* Commissaires présents en séance.

ANNEXE II. CR DE RÉUNION D'INFORMATION AVEC LE DEMANDEUR

Évaluation de la radiothérapie stéréotaxique intracrânienne

Réunion téléphonique du 09 octobre 2009

Objet : Précision de la saisine de l'ASN du 17 juillet 2007
(références ASN ; DEP-DIS-N°0306-2007).

Représentants de l'ASN : M. Jean-Luc GODET et M. Coffi MEGNIGBETO.
Représentants de la HAS/SEAP : D^r Sun-Hae Lee-Robin, D^r Nadia Zeghari-Squalli

En application du principe de justification fixé par l'article L. 1333-1 du Code de la santé publique, l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) a saisi la HAS en juillet 2007 d'une demande dont l'objet était la justification de la radiothérapie stéréotaxique par le système GAMMA KNIFE marque LEKSELL (type PERFEXION) dans **les pathologies non cancéreuses**.

L'ASN confirme sa demande pour les **indications non cancéreuses**, mais souhaite néanmoins une extension du champ d'évaluation à **toutes les techniques de radiothérapie stéréotaxique intracrânienne** (GAMMA KNIFE, accélérateur linéaire dédiés ou adaptés et CyberKnife).

L'objet de la saisine est ainsi reformulé : « **Justification de la radiothérapie intracrânienne en conditions stéréotaxiques pour le traitement de pathologies non cancéreuses** ».

Des incidents de surexposition survenus en 2009 dans le domaine de la neurologie interventionnelle ont imposé une nouvelle orientation à la demande formulée en 2007.

L'urgence aujourd'hui concerne de façon générale les pathologies non cancéreuses et plus particulièrement les malformations artério-veineuses (MAV), domaine pathologique pour lequel la prise en charge thérapeutique ne semble pas être standardisée. Pour les MAV, l'ASN voudrait une évaluation de l'efficacité comparée des trois modalités de traitement disponibles : l'embolisation par voie endo-vasculaire (neuroradiologie), la chirurgie et la radiochirurgie stéréotaxique (ou radiothérapie stéréotaxique). Elle souhaite l'élaboration d'un guide d'indications et de recommandations de bonnes pratiques à l'adresse des professionnels. Ce guide pourrait être élaboré conjointement par la HAS et les sociétés savantes concernées. Pour ce sujet, l'ASN adressera prochainement une nouvelle saisine à la HAS.

Par ailleurs, les conditions de mise en œuvre de la radiothérapie stéréotaxique intracrânienne et extracrâniennes ont fait l'objet d'une saisine du « Groupe d'experts en radioprotection médicale », coordonné par le P^r Gérard, radiothérapeute du centre de Nice. Afin d'éviter une duplication du travail sur ce champ et de pouvoir suivre l'évolution de cette réflexion, la HAS a demandé à assister aux réunions de ce groupe de travail.

En résumé :

- la demande initiale a été précisée : efficacité/sécurité et place de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des pathologies non cancéreuses. Pour ce sujet, un document de cadrage sera finalisé en décembre 2009 ;
- une nouvelle demande sera adressée à la HAS sur la prise en charge médicale des MAV, en comparant les différentes technologies disponibles actuellement (radiothérapie stéréotaxique, neuroradiologie interventionnelle et neurochirurgie). Cette demande pourrait être examinée dans le cadre de l'élaboration du programme 2010 en cours ;
- ces deux demandes de l'ASN seront intégrées dans l'accord cadre ASN-HAS.

ANNEXE III. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉLABORATION D'UN RAPPORT D'ÉVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTÉ

L'évaluation des technologies de santé est, selon l'*Institute of Medicine* (1985) « une démarche dont l'objet est d'examiner les conséquences à court et à long terme, de l'usage d'une technologie particulière sur les individus et sur la société dans son ensemble. Elle prend en compte la sécurité, l'efficacité expérimentale et pragmatique d'une technologie, ainsi que son impact économique (coût, rapport coûts/résultats et implications budgétaires) ; elle analyse également ses implications sociales et éthiques et met à jour les points à approfondir en termes de direction de recherche ». L'objectif est d'éclairer la décision publique par un avis argumenté prenant en compte les différentes dimensions du sujet.

Analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique

Une recherche documentaire méthodique est effectuée d'abord par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propres à ce rapport d'évaluation.

Position argumentée de professionnels de santé

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur le sujet et pour proposer une liste d'experts de la technique à évaluer, des autres options thérapeutiques ou de la pathologie étudiée. Le groupe de travail est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (public et libéral, universitaire et non universitaire) et de différentes localisations géographiques. Chaque membre du groupe de travail a rempli une déclaration publique d'intérêts qui a été examinée par la HAS. En cas d'intérêts déclarés, la HAS a estimé qu'ils étaient compatibles avec la participation des personnes concernées, au groupe de travail, eu égard à leur expertise par rapport au sujet. La déclaration publique d'intérêts de chacun des membres est mise en ligne sur le site internet de la HAS ; le cas échéant, les intérêts déclarés pouvant avoir un lien avec le sujet évalué, sont présentés dans le rapport. Le groupe de travail se réunit en général une fois. Un rapport présentant la problématique, le champ, la méthode et l'analyse critique de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail, avec un questionnaire pour recueillir leur position de manière formalisée et standardisée avant la réunion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant d'estimer la validité de la technique (ratio efficacité/sécurité, indications, place dans la stratégie de prise en charge, conditions de réalisation, etc.) et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. Les réunions sont menées d'une manière structurée en s'appuyant sur une liste de questions. Les comptes-rendus des réunions (discussion et position finale) sont rédigés par la HAS et envoyés aux membres du groupe de travail pour validation. Un chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse critique de la littérature identifiée et de la position argumentée des professionnels de santé du groupe de travail, le Collège de la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS), conclut quant à la validité de la technologie de santé étudiée en précisant, selon les cas, ses indications, sa place dans la stratégie de prise en charge des patients, les conditions de sa bonne réalisation, les conséquences de son introduction dans le système de soins. La composition du Collège de la HAS et de la CNEDIMTS sont présentes sur le site internet de la HAS.

RÉFÉRENCES

1. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, Société française de physique médicale. Mesure de la dose absorbée dans les faisceaux de photons de très petites dimensions utilisés en radiothérapie stéréotaxique. Fontenay-aux-Roses: IRSN; 2008.
http://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN_Rapport_Minifaisceaux_2008.pdf
2. Décret n° 2007-365 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités de soins de neurochirurgie. Journal Officiel; 21 mars 2007.
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Evaluation clinique et économique de la radiochirurgie intracrânienne en conditions stéréotaxiques. Paris: ANAES; 2000.
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/radiolog.pdf>
4. Haute Autorité de Santé. Evaluation et place de l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques (radiochirurgie et radiothérapie fractionnée) dans le traitement des pathologies non cancéreuses. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/irradiation_intracranienne_en_conditions_stereotaxiques_dans_le_traitement_des_pathologies_non_cancereuses_-_note_de_cadrage.pdf
5. Medical Services Advisory Committee. Gamma knife radiosurgery. Canberra: Commonwealth of Australia; 2006.
6. Saunders S, Vora JP. Endocrine evaluation of pituitary tumours. Br J Neurosurg 2008;22(4):602-8.
7. Loiseau H, Huchet A, Baldi I. Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives. Neurologie.com 2009;2(1):1-4.
8. Wöhrer A, Waldhör T, Heinzl H, Hackl M, Feichtinger J, Gruber-Mösenbacher U, *et al.* The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. J Neurooncol 2009;95(3):401-11.
9. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(9):4268-75.
10. Fontana E, Gaillard R. Epidémiologie des adénomes hypophysaires : étude dans une agglomération urbaine de Suisse. Rev Med Suisse 2009;5(223):2172-4.
11. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol 2010;72(3):377-82.
12. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, *et al.* The prevalence of pituitary adenomas. A systematic review. Cancer 2004;101(3):613-9.
13. Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Interrogation des données sur les causes de décès de 1979 à 2005. 2010.
<<http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>>.
14. Pollock BE, Cochran J, Natt N, Brown PD, Erickson D, Link MJ, *et al.* Gamma knife radiosurgery for patients with nonfunctioning pituitary adenomas: results from a 15-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(5):1325-9.
15. Mondok Á, Szeifert GT, Mayer Á, Czirják S, Gláz E, Nyáry I, *et al.* Treatment of pituitary tumors. Radiation. Endocrine 2005;28(1):77-85.
16. Mingione V, Yen CP, Vance ML, Steiner M, Sheehan J, Laws ER, *et al.* Gamma surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma. J Neurosurg 2006;104(6):876-83.
17. Vik-Mo EO, Øksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rødahl E, Thorsen F, *et al.* Gamma knife stereotactic radiosurgery for acromegaly. Eur J Endocrinol 2007;157(3):255-63.
18. Kong DS, Lee JI, Lim DH, Kim KW, Shin HJ, Nam DH, *et al.* The efficacy of fractionated radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. Long-term results of 125 consecutive patients treated in a single institution. Cancer 2007;110(4):854-60.

19. Wan H, Chihiro O, Yuan S. MASEP gamma knife radiosurgery for secretory pituitary adenomas: experience in 347 consecutive cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:36.
20. Jezková J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, Liscák R, *et al.* Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol* 2009;70(5):732-41.
21. Iwai Y, Yamanaka K, Yoshioka K. Radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2005;56(4):699-705.
22. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma knife radiosurgery for acromegaly: outcomes after failed transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 2008;62(6):1262-9.
23. Losa M, Gioia L, Picozzi P, Franzin A, Valle M, Giovanelli M, *et al.* The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2546-52.
24. Pamir MN, Kilic T, Belirgen M, Abacioglu U, Karabekiroglu N. Pituitary adenomas treated with gamma knife radiosurgery: volumetric analysis of 100 cases with minimum 3 year follow-up. *Neurosurgery* 2007;61(2):270-80.
25. Kobayashi T. Long-term results of stereotactic gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. Specific strategies for different types of adenoma. *Prog Neurol Surg* 2009;22:77-95.
26. Liscák R, Vladyka V, Marek J, Simonová G, Vymazal J. Gamma knife radiosurgery for endocrine-inactive pituitary adenomas. *Acta Neurochir* 2007;149(10):999-1006.
27. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 2007;106(6):980-7.
28. Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P, *et al.* Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9):3400-7.
29. Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. *Neurosurgery* 2006;59(2):255-66.
30. Kobayashi T, Mori Y, Uchiyama Y, Kida Y, Fujitani S. Long-term results of gamma knife surgery for growth hormone-producing pituitary adenoma: is the disease difficult to cure? *J Neurosurg* 2005;102(Suppl):119-23.
31. Colin P, Jovenin N, Delemer B, Caron J, Grulet H, Hecart AC, *et al.* Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(2):333-41.
32. Voges J, Kocher M, Runge M, Poggenborg J, Lehrke R, Lenartz D, *et al.* Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas. A 7-year follow-up study. *Cancer* 2006;107(6):1355-64.
33. Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg* 2007;106(5):833-8.
34. Jezková J, Marek J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, *et al.* Gamma knife radiosurgery for acromegaly: long-term experience. *Clin Endocrinol* 2006;64(5):588-95.
35. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, *et al.* Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4483-8.
36. Gutt B, Wowra B, Alexandrov R, Uhl E, Schaaf L, Stalla GK, *et al.* Gamma-knife surgery is effective in normalising plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113(4):219-24.
37. Hayashi M, Chernov M, Tamura N, Nagai M, Yomo S, Ochiai T, *et al.* Gamma Knife robotic microradiosurgery of pituitary adenomas invading the cavernous sinus: treatment concept and results in 89 cases. *J Neurooncol* 2010;98(2):185-94.
38. Yang I, Kim W, de Salles A, Bergsneider M. A systematic analysis of disease control in acromegaly treated with radiosurgery. *Neurosurg Focus* 2010;29(4):E13.
39. Castinetti F, Brue T. Radiothérapie et radiochirurgie des adénomes hypophysaires. *Presse med* 2009;38(1):133-9.
40. Starke RM, Williams BJ, Vance ML, Sheehan JP. Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(4):356-64.

41. Minniti G, Brada M. Radiotherapy and radiosurgery for Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(8):1373-80.
42. Puataweepong P, Dhanachai M, Dangprasert S, Laothamatas J, Theerapancharoen V, Yongvithisatid P. Comparison of conventional external radiotherapy and stereotactic radiotherapy in the treatment of pituitary adenoma. *J Med Assoc Thai* 2009;92(3):382-9.
43. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. La radiochirurgie stéréotaxique par accélérateur linéaire et gamma knife. Montréal: AETMIS; 2002.
<http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=7cabc7c28435d820d8d5af845f2d7a56>
44. Pollock BE. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Prog Neurol Surg* 2007;20:164-71.
45. Gilliot O, Khalil T, Irthum B, Zasadny X, Verrelle P, Tauveron I, *et al.* Radiotherapy of pituitary adenomas: state of the art. *Ann Endocrinol* 2007;68(5):337-48.
46. Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Hailey D. Stereotactic radiosurgery: an update. Edmonton: AHFMR; 2002.
http://www.ihe.ca/documents/stereotactic_radiosurgery_update.pdf
47. International RadioSurgery Association. Stereotactic radiosurgery for patients with pituitary adenomas. Harrisburg: IRSA; 2004.
<http://irsa.org/Pituitary%20Guideline.pdf>



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

N° ISBN : 978-2-11-128533-0