Table des matières

Abréviations 14

Index des tableaux 17

Index des figures 18

1 Introduction 19

1.1 Anatomie et Histologie 19

1.1.1 Afférences artérielles 19

1.1.2 Nidus 21

1.1.3 Efférences veineuses 22

1.1.4 Evolution de l'angioarchitecture 23

1.2 Formes atypiques 24

1.2.1 Malformations vasculaires mixtes et transitionnelles 24

1.2.2 Angiopathie cérébrale proliférative 25

1.2.3 Fistules artério-veineuses piales 26

1.2.4 Syndromes métamériques cérébrofaciaux 27

1.3 Biologie des MAVc 28

1.3.1 Anomalies génétiques 28

1.3.2 Anomalies cellulaires 29

1.3.3 Vasculogenèse et angiogenèse 30

1.3.4 Facteurs de croissance vasculaire 31

1.3.5 Matrice extracellulaire 32

1.4 Origine des MAVc 32

1.4.1 Origine congénitale ou postnatale 32

1.4.2 Segment vasculaire 33

1.4.3 Mécanisme de développement 34

1.5 Epidémiologie et histoire naturelle 35

1.5.1 Incidence et prévalence 35
1.5.2 Hémorragies intracrâniennes 36
1.5.3 Epilepsie 37
1.5.4 Autres manifestations 38
1.6 Imagerie 40
1.7 Traitement 42
1.7.1 Voie endovasculaire 42
1.7.2 Chirurgie 45
1.7.3 Radiochirurgie stéréotaxique 47
1.7.4 ARUBA : A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations 51
1.8 Contexte particulier : MAVc et grossesse 51
2 Objectif 53
3 Matériel et Méthodes 54
3.1 Patients 54
3.2 Caractéristiques à l'admission 54
3.3 Critère de jugement 55
3.4 Analyse statistique 56
3.5 Considérations éthiques 57
4 Résultats 58
4.1 Caractéristiques de la population 58
4.2 Les facteurs à l'admission associés à une évolution neurologique défavorable après rupture de MAVc 59
4.3 Développement du score PMAV 62
4.4 Comparaison du score PMAV avec le score ICH 63
4.5 Validité du score PMAV pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière 66
5 Discussion 68

6 Perspectives 71

7 Conclusions 72

8 Bibliographie 73

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Abréviations

ACI : Artère Carotide Interne

ACPr : Angiopathie Cérébrale Prolifération

AROC : Aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic)

ARUBA : A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations

ASL : Arterial Spin Labeling

AVD : Anomalie Veineuse de Développement

BDB : Bonnet-Dechaume-Blanc

BOLD : Blood Oxygen Level Dependant

CAMS : Cerebrofacial Arteriovenous Metameric Syndrome

DCI : Delayed Cerebral Ischemia

DMSO : Dimethyl Sulfoxide

EVOH : Ethylene Vinyl Alcohol

FAV : Fistule Artério-Veineuse

FC : Fréquence Cardiaque

FLAIR : Fluid-Attenuated Inversion-Recovery

GCS : Glasgow Coma Scale

GK : Gamma Knife

Gy : Gray

HIP : Hématome Intra-Parenchymateux

HIV : Hémorragie Intra-Ventriculaire

HSA : Hémorragie Sous-Arachnoïdienne

HSD : Hématome Sous-Dural

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

ICH : Intracerebral Hemorrhage (score)

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

LINAC : Linear Accelerator

MAV : Malformation Artério-Veineuse

MAVc : Malformation Artério-Veineuse cérébrale

MAVG : Malformation Anévrysmale artério-Veineuse de l'ampoule de Galien

MMP : Matrix Metalloproteinase

mRS : modified Rankin Scale

NBCA : N-Butyl Cyanoacrylate

NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale

OR : Odd Ratio

PA : Pression Artérielle

PAS : Pression Artérielle Systolique

PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen

PMAV: Pronostique MAVc

RBAS : Radiosurgery-Based Arteriovenous malformation Score

ROC : Receiver Operating Characteristic

RS : Radiochirurgie Stéréotaxique

SALT : Sainte Anne, Lariboisière et Tenon

SAMS : Spinal Arteriovenous Metameric Syndrome

SIVMS : Scottish Intracranial Vascular Malformation Study

SM : Spetzler et Martin

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

TIMP : Tissue Inhibitor of Metalloproteinase

TGFβ : Transforming Growth Factor β

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

WFNS : World Federation of Neurological Surgeons

WM : Wyburn-Masson

Index des tableaux

Tableau 1 Score de Spetzler et Martin 46

Tableau 2 Score de Lawton 47

Tableau 3 Score de Virginie 50

Tableau 4 Score ICH (Intracerebral Hemorrhage) 55

Tableau 5 Caractéristiques de la population 59

Tableau 6 Analyse univariée des facteurs à l'admission prédictifs de l'évolution neurologique défavorable à long terme 60

Tableau 7 Régression logistique multivariée des critères à l'admission pour l'évolution neurologique défavorable à long terme 61

Tableau 8 Score pronostique MAVc (PMAV) 62

Tableau 9 Aire sous la courbe ROC (receiver operating characteristic) des deux scores pour la prédiction du delta-mRS 65

Rapport-Gratuit.com

Index des figures

Figure 1 Afférences artérielles 20

Figure 2 Modifications des artères afférentes 20

Figure 3 Compaction du nidus 21

Figure 4 Anévrysme intranidal et shunt artério-veineux 22

Figure 5 Efférences veineuses 23

Figure 6 Association cavernome et AVD 24

Figure 7 Angiographie cérébrale prolifération 25

Figure 8 Micro-MAVc 26

Figure 9 Diagramme de recrutement 58

Figure 10 Le score PMAV (Pronostique MAVc) 63

Figure 11 Comparaison des Aires sous la courbe ROC (receiver operating characteristic) des scores PMAV et du score ICH 64

Figure 12 Comparaison des courbes ROC des scores PMAV et ICH après exclusion des récurrences hémorragiques et des patients sans HIP 66

Figure 13 Comparaison des courbes ROC des scores PMAV et ICH pour la prédiction du risque de décès intra-hospitalier 67

1 Introduction

Les malformations artério-veineuses cérébrales (MAVc) sont définies par une communication directe artério-veineuse piale ou sous-piale via un réseau vasculaire anormal appelé nidus, sans interposition de lit capillaire (1,2).

Les malformations artério-veineuses (MAV) ont été décrites pour la première fois par Virchow (1863) sous le terme « angioma racemosum arteriale ». Ultérieurement, les premières MAVc ont été rapportées par Steinhel (1895) sous le nom de « varix aneurysmaticus » et par Isenschmitt (1912) sous le terme « Rankenaneurysma » (3). Cushing et Baily ont fait la distinction entre malformations vasculaires intracrâniennes et tumeurs vasculaires (3). Dans les années 1960, McCormick classe les MAVc parmi les malformations vasculaires intracrâniennes au même titre que les malformations caverneuses, les télangiectasies capillaires et les anomalies veineuses de développement (AVD) (3,4).

Les paragraphes suivants rapportent les résultats d'une revue de la littérature non exhaustive sur les caractéristiques anatomiques, biologiques, épidémiologiques et cliniques des MAVc.

1.1 Anatomie et Histologie

1.1.1 Afférences artérielles

Les MAVc peuvent avoir un ou plusieurs types d'afférences artérielles parmi (**Figure 1**) : des branches piales des artères cérébrales, des branches perforantes des artères cérébrales, des artères méningées et des artères transosseuses issues des branches de la carotide externe (5). Les artères afférentes, uniques ou multiples, sont soumises à un régime d'hyperdébit lié à la faible résistance d'aval (6). Ces modifications hémodynamiques ont pour conséquence un élargissement de la lumière artérielle (**Figure 2A**), le développement d'anévrysmes d'hyperdébit du polygone de Willis (anévrysmes proximaux) (**Figure 2B**) et des pédicules afférents (anévrysmes distaux) (**Figure 2C**) (7,8), voire l'évolution vers une angiopathie sténosante et occlusive (9). Les artères afférentes peuvent alimenter exclusivement le nidus ou irriguer également du parenchyme cérébral sain, constituant ainsi des afférences dites « en passant ».

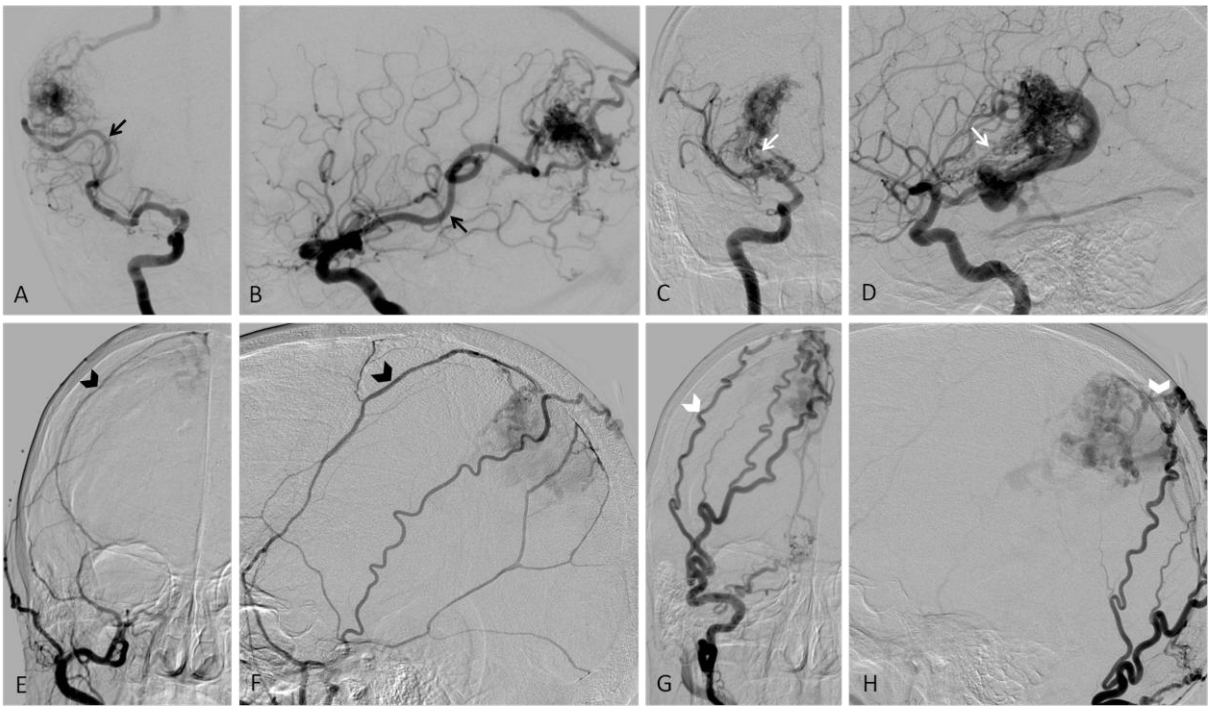

Figure 1 Afférences artérielles

Angiographie numérisée soustraite de l'artère carotide interne (ACI) droite de face (A) et profil (B) montrant une MAVc pariétale droite alimentée par une branche angulaire de l'artère cérébrale moyenne droite (flèches noires). Angiographie de l'ACI droite de face (C) et profil (D) montrant une MAVc profonde droite alimentée par des artères perforantes lenticulostriées (flèches blanches). Angiographie sélective du tronc maxillo-temporal de l'artère carotide externe droite de face (E) et profil (F) montrant une MAVc pariétale droite alimentée par la branche postérieure de l'artère méningée moyenne droite (têtes de flèches noires). Chez le même patient, angiographie sélective de l'artère occipitale droite de face (G) et profil (H) montrant une alimentation par des branches transosseuses de l'artère occipitale droite (têtes de flèches blanches).

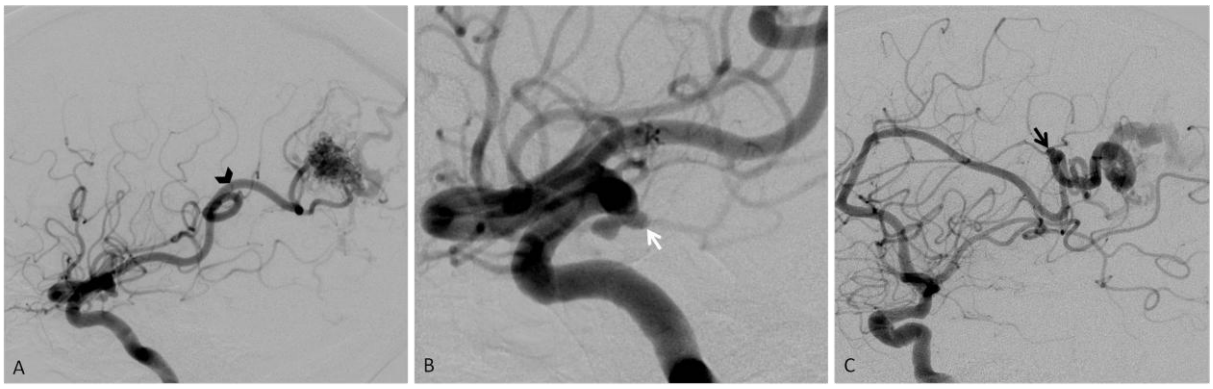

Figure 2 Modifications des artères afférentes

Angiographie de l'ACI droite de profil (A) montrant une MAVc pariétale droite avec dilatation de l'artère afférente (branche angulaire de l'artère cérébrale moyenne [tête de flèche noire]) ainsi qu'un anévrysme sacciforme irrégulier proximal (B) du siphon carotidien (flèche blanche). Angiographie de l'ACI droite de profil (C) montrant une MAVc pariétale interne avec anévrysme artériel pédiculaire distal (flèche noire) sur de l'artère péricalleuse.

1.1.2 Nidus

Le nidus, pial ou intraparenchymateux, est composé d'un enchevêtrement de vaisseaux dysplasiques et de tissu glial (10). Au sein du nidus, la paroi des artères peut être amincie de manière focale, avoir une limitante élastique interne dégradée ou dédoublée et présenter une fibrose de la media. On y retrouve également des veines artérialisées présentant des caractéristiques embryonnaires. Le nidus est aussi le siège de vaisseaux de nature ambigüe dont la paroi est strictement fibreuse ou présente simultanément des caractères artériels et veineux (3,4,10–12).

Le nidus peut être compact ou dispersé avec interposition de parenchyme cérébral sain (**Figure 3**) (13–16). Il peut être mono ou multicompartimenté (17). Il peut contenir des ectasies

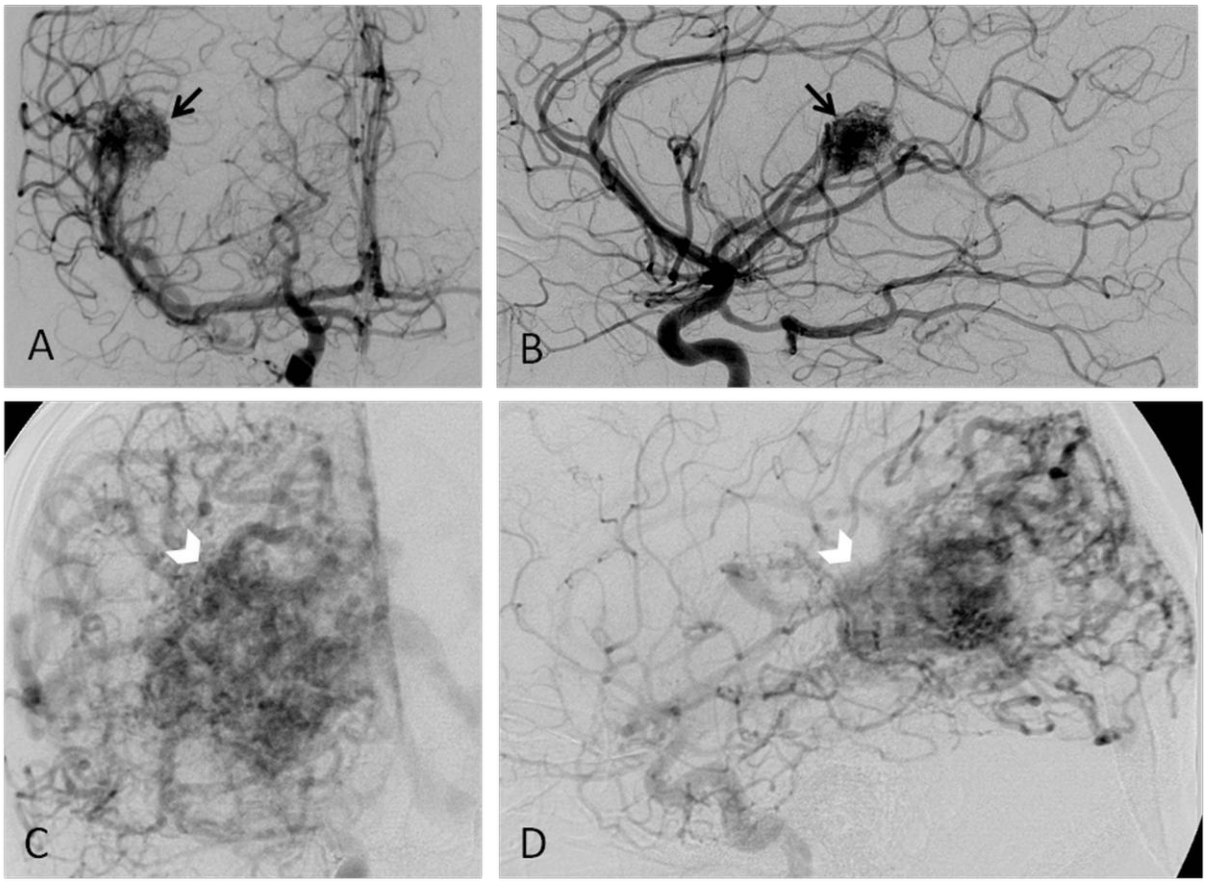

Figure 3 Compaction du nidus

Angiographie de l'ACI droite de face (A) et profil (B) montrant une MAVc insulo-operculaire avec nidus compact (flèches noires). Angiographie de l'ACI droite de face (C) et profil (D) d'une MAVc pariéto-occipitale droite dont le nidus est diffus (têtes de flèches blanches).

vasculaires focales (anévrysmes intranidaux) dont la nature artérielle ou veineuse est incertaine. Les anévrysmes sont dits intranidaux lorsqu'ils sont visibles au temps précoce de l'angiographie, avant l'opacification de la veine de drainage (**Figure 4A**) (18). Le nidus peut également comprendre des shunts intranidaux artério-veineux directs dits fistuleux (**Figure 4B**). Un retour veineux angiographique de 2 secondes a été proposé comme valeur seuil pour distinguer les shunts intranidaux à haut et bas débit (19).

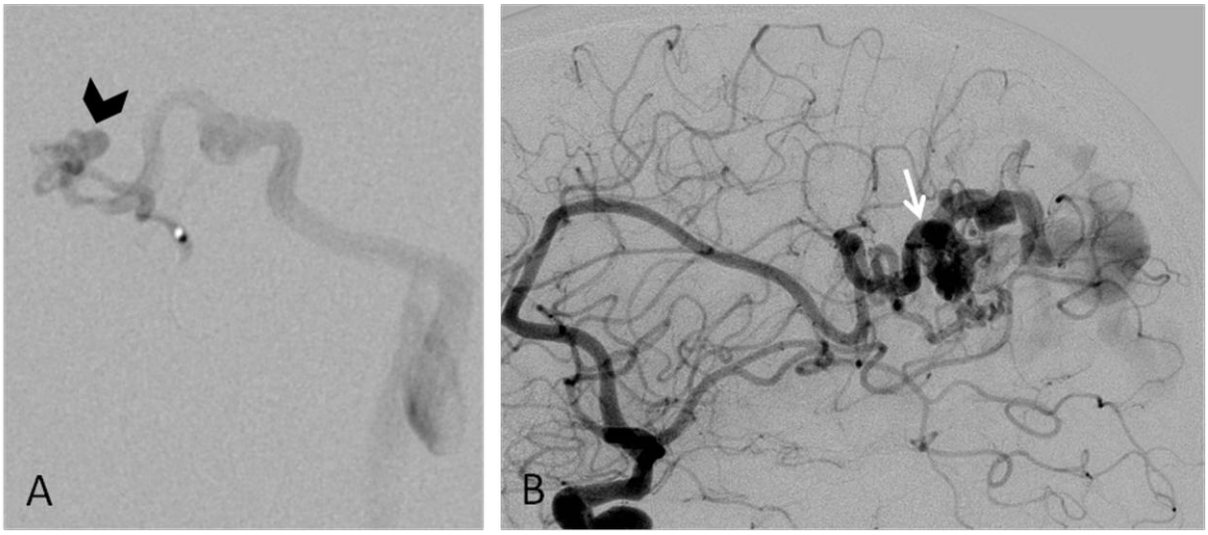

Figure 4 Anévrysme intranidal et shunt artério-veineux

Angiographie hypersélective (A) de l'afférence artérielle d'une micro-MAVc avec anévrysme intranidal (tête de flèche noire). Angiographie de l'ACI droite de profil (B) mettant en évidence une MAVc pariétale interne avec shunt artério-veineux intranidal fistuleux direct (flèche blanche).

1.1.3 Efférences veineuses

Le drainage veineux d'une MAVc peut être unique ou multiple. Il peut être superficiel cortical, vers le système veineux profond ou mixte (**Figure 5**). Le shunt artério-veineux entraine une artérialisation du flux d'aval (6). Ces modifications hémodynamiques engendrent des dilatations focales ou globales des veines efférentes ainsi que des sténoses veineuses focales (20–22). Par ailleurs, les shunts artério-veineux fistuleux peuvent s'accompagner d'une congestion du drainage veineux du parenchyme sain (23).

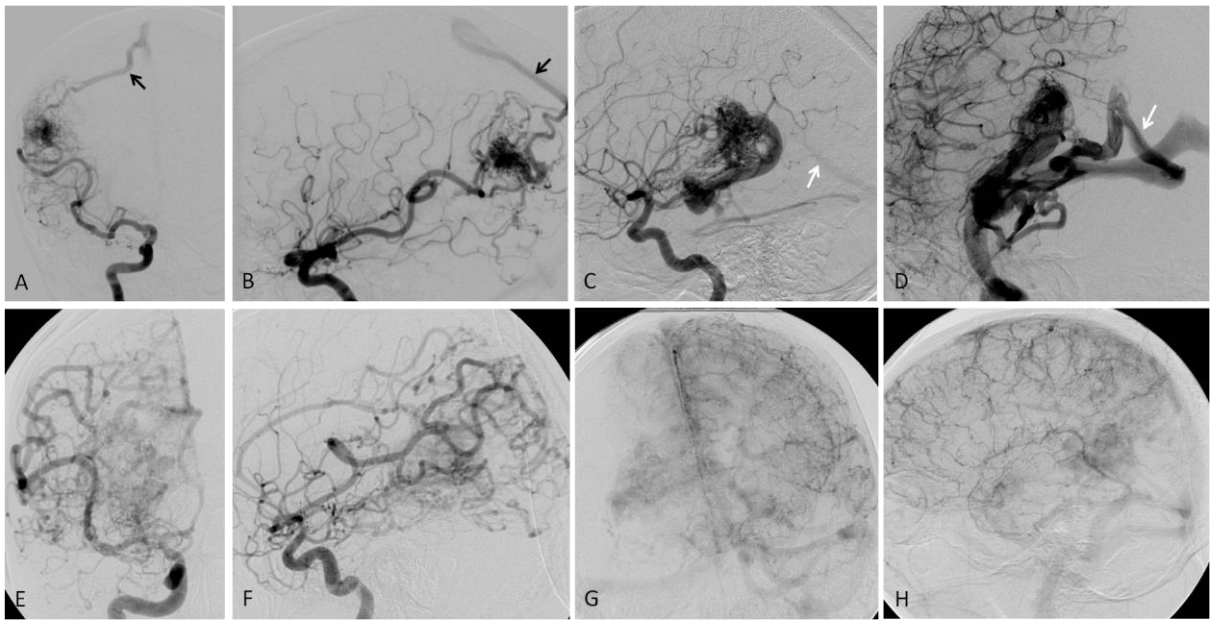

Figure 5 Efférences veineuses

Angiographie de l'ACI droite de face (A) et profil (B) montrant une MAVc pariétale à drainage veineux superficiel (flèches noires). Angiographie de l'ACI droite de profil (C) et de ¾ gauche (D) montrant une MAVc profonde à drainage veineux profond vers le sinus droit (flèches blanches). Angiographie de l'ACI droite de face (E) et profil (F) au temps artériel montrant une MAVc diffuse profonde et pariéto-occipitale droite puis angiographie de l'ACI gauche de face (G) et profil (H) au temps veineux montrant un engorgement du drainage veineux de l'hémisphère gauche.

1.1.4 Evolution de l'angioarchitecture

L'anatomie d'une MAVc est appelée angioarchitecture (24). L'angioarchitecture est dynamique. Elle est soumise à des variations de forme et de taille (25,26). De nombreux cas de croissance de MAVc (25–30), de régression (31), d'oblitération spontanée (32–38) et de récidive post-opératoire après angiographie de contrôle négative (39–42) sont rapportés. D'après Hashimoto et *al.*, environ 50% des MAVc progressent et 10% régressent sur une période moyenne de suivi de 8 ans (43). L'oblitération spontanée semble intéresser environ 1% des MAVc dans des populations sélectionnées (centres tertiaires de chirurgie et de radiochirurgie) (36,37). L'oblitération spontanée est le plus souvent associée à un petit nombre d'artères afférentes, un petit nidus, une veine de drainage unique et une présentation hémorragique (36,37). La fréquence des anévrysmes artériels pédiculaires et des ectasies veineuses augmente avec l'âge des patients, évoquant un lien de causalité entre stress hémodynamique prolongé et apparition de ces anomalies angioarchitecturales (44). Il semble vraisemblable que l'interaction de facteurs hémodynamiques et d'éléments biologiques avec

l'angioarchitecture d'une MAVc soit responsable de son évolution vers la croissance, le remodelage, la régression ou la rupture hémorragique (6,45).

1.2 Formes atypiques

1.2.1 Malformations vasculaires mixtes et transitionnelles

Il existe des associations de malformations vasculaires (46). La plus classique est l'association AVD-cavernome (**Figure 6**). Les AVD sont les malformations vasculaires les plus fréquentes (47). Elles sont définies par une triade angiographique : « dysmorphie » du drainage veineux

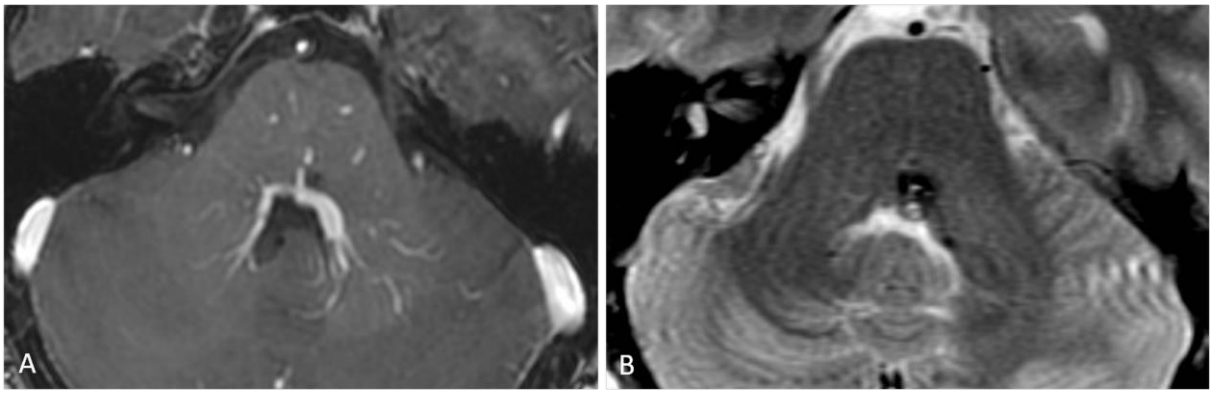

Figure 6 Association cavernome et AVD

IRM cérébrale en coupes axiales en pondération T1 après injection de chélates de Gadolinium (A) et en pondération T2* (B) montrant une AVD et un cavernome pontiques du plancher du 4ème ventricule.

régional, convergence de veines médullaires constituant un aspect dit en « tête de Méduse » et collecteur unique superficiel ou profond. Les AVD seraient une variante bénigne du drainage veineux cérébral. Elles seraient dues à la persistance de veines médullaires fœtales et à un déficit de maturation régional du drainage veineux (48). Les malformations artério-veineuses mixtes (MAVc-AVD) sont des MAVc drainées dans des AVD (49–55). Les malformations vasculaires « transitionnelles » regroupent dans une unique lésion des caractéristiques de plusieurs lésions élémentaires. Les AVD « artérialisées » sont des malformations vasculaires « transitionnelles ». Elles sont définies par un drainage veineux précoce vers une AVD, témoignant d'un shunt artério-veineux, sans nidus entre les artères afférentes et les veines efférentes (46,51,56–60). L'hémorragie cérébrale est le mode de découverte le plus fréquemment rapporté pour ces malformations artério-veineuses mixtes (MAVc-AVD) et transitionnelles (AVD artérialisées) (52). On notera sur ce continuum phénotypique

l'existence d'AVD symptomatiques avec « blush » capillaire dans le territoire drainé sans shunt artério-veineux (57,61–63).

1.2.2 Angiopathie cérébrale proliférative

L'angiopathie cérébrale proliférative (ACPr) était précédemment nommée MAVc « diffuse » ou « holohémisphérique » (**Figure 7**) (13). Lasjaunias et *al*. ont donné le nom d'ACPr à cette

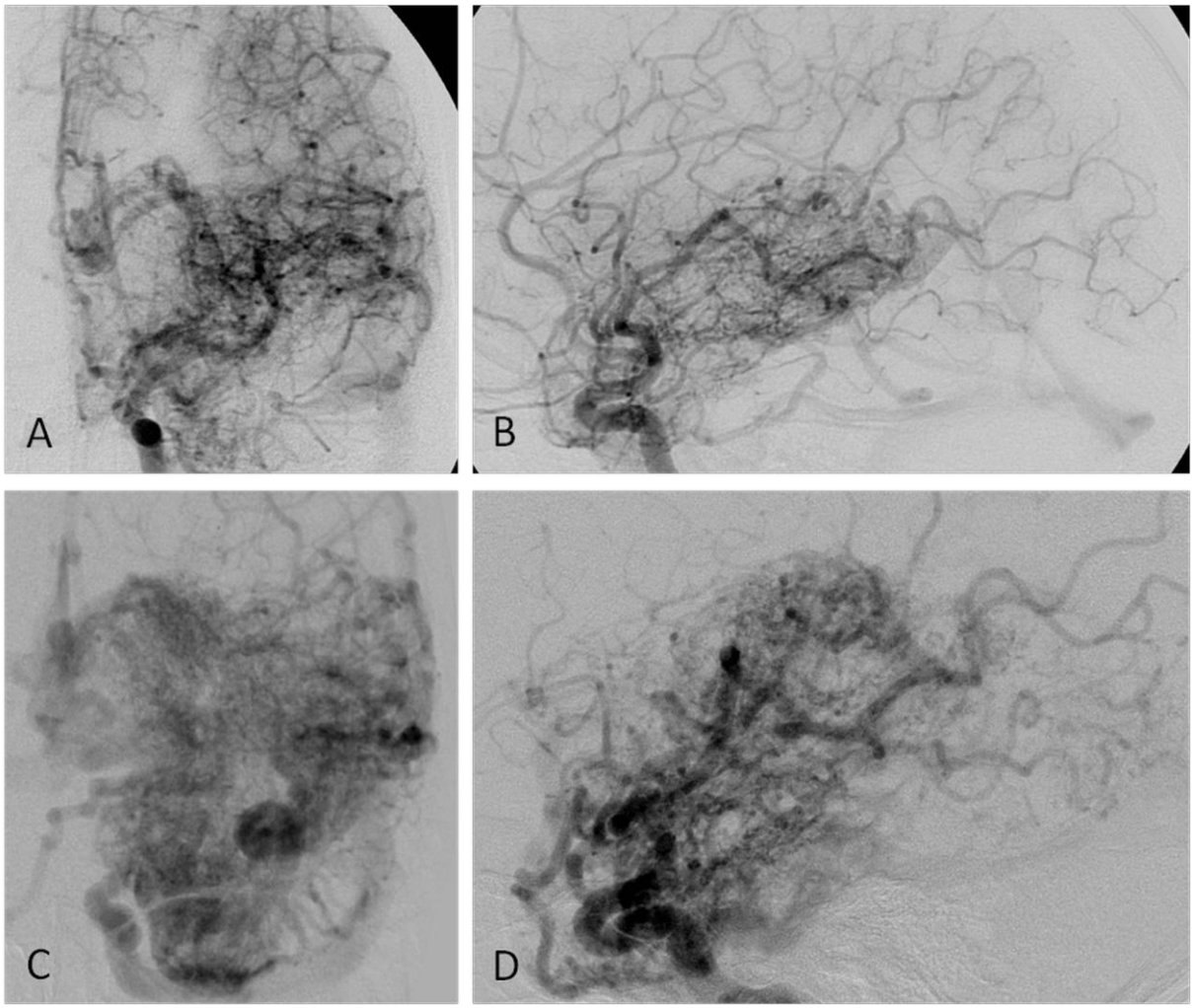

Figure 7 Angiographie cérébrale proliférative

Angiographie cérébrale de l'ACI gauche de face (A) et profil (B) montrant une MAVc à nidus diffus. Contrôle angiographique à 18 mois de l'ACI gauche de face (C) et profil (D) montrant l'évolution vers une angiographie cérébrale proliférative.

forme atypique de MAVc en décrivant une série de 49 cas (64). Les ACPr décrites étaient caractérisées sur le plan angioarchitectural par des afférences artérielles et efférences veineuses multiples de petits calibres sans vaisseaux dominants, l'absence d'anévrysme

d'hyperdébit, le faible shunt artério-veineux en comparaison avec le volume lésionnel, des lésions témoignant de l'angiogenèse active (apports artériels transduraux et transosseux et sténoses artérielles) et l'interposition de parenchyme cérébral sain entre les vaisseaux. L'ACPr semblait toucher des sujets en moyenne plus jeunes (âge moyen 22 ans) avec une prédominance féminine (67%). Les modes de découverte préférentiels étaient l'épilepsie, la céphalée, les déficits neurologiques focaux et moins souvent l'hémorragie. Depuis cette description princeps, de nombreux cas d'ACPr ont été rapportés (65–68). L'ACPr est associée à des anomalies du parenchyme cérébral périlésionnel à type de troubles de perfusion (69,70) et de limitation de la vasoréactivité (71,72). Les possibilités thérapeutiques sont limitées du fait de l'important volume lésionnel et de l'interposition de parenchyme cérébral sain entre les vaisseaux anormaux. L'attitude recommandée devant ces lésions est le traitement ciblé des points de faiblesse à risque hémorragique (64).

1.2.3 Fistules artério-veineuses piales

Il existe des shunts artério-veineux cérébraux sans nidus macroscopique. Il peut s'agir de micro-MAVc ou de fistules artério-veineuses (FAV) piales. Les micro-MAVc ont un nidus de moins d'un centimètre ou qui n'est individualisable qu'en angiographie hypersélective (**Figure 8**) (73–75). Les FAV piales sont rares. Elles sont caractérisées par une communication

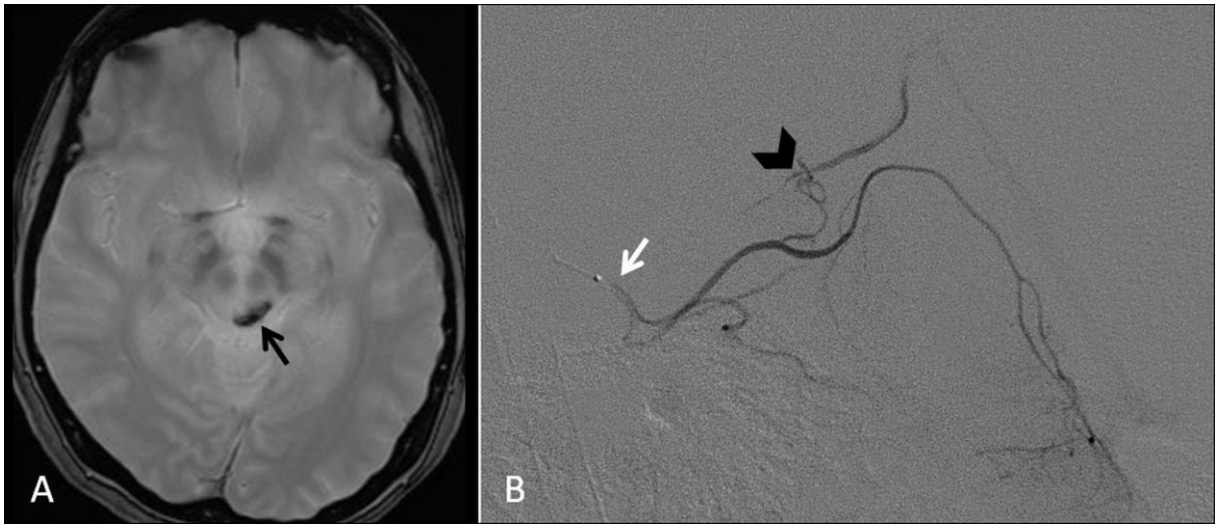

Figure 8 Micro-MAVc

IRM cérébrale en coupe axiale en pondération T2* (A) montrant de minimes dépôts hémorragiques de la lame tectale (flèche noire). Angiographie hypersélective de l'artère cérébelleuse supérieure gauche (B) (flèche blanche) mettant en évidence une micro-MAVc (tête de flèche noire) à drainage veineux profond.

directe entre une ou plusieurs artères cérébrales piales et une veine corticale, sans interposition de lit capillaire ou de nidus (73,76). Le shunt à haut débit qui en résulte est très souvent responsable d'une dilatation variqueuse de la veine de drainage (77–80). Les autres anomalies angiographiques décrites dans les FAV piales sont les sténoses et occlusions veineuses piales et durales, les anévrysmes artériels d'hyperdébit, les ectasies veineuses focales et les manifestations d'angiogenèse artérielle (recrutements transduraux et sténoses artérielles) (77,81). Les FAV piales sont plus souvent rencontrées dans la population pédiatrique (77,81) et favorisées par la maladie de Rendu-Osler (82). Les FAV piales peuvent être découvertes in utéro ou se révéler par une hémorragie intracrânienne, une épilepsie, une macrocrânie, des céphalées, un déficit neurologique focal, un retard de croissance ou un souffle à l'auscultation du crâne (77,78,80,81,83). L'objectif du traitement des FAV piales est la déconnexion du shunt, par embolisation endovasculaire ou clipping chirurgical (84).

1.2.4 Syndromes métamériques cérébrofaciaux

Il existe des associations de MAV cérébrales, orbitaires et faciales. Ces associations portent le nom de syndrome Bonnet-Dechaume-Blanc (BDB) en Europe continentale et syndrome Wyburn-Masson (WM) dans la littérature anglo-saxonne (85). Ces associations ont par la suite été renommées « Congenital Unilateral Retinocephalic Vascular Malformation Syndrome » (86).

La classification des combinaisons de MAV cérébro-faciales a récemment été clarifiée sur la base de l'embryologie (85). L'étude de modèles animaux indique que le pôle céphalique des embryons possède une organisation métamérique (87). Les premières étapes de la vasculogénèse impliquent la formation de capillaires primitifs par des cellules endothéliales d'origine mésodermique (88). La média des vaisseaux à l'étage craniofacial est en revanche dérivée de la crête neurale (89). Les cellules mésodermiques et de la crête neurale d'un étage métamérique donné occupent in fine les mêmes territoires au niveau cérébral et facial, et collaborent dans la formation des vaisseaux (89–91). Les MAV du syndrome BDB/WM semblent suivre une distribution métamérique. C'est sur cette base que l'entité a été renommée CAMS pour « Cerebrofacial Arteriovenous Metameric Syndrome » et qu'une classification a été proposée (85). Le CAMS de type I intéresse la partie centrale du prosencéphale et se manifeste par des MAVc du corps calleux, de l'hypothalamus et des MAV du nez (85). Le CAMS de type II implique la partie latérale du prosencéphale avec des MAVc occipitales, thalamiques, des voies optiques et des MAV rétiniennes et maxillaires

(85,92). Le syndrome CAMS de type III intéresse le rhombencéphale et associe des MAVc cérébelleuses, pontiques et des MAV mandibulaires (85,86,93–96). La segmentation de la crête neurale n'est pas stricte, autorisant une certaine variabilité phénotypique (85,94,97). Sur cette même base, il a été proposé de renommer SAMS (Spinal Arteriovenous Metameric Syndrome) la combinaison de MAV médullaires, osseuses, musculaires et cutanées, connue sous le nom de syndrome de Cobb (85,98,99). Cliniquement, le syndrome CAMS se manifeste souvent à un âge plus jeune que les MAVc isolées (85,100). Le mode d'entrée le plus fréquent dans la maladie est ophtalmologique. Les MAV rétiniennes et orbitaires se manifestent par une baisse d'acuité visuelle, un defect du champ visuel, une exophtalmie pulsatile, une atrophie ou une congestion conjonctivale (92,100–103). Les MAV maxillaires et mandibulaires se manifestent par des saignements gingivaux récurrents et abondants ainsi qu'une asymétrie faciale (94,96,103). Les MAVc du syndrome CAMS sont caractérisées par un nidus diffus de type prolifératif, alimenté par de nombreuses afférences artérielles perforantes et des shunts à bas débit, les rendant souvent inaccessibles à un traitement (73).

1.3 Biologie des MAVc

La biologie des MAVc reste largement méconnue. A titre d'exemple, les MAVc présentent au moins 48 gènes surexprimés et 59 sous-exprimés en comparaison avec les artères temporales normales et les cavernomes (104). Cette différence s'avère encore plus marquée lors de la comparaison des MAVc avec des vaisseaux cérébraux normaux issus de lobectomies temporales (plus de 900 gènes surexprimés et 860 sous-exprimés) (105). Parmi tous ces facteurs influençant le phénotype des MAVc, seule une fraction a fait l'objet d'études spécifiques. On retiendra néanmoins l'existence d'anomalies génétiques, cellulaires, de régulations des facteurs de croissance vasculaire, de la matrice extracellulaire ainsi que des modifications pro-angiogéniques de l'environnement vasculaire dans les MAVc (45). L'ensemble est détaillé ci-dessous.

1.3.1 Anomalies génétiques

La majorité des MAVc est sporadique (106). Contrairement aux fistules durales artério-veineuses, il n'existe pas de facteurs de risques environnementaux clairement identifiés pour les MAVc (106). Des cas rares d'associations familiales cryptogéniques de MAVc ont été décrits, révélant une possible composante génétique dans cette pathologie (107,108). Par ailleurs, l'association de MAVc avec la maladie de Rendu-Osler est établie. La maladie de

Rendu-Osler est une pathologie héréditaire à transmission autosomique dominante, associant télangiectasies mucocutanées et MAV viscérales (pulmonaires, hépatiques et cérébrales). Elle se manifeste le plus souvent par des épistaxis récurrents et des hémorragies digestives (106,109). Le diagnostic clinique repose sur les critères de Curaçao (110). La prévalence de la maladie est estimée à 1 pour 10 000 personnes (111–113). On distingue la maladie de Rendu-Osler de type 1, liée à une mutation du gène *ENG* (codant l'endoglin, chromosome 9q33-34), la maladie de Rendu-Osler de type 2, liée à une mutation du gène *ALK1* (codant l'activin receptor-like kinase 1, chromosome 12q13) et l'association Rendu-Osler-polypose juvénile en rapport avec une mutation du gène *SMAD4* (chromosome 18q21) (114–120). En comparaison avec les MAVc sporadiques, les patients atteints de Rendu-Osler présentent plus souvent des micro-MAVc, des FAV piales et des MAVc corticales et multiples (82,109,121). L'existence d'une différence de risque hémorragique entre les MAVc du Rendu-Osler et les MAVc sporadiques est controversée (122–125). La maladie de Rendu-Osler de type 1 est associée à une prévalence de MAVc d'environ 15% contre une prévalence de 1-2% pour le type 2 (126). Quel que soit le génotype de la maladie, il ne semble pas y avoir de différence phénotypique des MAVc en terme d'angioarchitecture ou d'histoire naturelle (127,128).

L'association entre MAVc sporadiques et SNP (Single Nucleotide Polymorphism) a fait l'objet de nombreuses études récentes (129). Les SNP sont des variations de séquence d'une paire de base du génome entre individus d'une même espèce ou entre les deux chromosomes d'un même individu. Les SNP pourraient déterminer la susceptibilité à des pathologies complexes ou influencer leur histoire naturelle. Plusieurs SNP ont été associées aux MAVc, principalement dans des gènes impliqués dans la vasculogenèse et l'angiogenèse (gènes de l'ephrin, *ALK1* et *ENG*) et dans l'inflammation.

1.3.2 Anomalies cellulaires

Les cellules endothéliales des MAVc présentent un taux de renouvellement supérieur aux vaisseaux sains selon l'étude des marqueurs moléculaires de prolifération (Ki 67 et PCNA pour « Proliferating Cell Nuclear Antigen ») (43,130). Cette anomalie, qui témoigne de l'angiogenèse active et du remodelage vasculaire au sein des MAVc, pourrait être due à un déséquilibre entre prolifération et mort cellulaire programmée (131).

Des études immunohistochimiques ont montré la sous expression d'un marqueur des cellules musculaires lisses vasculaires matures (la protéine Smoothelin) dans les vaisseaux dilatés des

MAVc. Ceci pourrait être le témoin de l'altération structurelle des vaisseaux dilatés soumis au stress hémodynamique (132). Par ailleurs, les compartiments veineux des MAVc présentent une expression significative de marqueurs des cellules musculaires lisses (l'α-SMA et la myosin), témoignant du caractère « artérialisé » de ces veines (132–134).

Enfin, certains auteurs ont suggéré un rôle dans la pathobiologie des MAVc d'une infiltration inflammatoire, avant et après rupture (45,135,136).

1.3.3 Vasculogenèse et angiogenèse

Le développement du système vasculaire associe deux processus, la vasculogenèse et l'angiogenèse (137,138). La vasculogenèse est la formation d'un plexus capillaire primaire par des angioblastes (précurseurs de cellules endothéliales) issus du mésoderme. L'angiogenèse est le remaniement secondaire de ce plexus capillaire par différents phénomènes d'élongation, de bourgeonnement et de division. La différentiation artério-veineuse a été expliquée pendant longtemps comme résultant des contraintes épigénétiques de type hémodynamiques et métaboliques exercées sur les vaisseaux pré et post-capillaires. Des expériences récentes de manipulation du flux artériel dans l'embryon de poulet et d'altération de l'oxygénation dans la rétine de souris en développement confirment que des phénomènes épigénétiques sont effectivement impliqués dans la différentiation artério-veineuse (139,140). Il a cependant été démontré que les angioblastes engendrent des cellules à destinée artérielle ou veineuse avant même l'initiation du flux circulatoire, laissant supposer l'existence de déterminants génétiques de la différentiation (141). Le ligand transmembranaire ephrinB2 et son récepteur Ephb4 ont été identifiés respectivement comme marqueurs spécifiques et acteurs de la différentiation artérielle et veineuse (142,143). L'expression de ces protéines est sous la dépendance de récepteurs transmembranaires de la famille Notch, dont la sous-expression dans des modèles animaux de développement conduit à la perte de marqueurs artériels (ephrinB2) et l'expression de marqueurs veineux (Ephb4) dans l'aorte dorsale (144,145). Par ailleurs, l'identification d'acteurs de la différentiation veineuse (Coup TFII) a montré que cette différentiation est bien un phénomène actif et non un choix par défaut qui serait supprimé par la signalisation Notch au profit d'une différentiation artérielle (146). La perte de fonction de Notch engendre des troubles létaux du développement vasculaire associant des shunts artério-veineux dans des modèles murins et de poisson (144,147). La surexpression de Notch pendant la vie embryonnaire est létale. En revanche, l'activation de Notch4 dans un modèle murin néonatal engendre l'apparition de MAV systémiques et cérébrales (148,149).

Des études immunohistochimiques ont récemment démontré la surexpression de Notch1 et Notch4 dans des MAVc réséquées chirurgicalement (150,151). L'ensemble de ces données suggère un rôle de ces acteurs de la vasculogenèse et de l'angiogenèse dans la biologie des MAVc.

1.3.4 Facteurs de croissance vasculaire

Plusieurs observations évoquent un rôle du facteur de croissance vasculaire VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) dans la croissance et la biologie des MAVc (152). Le VEGF est fortement exprimé dans le réseau vasculaire embryonnaire en développement puis réprimé dans les vaisseaux cérébraux adultes sains (45,153). Les MAVc pédiatriques réséquées chirurgicalement ayant récidivé localement à distance du geste ont montré de forts niveaux d'expression du VEGF lorsqu'elles ont été analysées rétrospectivement (153). Par ailleurs, des études ont mis en évidence de forts taux d'expression du VEGF dans les MAVc réséquées après embolisation partielle. Ceci pourrait expliquer les cas de croissance de MAVc après traitement endovasculaire, vraisemblablement induite par une hypoxie locale (130). Enfin, le VEGF et son récepteur sont surexprimés dans les cellules endothéliales et musculaires lisses des MAVc (130,152).

Un autre acteur potentiel de la biologie des MAV est la voie de signalisation du facteur de croissance TGFβ (Transforming Growth Factor β) (45). Les trois gènes impliqués dans la maladie de Rendu-Osler font partie de la cascade TGFβ : le gène *ENG* (codant l'endoglin), le gène *ALK1* (codant l'activin receptor-like kinase 1) et le gène *SMAD4* (114). Une dérégulation de la voie TGFβ, normalement impliquée dans la stabilité vasculaire, pourrait expliquer les anomalies de maturation vasculaire aboutissant in fine à la genèse des MAVc sporadiques et génétiques. Les modèles animaux murins les plus aboutis de MAVc sont basés sur la délétion des gènes *ALK1* et *ENG* dans les cellules endothéliales ou musculaires lisses, pendant le développement ou à l'âge adulte en association avec une stimulation focale au VEGF (154–157).

Les angiopoïetines et leurs récepteurs (Tie2) jouent un rôle dans la croissance et la stabilité vasculaire. Plusieurs études attribuent un rôle à ces facteurs dans la biologie des MAVc (158). Dans un modèle murin de MAVc par délétion du gène *ALK1* dans les cellules musculaires lisses, le risque de rupture des MAVc était associé à une surexpression du gène de l'angiopoïetine 2 (156).

Certains auteurs ont évoqué un rôle de l'ischémie dans la croissance et le remodelage des MAVc (130). Des produits de la dégradation du sang ont par ailleurs été identifiés comme proangiogéniques, suggérant un rôle de l'hémorragie intracrânienne dans le remodelage vasculaire, sans que cela ne soit démontré dans les MAVc (159).

1.3.5 Matrice extracellulaire

La richesse en laminine de la matrice extracellulaire dans les MAVc pourrait expliquer leur plus grande résistance à la rupture en comparaison avec les malformations caverneuses, plus riches en fibronectine. Cette distribution semble témoigner du caractère plus mature des vaisseaux des MAVc en comparaison avec les malformations caverneuses (160,161). La fibronectine est en effet mise en évidence dans les vaisseaux en développement du système nerveux central mais pas dans les vaisseaux quiescents du cerveau adulte (162). A contrario, les vaisseaux de MAVc présentent un déséquilibre des facteurs de dégradation de la matrice extracellulaire (de la famille des MMP [Matrix Metalloproteinases]) et de leurs inhibiteurs (de la famille des TIMP [Tissu Inhibitors of MetalloProteinases]), possiblement en rapport avec le remodelage vasculaire rapide dans ces lésions (163).

1.4 Origine des MAVc

Plusieurs questions se posent sur l'étiopathogénie des MAVc : l'origine congénitale ou postnatale, le segment vasculaire en cause et le mécanisme de développement.

1.4.1 Origine congénitale ou postnatale

Les malformations vasculaires sont classiquement considérées comme des anomalies congénitales ou développementales (1,2,164,165). Certains auteurs affirment que l'angioarchitecture des MAVc étaye la thèse de leur origine congénitale, par analogie avec les malformations anévrysmales artério-veineuses de l'ampoule de Galien (MAVG). Les MAVG sont des shunts artério-veineux à développement prénatal aux dépens de la veine médiane du prosencéphale de Markowski (précurseur embryologique de l'ampoule veineuse de Galien) (166–168). Les MAVG s'accompagnent d'un défaut de maturation de l'anatomie veineuse cérébrale, avec notamment défaut de drainage des veines cérébrales internes vers le sinus droit via l'ampoule de Galien (169). Mullan part de cette même idée et décrit chez les patients porteurs de MAVc un défaut de développement de la VCMS ou un défaut de connexion de cette veine au sinus caverneux (170). La survenue de cette connexion étant postnatale

(171,172), ce serait un argument pour une origine prénatale des MAVc (170,173). Mullan et *al.* situent l'origine des MAVc au stade ou l'embryon mesure 40-80 mm (170). Par ailleurs, les patients atteints de CAMS peuvent parfois présenter dès la naissance une télangiectasie cutanée faciale, laissant supposer une atteinte similaire au niveau cérébral (85).

De nombreuses observations récentes viennent cependant contredire la thèse d'une origine congénitale des MAVc. L'imagerie anténatale moderne par échographie et imagerie par résonnance magnétique (IRM) a considérablement amélioré la détection des lésions cérébrales congénitales (174,175). Les MAVG et les malformations des sinus duraux sont fréquemment diagnostiquées en anténatal (168,176–180). Cependant, les découvertes anténatales de shunts artério-veineux de siège pial sont rares et il s'agit à ce jour exclusivement de FAV piales et non de MAVc nidales à proprement parler (181–184). Il existe des descriptions de MAVc de découverte néonatale mais il s'agit le plus souvent de MAV choroïdiennes ou de FAV piales (185–192). Par ailleurs, seul environ 20% des MAVc se révèlent dans l'enfance (193). Lorsque les MAVc sont analysées en fonction de l'âge, les plus petits nidus sont retrouvés dans la population de plus de 60 ans, contredisant l'idée d'une lésion embryologique augmentant de volume avec l'âge (194). Certains auteurs constatent que les MAVc ont un plus grand volume relatif dans la population pédiatrique, accréditant selon eux l'idée d'une émergence postnatale avec vitesse de croissance variable en fonction de l'âge (194,195). Plusieurs cas d'apparition de novo de MAVc après une imagerie en coupe (196–208) ou une angiographie cérébrale (37,204,208–214) négative ont récemment été rapportés, démontrant le potentiel de développement post-natal. Il existe des cas de MAVc apparaissant à distance d'une hémorragie cérébrale avec bilan initial normal, sans que l'on puisse affirmer qu'il s'agit de MAVc de novo ou occultées par l'hémorragie (215–217). Enfin, des études expérimentales chez la souris rapportent le développement de MAVc à l'âge adulte dans certaines conditions (218,219).

1.4.2 Segment vasculaire

La nature du segment vasculaire à l'origine des MAVc est un sujet de controverses. Pour certains auteurs, il s'agirait d'une lésion à point de départ veineux (220–222), voire développée aux dépens d'une AVD (167,170,222–224). Dans la maladie de Rendu-Osler, la dilatation veinulaire post-capillaire est le premier marqueur phénotypique de développement d'une MAV cutanée, suivie par l'épaississement pariétal, la dilatation artériolaire et enfin la disparition du réseau capillaire (225). Les MAVc pourraient donc avoir pour origine la

jonction capillaro-veineuse (226). Enfin, les MAVc pourraient être des lésions à point de départ capillaire par défaut de formation du lit capillaire ou capillaropathie proliférative (227).

1.4.3 Mécanisme de développement

Par analogie avec les fistules durales, l'hypertension veineuse et/ou la thrombose veineuse pourraient jouer un rôle dans la genèse des MAVc (220,224,228,229). C'est dans cette hypothèse que certains auteurs ont suggéré que les MAVc sont des AVD fistulisées suite à l'engorgement et l'hyperpression veineuse (167,170,222–224). Une hypothèse non étayée avance que les MAVc seraient associées à des anomalies de migration neuronale (199,230,231).

L'étude de la biologie des MAVc au travers de modèles murins apporte un éclairage nouveau sur leur origine. Ces modèles sont basés sur la délétion des gènes *ENG* et *ALK1*, respectivement impliqués dans les types 1 et 2 de la maladie de Rendu-Osler. Les souris haploinsuffisantes Eng+/- et Alk1+/- présentent des dysplasies vasculaires augmentées par la surexpression du VEGF, sans shunt artério-veineux (232). La délétion des deux copies de *ENG* ou *ALK1* pendant le développement induit des dysplasies vasculaires sévères et des shunts artério-veineux (157,233,234). La délétion systémique de *ALK1* à l'âge adulte provoque des MAV gastro-intestinales et pulmonaires chez la souris, mais pas de MAV cérébrales. En revanche, ces souris développent des MAV cutanées post-traumatiques, notamment au pourtour des bagues d'identification agrafées aux oreilles (233). Enfin, la délétion à l'âge adulte des gènes *ENG* ou *ALK1* conduit au développement de MAVc lorsque ces souris sont soumises à une surexpression focale de VEGF (157,218,219). L'ensemble de ces données a conduit à proposer le modèle dit « response-to-injury » ou réponse à l'agression pour expliquer le développement des MAVc chez l'homme (235). Ce modèle suppose que les MAVc sont le résultat d'une réponse anormale dysplasique d'un segment vasculaire vulnérable à un facteur déclenchant. La vulnérabilité pourrait être liée à une anomalie morphologique (AVD microscopique ou engorgement sanguin dans un réseau microcirculatoire) ou un terrain génétique particulier. Le facteur déclenchant pourrait être tout évènement induisant une réponse angiogénique : traumatique, ischémique, hémorragique, infectieux ou exposition aux rayonnements ionisants.

1.5 Epidémiologie et histoire naturelle

1.5.1 Incidence et prévalence

La prévalence des MAVc dans la population générale est difficile à évaluer puisqu'elle comptabilise les MAVc symptomatiques et asymptomatiques. Des chiffres de prévalence entre 140 et 500 pour 100 000 habitants (0.14-0.5%) étaient couramment cités dans les publications historiques (236,237). Ces données sont basées sur des études autopsiques et un registre multicentrique des pathologies vasculaires intracrâniennes hémorragiques (les données de la « cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage » publiées dans les années 60). Une révision moderne des données disponibles a permis de revoir ces chiffres à la baisse avec une prévalence actuellement estimée à 10 pour 100 000 habitants (0.01%) (237).

L'incidence annuelle de découverte de MAVc est plus précisément connue, principalement sur la base d'études épidémiologiques prospectives à l'échelle des populations (238–240). L'étude écossaise SIVMS (Scottish Intracranial Vascular Malformation Study) a permis d'identifier en deux ans 92 cas de MAVc sur une population de résidents de 4 110 956, soit une incidence annuelle de 1.12 (95% IC, 0.90-1.37) pour 100 000 personnes par an (238,239). Le mode de révélation était dans l'ordre : une hémorragie intracrânienne (42%), l'épilepsie (25%), d'autres symptômes (6%) et une découverte fortuite (21%). Une étude équivalente réalisée à New York (The New York Islands AVM Study) a identifié en 15 mois 284 MAVc incidentes sur une population de résidents de 9 429 541, soit une incidence annuelle de 1.34 (95% IC, 1.18 to 1.49) pour 100 000 personnes par an avec la même proportion de MAVc révélées par un épisode hémorragique (240). Une étude de la population du nord de la Californie n'a pas trouvé d'augmentation du taux de détection des MAVc entre 1995 et 2004 malgré l'augmentation significative des imageries cérébrales (241). L'âge moyen dans l'étude New Yorkaise était de 28 ans pour les présentations hémorragiques contre 36 ans pour les autres modes de révélation (240). L'analyse de la base de donnée prospective de l'université de Columbia montre une distribution variable du mode de présentation initial des MAVc en fonction de l'âge (242). Cette étude retrouve un pic d'incidence des épilepsies secondaires aux MAVc dans le groupe des patients de 20 à 29 ans, une prédominance des présentations hémorragiques pour les groupes de patients plus jeunes et plus âgés, une augmentation avec l'âge des déficits neurologiques focaux comme mode de révélation et une distribution homogène des céphalées et découvertes fortuites sur l'ensemble des groupes d'âge (242). Par

ailleurs, il semble exister des variations de présentation hémorragique en fonction de l'ethnicité avec un risque accru de rupture dans la population hispanique et à moindre mesure afro-américaine et asiatique en comparaison avec la population caucasienne (243). En revanche, le tabagisme et l'hypertension artérielle ne semblent pas influencer la présentation hémorragique (243).

1.5.2 Hémorragies intracrâniennes

Les hémorragies intracérébrales représentent 20% des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Parmi les AVC hémorragiques, 2% sont liés à une rupture de MAVc (244). L'hémorragie représente le premier mode de révélation des MAVc avec des hémorragies « incidentes » chez 1 personne pour 200 000 habitants par an (240). Contrairement aux hémorragies sur cavernomes qui sont quasi exclusivement des hématomes intraparenchymateux (HIP), les ruptures de MAVc entrainent des HIP, des hémorragies intraventriculaires (HIV) et sous-arachnoïdiennes (HSA) et des hématomes sous-duraux (HSD), isolés ou en association, témoignant d'un saignement à haute pression et/ou haut débit (245–248). Un HIP est retrouvé dans près de 80% des ruptures de MAVc, dans la moitié des cas en association avec une HSA et/ou une HIV (245). Dans l'étude prospective SIVMS à l'échelle de la population écossaise, près de 8% des hémorragies sur MAVc étaient en rapport avec un anévrysme artériel (245). En comparaison avec les HIP spontanés ou non liés à une rupture de MAVc, les hématomes sur MAVc sont plus souvent lobaires, surviennent à un âge plus jeune et moins souvent sur un terrain d'hypertension artérielle (HTA) (249,250).

L'hémorragie intracrânienne étant la principale cause de morbidité des MAVc, l'estimation correcte du taux annuel de saignement ainsi que l'identification des facteurs de risque de saignement représentent deux enjeux majeurs de la compréhension de l'histoire naturelle. Dans une méta-analyse publiée en 2013 par Gross et *al*. portant sur une population de 3 923 patients et un suivi cumulé de 18 423 années-patients, le taux annuel de saignement était de 3.2% (251). Ce chiffre cache une grande disparité puisque le taux annuel de saignement pour une MAVc donnée varie de 0.9 à 34.4% en fonction de la présence ou non de facteurs de risque (252). Le principal facteur sur lequel s'accordent l'ensemble des études est l'antécédent de rupture (253). D'après Gross et *al.*, une MAVc rompue présente un risque annuel de saignement de 4.5% contre 2.2% pour une MAVc non rompue (251). Les autres facteurs de risque identifiés de façon statistiquement significative dans la méta-analyse étant la localisation profonde du nidus, le drainage veineux profond exclusif et l'association

d'anévrysmes artériels ou intranidaux (251). Des études individuelles d'histoire naturelle ont par ailleurs proposé d'autres facteurs de risques parmi lesquels un drainage veineux mixte profond et superficiel (254), les sténoses veineuses (255), le sexe féminin (256), l'âge ou la petite taille du nidus (moins de 3cm) (58). Un élément souligné dans la littérature est par ailleurs le risque majoré de resaignement dans la première année après un évènement hémorragique (environ le double du risque théorique pour une MAVc donnée) (254,256–260).

Les ruptures de MAVc s'accompagnent d'une mortalité (12% contre 61%) et d'une morbidité (définie par un score de Rankin modifié [mRS] $\geq$ 3) (40% contre 83%) moindres en comparaison avec les HIP spontanés (238,239,249,250,261,262). L'hémorragie intracrânienne reste néanmoins l'évènement le plus grave dans l'histoire naturelle d'une MAVc, quel que soit le mode de révélation initial (263). L'hémorragie s'accompagne par ailleurs d'un coût social et financier important (264).

A la phase aiguë, la rupture de MAVc s'accompagne rarement d'un vasospasme selon les critères DCI (Delayed Cerebral Ischemia) utilisés dans les hémorragies sous arachnoïdiennes sur rupture d'anévrysme (265,266). Cette complication survient néanmoins plus fréquemment en cas de présentation initiale cliniquement sévère (score GCS [Glasgow Coma Scale] < 8) et chez les sujets jeunes de sexe féminin (267). Une complication plus fréquente des ruptures de MAVc est l'hydrocéphalie qui est associée à l'inondation ventriculaire, aux anévrysmes et avec une présentation initiale plus sévère (selon le score GCS) (268). L'HIP et la survenue d'un vasospasme ou d'une hydrocéphalie à la phase aiguë d'une rupture de MAVc semblent associés à un plus mauvais pronostic fonctionnel au long cours (250,267,268). On estime qu'environ un tiers des patients garderont des séquelles lourdes (mRS supérieur ou égal à 3) après rupture de MAVc (263).

Une hémorragie intracérébrale spontanée peut s'accompagner d'une crise d'épilepsie (269), tout comme une épilepsie peut survenir à distance d'un épisode hémorragique, y compris secondaire à une rupture de MAVc (270). L'épilepsie peut cependant faire partie de l'histoire naturelle des MAVc indépendamment de l'hémorragie.

1.5.3 Epilepsie

L'épilepsie est le deuxième mode de révélation des MAVc symptomatiques, représentant environ un quart des MAVc « incidentes » (238,239). Une crise unique ou une épilepsie peut

survenir au cours du suivi d'une MAVc révélée sur un autre mode (270). Dans une étude rétrospective, le risque annuel d'épilepsie chez les porteurs de MAVc était de 1.1% environ (271,272). Dans la population de l'étude SIVMS, le risque à 5 ans de survenue d'une crise d'épilepsie chez un patient porteur d'une MAV asymptomatique à la découverte était de 8% (273). Ce risque était de 28% chez les patients avec un antécédent de rupture et de 48% lorsque l'épisode hémorragique s'était accompagné d'une crise (273). Enfin, dans cette même étude, le risque à 5 ans de développer une épilepsie (définie par la survenue de 2 crises non provoquées) chez les porteurs de MAVc révélées sur un mode critique était de 58% (273).

Il n'y a pas à notre connaissance de méta-analyse récapitulant les facteurs de risque de l'épilepsie dans les MAVc. Les éléments les plus couramment rapportés sont l'âge jeune, la localisation corticale, la topographie temporale et la grande taille du nidus (plus de 3cm de grand axe) (270). D'autres facteurs évoqués sont le sexe masculin, l'alimentation artérielle par l'artère sylvienne, l'absence d'anévrysme artériel, la dilatation des veines de drainage en l'absence d'anévrysme intranidal et le drainage veineux superficiel (274–276).

Outre les crises survenant sur des séquelles d'hémorragie cérébrale (274), plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'épilepsie dans les MAVc. On citera le rôle des dépôts d'hémosidérine et la gliose péri-nidale, l'action épileptogène sur le cortex temporo-mesial homolatéral par un phénomène de « kindling » ou embrasement (276) et le vol vasculaire (277–279). Le phénomène de vol vasculaire consiste en une redistribution du flux artériel vers le nidus à basse résistance, au détriment du parenchyme sain adjacent. L'existence du vol vasculaire dans les MAVc à cependant été remise en cause (280–282). Il a été récemment proposé que la perte d'autorégulation cérébrale du parenchyme sain peri-nidal et l'épileptogénicité qui en résulte étaient plus vraisemblablement liés à des phénomènes de congestion veineuse (283) sur le modèle de l'engorgement du drainage veineux cérébral dans les fistules durales (284–287).

1.5.4 Autres manifestations

Les céphalées sont une manifestation classique des MAVc. La fréquence des céphalées dans la littérature est variable (239,271,288–293) et semble s'établir aux alentours de 15% (289,291). La relation de cause à effet entre MAVc et céphalées est suggérée par la plus grande prévalence des céphalées chez les patients porteurs de MAVc en comparaison avec la population générale et le caractère fréquemment homolatéral au nidus (294). Rarement, une

modification de céphalées chroniques chez un patient peut précéder un évènement hémorragique (289). Dans une série monocentrique rétrospective, les céphalées rapportées se distinguaient des migraines, algies vasculaires de la face et névralgies du trijumeau par un pic de fréquence entre 10 et 19 ans, une douleur focale ipsilatérale dans le territoire de la MAVc, le caractère non-pulsatile, l'absence de phonophotophobie, nausées, catarrhe nasale ou sécrétion lacrymale associée et le caractère spontanément résolutif en moins de 3 heures ou répondant aux antalgiques simples (289). Des céphalées ont souvent été rapportées dans les MAVc occipitales, sans qu'il soit possible de déterminer si les céphalées associées à cette localisation se distinguaient ou non des douleurs migraineuses classiques (294,295). Les facteurs de risques rapportés de survenue de céphalées dans les MAVc sont le sexe féminin, les afférences méningées, la localisation postérieure et le drainage veineux superficiel (289,294,295). La résolution de la symptomatologie douloureuse après cure chirurgicale a été rapportée mais reste controversée (296).

Un certain nombre de patients porteurs de MAVc se présentent avec des déficits neurologiques focaux. Le déficit correspond le plus souvent à la topographie de la MAVc mais l'imagerie ne révèle pas de signe d'hémorragie ou d'ischémie (297,298). Les déficits neurologiques focaux sont rapportés chez 5 à 15% des patients porteurs de MAVc (280,291,297,299,300) avec des extrêmes allant de 3 à 23% (292,301). Les déficits sont stables, réversibles, progressifs ou fluctuants (291,297). Parmi les facteurs de risque suggérés, on citera l'âge avancé, le sexe féminin, la localisation (profonde ou au tronc cérébral) et les ectasies du drainage veineux (297). Le mécanisme responsable des déficits neurologiques focaux dans les MAVc n'est toujours pas clairement élucidé. Le terme de vol vasculaire a été utilisé initialement pour rendre compte du fait que chez certains patients, le parenchyme cérébral péri-nidal n'était pas opacifié en angiographie. Le concept a été affiné en considérant que le shunt à haut débit d'une MAVc engendrait une baisse de la pression de perfusion cérébrale par hypotension artérielle d'amont et hypertension veineuse d'aval (302–308). De nombreux auteurs considèrent le vol vasculaire comme responsable des déficits neurologiques focaux (298,309–311) mais cette conception n'est pas unanimement partagée (280,312). Certains auteurs distinguent le vol angiographique du vol clinique, dont la définition restreinte comprendrait les déficits neurologiques progressifs et les troubles cognitifs (311). D'autres mécanismes suggérés sont l'effet de masse du nidus ou des ectasies veineuses associées (23,297,313,314), l'épilepsie partielle pour les déficits réversibles (297) voire des phénomènes de désafférentation neuronale et de diaschisis (310,315,316).

Outre les hémorragies, l'épilepsie, les céphalées et les déficits neurologiques focaux, de nombreux modes de présentation rares ont été rapportés parmi lesquels le syndrome d'hypertension intracrânienne, un souffle à l'auscultation du crâne, la démence, la congestion veineuse orbitaire ou la polyglobulie (288,292,317–322). Enfin, les MAVc à l'âge pédiatrique ont des modes de présentation spécifiques en fonction de l'âge parmi lesquels l'insuffisance cardiaque, le ramollissement cérébral focal par congestion veineuse et les troubles hydroveineux allant de l'hydrocéphalie à la fonte cérébrale diffuse (323).

1.6 Imagerie

L'angiographie numérisée soustraite est la modalité de référence pour l'exploration de l'angioarchitecture des MAVc (73,324). Malgré la très bonne résolution spatiale de cette technique (200 μm), l'exploration dynamique et l'existence de recommandations pour la définition de l'anatomie des MAVc (24), l'interprétation de l'angioarchitecture des MAVc est soumise à une variabilité intra et inter-observateur (325,326). L'utilisation en routine de l'angiographie rotationnelle 3D et de logiciels de segmentation vasculaire pourrait à l'avenir améliorer l'analyse anatomique des MAVc (327,328). L'angiographie est une méthode d'exploration invasive et s'accompagne à ce titre d'un risque non nul de complication (329–331). Elle ne permet par ailleurs pas l'exploration du parenchyme cérébral. Pour toutes ces raisons, l'exploration des MAVc doit être multimodale et faire appel à l'ensemble des techniques d'imagerie disponibles.

Le scanner cérébral est particulièrement utile pour l'exploration des MAVc dans le contexte de l'urgence hémorragique. En cas de déficit neurologique brutal, le scanner cérébral sans injection fait avec une grande sensibilité et spécificité le diagnostic positif d'un saignement intracrânien aigu, visible sous la forme d'une hyperdensité spontanée. Le scanner montre par ailleurs la topographie du saignement : HIP, HSA, HIV, HSD ou saignement mixte. Il permet la recherche des signes de gravité, parmi lesquels la déviation de la ligne médiane, l'engagement temporal sous-tentoriel, l'engagement diencéphalique, l'engagement amygdalien ou l'hydrocéphalie. Le scanner cérébral avec injection de produit de contraste iodé au temps artériel (angio-scanner) peut souvent faire le diagnostic étiologique du saignement en montrant le nidus sous la forme d'un lacis vasculaire. On recherche sur l'angioscanner les rapports de la MAVc avec le saignement, ainsi qu'un éventuel point de faiblesse (composante sous épendymaire, anévrysme pédiculaire, intranidal ou ectasie focale

d'une veine de drainage) ou une extravasation de produit de contraste témoignant d'un saignement actif. L'extravasation de produit de contraste dans un HIP est appelée « spot sign ». Ce signe, décrit dans les HIP spontanés est défini sur un scanner cérébral injecté par une hyperdensité punctiforme ou linéaire au sein d'un hématome, sans connexion visible avec une structure vasculaire, non visualisé sur l'acquisition sans injection et d'une densité d'au moins le double de l'hématome adjacent (332). La croissance d'un HIP est l'un des facteurs prédictifs les plus significatifs de morbi-mortalité (333,334). Le « spot sign » est un facteur prédictif indépendant de croissance des HIP spontanés ainsi qu'un marqueur important de morbi-mortalité (335). Par ailleurs, la présence d'au moins trois points de prise de contraste au sein d'un HIP, un diamètre d'au moins 5mm et une densité maximale d'au moins 180 UH sont associés à une progression majorée de l'hématome (336). Le « spot sign » a été décrit dans les HIP cérébraux secondaires, y compris les HIP sur rupture de MAVc (337). Il convient de vérifier dans ce contexte les différentes causes de faux positifs que sont les calcifications vasculaires et les pseudoanévrysmes (338).

Différentes séquences d'IRM cérébrale peuvent participer à la caractérisation d'une MAVc. En T2, les différents composants d'une MAVc apparaissent comme des structures serpigineuses en vide de signal (339). La séquence T2 FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion-Recovery) montre la gliose périnidale et les séquelles ischémiques (340). La séquence T2* identifie des dépôts d'hémosidérine sous la forme d'artéfacts de susceptibilité magnétique (341). Ces dépôts correspondent dans une MAVc à des microhémorragies cliniquement silencieuses (342,343) et pourraient servir de marqueurs prédictifs du risque d'hémorragie future (344). L'angioIRM en « temps de vol » peut montrer les différents éléments d'une MAVc en hypersignal (345). La localisation d'une MAVc en région éloquente peut être étudié en IRM fonctionnelle par séquence BOLD (Blood Oxygen Level Dependant) (346). Différentes techniques d'angioIRM dynamique avec et sans injection de produit de contraste ont été développées pour l'analyse de l'angioarchitecture et la dynamique de flux au sein d'une MAVc (324,347–349). La séquence ASL pour « Arterial Spin Labeling » permet de générer des cartes paramétriques de débit sanguin cérébral sans injection de produit de contraste en marquant magnétiquement les protons des molécules d'eau dans le sang (350). Cette technique est très sensible pour la détection du nidus qui apparait comme un foyer hyperperfusé (351–353). A ce titre, la séquence ASL pourrait devenir un outil important dans l'exploration et le suivi des MAVc.

1.7 Traitement

L'hémorragie est la principale source de morbi-mortalité des MAVc. L'antécédent d'hémorragie est également le principal facteur de risque de rupture future dans l'histoire naturelle des MAVc. De ce fait, le traitement des MAVc précédemment rompues est généralement recommandé (252,354). Le traitement des MAVc non rompues est en revanche sujet à controverse. La prise en charge thérapeutique des MAVc doit être multidisciplinaire, réunissant neuroradiologue interventionnel, neurochirurgien radiothérapeute et neurologue (354). La stratégie thérapeutique, qu'elle soit uni ou multimodale, dépendra du risque hémorragique de la MAVc, de la faisabilité de chaque modalité thérapeutique et du risque associé (354). L'objectif du traitement est l'oblitération complète en prévention primaire ou secondaire de l'hémorragie (355). Les paragraphes suivants détaillent les différentes modalités de traitement des MAVc.

1.7.1 Voie endovasculaire

La première description d'une embolisation de MAVc par des particules de methylmethacrylate après artériotomie carotidienne remonte aux années 1960 (356). Plusieurs types d'agents emboliques solides ont été utilisés par la suite pour traiter les MAVc (fragments musculaires, fils de compresses ou particules de PVA) (357). De nos jours, le traitement des MAVc par voie endovasculaire est réalisé avec les agents emboliques liquides que sont la colle cyanoacrylique et l'Onyx (Covidien/ev3, Irvine, CA, USA) (358). La colle cyanoacrylique, principalement le Glubran (GEM srl, Viareggio, Italie) (NBCA : N-Butyl Cyanoacrylate), est un agent adhésif qui polymérise au contact du sang ou de toute autre solution anionique. Il est mélangé en concentration variable avec du Lipiodol afin de le rendre radio-opaque. L'Onyx (copolymère d'EVOH : Ethylene Vinyl Alcohol) est un agent non adhésif agissant par précipitation. L'EVOH est utilisé en solution dans un solvant (DMSO : Dimethyl Sulfoxide) mélangé avec de la poudre de tantale micronisée pour le rendre radio-opaque. En fonction de la concentration d'EVOH, l'Onyx aura une viscosité variable. Pour des concentrations de 6%, 6.5% et 8% respectivement, la viscosité est de 18, 20 et 38 centipoises.

L'embolisation est le plus souvent réalisée sous anesthésie générale par voie artérielle fémorale. Un microcathéter est navigué dans les artères intracrâniennes depuis un cathéter porteur ou un cathéter d'accès distal. Les microcathéters sont navigués sur microguide ou

dirigés au flux sur le principe développé par Serbinenko (359). Le microcathéter doit être amené au plus près du nidus afin de permettre l'embolisation (360). La colle cyanoacrylique permet l'injection avec un risque limité de reflux. Le microcathéter est d'abord rincé abondamment avec une solution glucosé à 5% afin de prévenir la polymérisation dans la lumière. Après l'injection de colle, le microcathéter est retiré rapidement afin de limiter le risque de rétention (361). La technique d'injection d'Onyx est différente. Un microcathéter DMSO-compatible est d'abord rincé avec un faible volume de DMSO. L'Onyx est injecté lentement jusqu'à obtention d'un reflux le long du microcathéter. Après plusieurs cycles d'injection et d'interruption, le « plug » proximal permet de contraindre la progression antérograde de l'Onyx vers le nidus (362). Une variante, dite technique de la « cocotte-minute », consiste à naviguer deux microcathéters en parallèle pour réaliser autour de l'extrémité du microcathéter d'embolisation à bout détachable un bouchon de colle acrylique (ou de « liquid coils »), permettant de s'affranchir du premier temps de l'embolisation (363). Par ailleurs, dans des conditions très particulières, certains auteurs proposent l'embolisation des MAVc par voie veineuse (364–368).

L'embolisation peut être réalisée à visée curative, en préparation de la chirurgie ou de la radiochirurgie, ou être partielle ciblée sur des lésions symptomatiques ou à risque hémorragique (369). Selon les équipes, l'embolisation à visée curative est réalisée à la colle acrylique (370,371) et/ou à l'Onyx (372–374). Les embolisations néoadjuvantes avant chirurgie et radiochirurgie ont pour objectif la réduction du nidus, l'oblitération des afférences artérielles profondes et des fistules artério-veineuses directes (362,375–377). L'embolisation partielle ciblée peut avoir pour objectif la réduction d'un shunt à haut débit associé à un risque d'insuffisance cardiaque ou de retard de croissance chez l'enfant ou de démence chez l'adulte, la réduction de la surcharge veineuse liée à la MAVc, la réduction d'un effet de masse symptomatique ou d'un vol artériel ainsi que l'oblitération d'une composante à risque hémorragique comme les anévrysmes intranidaux (378). Selon les équipes, les anévrysmes pédiculaires peuvent être ou non des cibles spécifiques du fait du potentiel de régression après embolisation du compartiment nidal d'aval (8,18,379). Après une hémorragie, l'embolisation est le plus souvent différée dans le but de ne pas méconnaitre un compartiment nidal comprimé par l'effet de masse de l'hémorragie. L'embolisation à visée curative à la phase aiguë est cependant proposée par certaines équipes (380). Par ailleurs, compte tenu du risque de resaignement majoré après hémorragie sur MAVc avec anévrysmes intranidaux, l'embolisation ciblée à la phase aiguë est souvent réalisée dans ce contexte (372,379).

Le taux d'oblitération des MAVc par embolisation est très variable entre les séries, probablement du fait des objectifs différents de l'embolisation en fonction des équipes et de par la technique d'embolisation (381). L'embolisation à la colle acrylique permet des taux d'oblitération autour de 10%, à l'exception de la série de Valavanis rapportant un taux de 40% dans un groupe de MAVc sélectionnées (382). L'embolisation à l'Onyx permet des taux d'oblitération supérieurs, de 10 à 50% environ selon les auteurs (362,372,383).

On classe les complications spécifiques de l'embolisation en complications techniques d'une part (rupture ou rétention de microcathéter, dissection d'un pédicule artériel afférent ou perforation) et en complications cliniques symptomatiques (hémorragie, ischémie cérébrale et œdème cérébral par modifications hémodynamiques) (372). Tout comme le taux d'oblitération, le taux de complication rapporté est très variable entre les séries, de par l'hétérogénéité des techniques, l'objectif fixé qui conditionnera l'agressivité du geste ainsi que la définition des complications qui est sujette à discussion (362,377,383). D'après une méta-analyse de la littérature par Van Beijnum et *al.*, la médiane du taux de complications associées à une morbidité sévère ou une mortalité après embolisation est de 6.6% (de 0 à 28%) (384). La complication la plus redoutée après une embolisation est l'hémorragie. L'hémorragie post-embolisation survient parfois du fait de la progression de l'agent embolique vers le secteur veineux, compromettant ainsi le drainage d'une MAVc non encore oblitérée (385,386). L'ischémie est la deuxième source de morbimortalité liée aux embolisations de MAVc (387). Afin de limiter le risque de complication ischémique, certains auteurs ont préconisé la réalisation d'un test de provocation au Propofol avant injection de l'agent embolique (388). En fonction des études, les facteurs proposés comme prédictifs du risque lié à l'embolisation sont la taille et localisation du nidus en zone éloquente, les fistules artério-veineuses directes, le drainage veineux profond et le score de Spetzler et Martin (SM) (III à V) (375,377,387). Contrairement à la microchirurgie et la radiochirurgie, les scores proposés pour prédire le résultat de l'embolisation n'ont pas été validés (375,389).

On notera enfin que parmi l'ensemble des stratégies thérapeutiques disponibles pour le traitement des MAVc, l'embolisation seule est associée au coût économique le plus faible (264)

1.7.2 Chirurgie

Après la tentative infructueuse par Krause de cure chirurgicale par ligature des afférences artérielles en 1908, les premières séries d'exérèse chirurgicale de MAVc ont été rapportées par Dandy, Cushing et Bailey puis Olivacrona et Ladenheim (271). C'est l'avènement de la microchirurgie dans les années 1970 qui a donné son essor à la chirurgie des MAVc (390). La chirurgie des MAVc a depuis bénéficié des avancées de la neurochirurgie, parmi lesquelles l'évolution des pinces bipolaires (391), la neuronavigation (392,393) ou la vidéoangiographie peropératoire au vert d'indocyanine (394). La technique chirurgicale débute par l'exposition de la MAVc et du parenchyme adjacent avec un large volet, suivie par la déconnection séquentielle des afférences artérielles de façon circonférentielle sous microscope opératoire. Les veines de drainage doivent être épargnées jusqu'à la fin de l'intervention pour limiter le risque de rupture peropératoire. La déconnection des afférences artérielles profondes est une étape délicate. Le saignement per opératoire est une complication redoutée qui peut survenir en cas de plaie artérielle, pénétration du nidus ou occlusion précoce d'une veine de drainage (395).

La place de la chirurgie dans le traitement des MAVc est variable en fonction des équipes. En cas de rupture avec indication à une décompression chirurgicale, certains auteurs proposent l'exérèse de la MAVc de façon concomitante à l'évacuation de l'hématome (396–398). De nombreux auteurs préconisent de réaliser une évacuation de l'hématome à la phase aiguë et de différer la cure de la MAVc du fait du risque notoirement limité de resaignement aigu après rupture de MAVc et de la difficulté de l'exérèse dans le contexte d'un cerveau oedématié (399–401). La chirurgie différée sera facilitée par une cavité porencéphalique et la gliose péri-nidale séquellaire (402). La chirurgie peut être proposée en première intention ou succéder à une embolisation pré-opératoire dans le contexte d'une stratégie multimodale (387,403,404). Par ailleurs, la chirurgie peut compléter une oblitération nidale incomplète par radiochirurgie et sera dans ce cas facilitée par les modifications tissulaires induites par l'irradiation (405). Dans un environnement pluridisciplinaire, la chirurgie participe à la gestion des complications des autres modalités thérapeutiques, l'hémorragie per ou post-embolisation d'une part (396,400,401) et les lésions de radionécrose kystiques ou solides symptomatiques d'autre part (406).

L'avantage indéniable de la chirurgie est le taux d'oblitération complète extrêmement élevé, de 96% en moyenne selon la méta-analyse de Van Beijnum (384). En revanche, la morbi-

mortalité est très variable selon les patients et les présentations (390). La planification du traitement chirurgical repose sur des scores prédictifs du risque chirurgical. Le plus utilisé est le score de Spetzler et Martin (SM) en trois items (**Tableau 1**) (407).

Tableau 1 Score de Spetzler et Martin

Critères	Points
Plus grand axe du nidus	
<3cm	1
3-6cm	2
>6cm	3
Eloquence du parenchyme adjacent	
Non	0
Oui	1
Drainage veineux profond	
Non	0
Oui	1

La taille du nidus détermine une grande partie de la difficulté chirurgicale selon Spetzler et Martin. Ceci car les plus grands nidus sont associés à un plus grand nombre d'afférences artérielles, un flux plus important et un vol vasculaire majoré. Un point est attribué si le nidus est en zone « éloquente » : cortex sensitivo-moteur, aires visuelles ou du langage, thalamus, hypothalamus, capsule interne, tronc cérébral, pédoncules cérébelleux et noyaux cérébelleux. Un dernier point est attribué en cas de drainage profond exclusif ou de drainage mixte profond et superficiel. Le drainage veineux est considéré comme profond si tout ou partie des veines afférentes de la MAVc s'abouchent dans des veines profondes comme les veines cérébrales internes, les veines basales ou la veine précentrale cérébelleuse. A l'étage infra-tentoriel, seul les veines cérébelleuses hémisphériques s'abouchant directement dans le sinus droit ou transverse sont considérées comme superficielles. Le score de SM classe les MAVc en grades I à V avec une morbi-mortalité supposée croissante de la chirurgie (407). Des études ultérieures suggèrent plutôt une dichotomie entre les MAVc de bas grade, SM I et II, dont la morbi-mortalité chirurgicale est comparable (0-5%) (407–410) et les MAVc de haut grade, SM IV et V, avec risque chirurgical élevé (12-38%) (407,408,410). Spetzler et Ponce ont révisé le score initial en trois classes : classe A (grades SM I et II) pour les MAVc opérables, classe B (grade SM III) pour les MAVc nécessitant un traitement multimodal et classe C (grades SM IV et V) pour des MAVc dont le traitement chirurgical présente un risque dissuasif (411). De nombreux auteurs placent le curseur de l'opérabilité au sein du grade SM III (412,413). De

fait, le grade SM III est hétérogène et regroupe des MAVc au risque chirurgical différent. Lawton distingue les MAVc SM III à faible risque chirurgical (de moins de 3 cm, en zone éloquente et à drainage profond), SM III à risque moyen (de 3 à 6 cm à drainage profond) et SM III à haut risque (de 3 à 6 cm en zone éloquente) (413). Les MAVc SM III de plus de 6 cm sont un groupe extrêmement rare. Une autre limite du score de SM est l'absence de prise en compte de plusieurs variables associés au pronostic chirurgical, en particulier l'âge (414,415), l'antécédent de rupture (402), l'alimentation artérielle par des perforantes (16,416) et le caractère compact ou non du nidus (16,417). Ces différentes constatations ont amené plusieurs auteurs à proposer des scores alternatifs prédictifs du risque de la chirurgie (417–420). Le plus fiable semble être le score de Lawton (**Tableau 2**) (420).

Tableau 2 Score de Lawton

Critères	Points
Age	
<20 ans	1
20-40 ans	2
>40 ans	3
Présentation hémorragique	
Oui	0
Non	1
Nidus diffus	
Non	0
Oui	1

L'intérêt de ce score réside dans son caractère complémentaire avec le score de SM. Le score combiné SM-Lawton (somme des scores de SM et Lawton) a été validé dans une cohorte multicentrique de 1009 MAVc opérées et a démontré sa supériorité sur le score de SM seul (421). D'après les auteurs de cette étude, un score combiné > 6 constitue la limite d'opérabilité des MAVc, avec un risque de complication de 39 à 63%, contre 0 à 24% pour un score $\leq$ 6 (421).

1.7.3 Radiochirurgie stéréotaxique

Le terme « stéréotaxie » est dérivé du grec, *stereos* signifiant ferme (pour solide, trois dimensions) et *taxis* signifiant ordre ou orientation. La radiochirurgie est l'irradiation en dose unique élevée et en conditions stéréotaxiques. La radiochirurgie stéréotaxique (RS) par

Gamma Knife (GK), développée en 1951 par Lars Leksell, permet de délivrer avec une précision millimétrique sur une cible intracrânienne le rayonnement stationnaire finement collimaté et convergeant issu de 201 sources de Cobalt-60. La RS par accélérateur linéaire (LINAC) permet le même résultat en faisant tourner un émetteur de rayonnement sur des arcs de cercle. La RS a été appliquée aux MAVc dès les années 1970 par Steiner en Suède (422). En France, c'est le groupe SALT (hôpitaux Sainte Anne, Lariboisière et Tenon) qui a jeté les bases du traitement des MAVc par accélérateur linéaire dans les années 1980 (423,424). La réponse des MAVc à la radiothérapie n'est effective qu'en cas d'irradiation non ou faiblement fractionnée. Le taux d'oblitération des MAVc est très faible après irradiation en conditions de fractionnement classique (50 à 60 grays [Gy] par fractions de 2 à 4 Gy) (425). Il s'agit donc d'un domaine privilégié de la RS. L'irradiation élevée en dose unique des MAVc entraine des lésions endothéliales, une prolifération des cellules musculaires lisses intimales, une sclérose hyaline et finalement l'oblitération des vaisseaux cibles (426).

Le traitement nécessite la mise en place d'un cadre stéréotaxique. La réalisation d'imageries cérébrales permet la définition du volume cible par contourage du nidus avec un logiciel dédié. La qualité du traitement dépendra de la précision de définition du volume cible et donc de l'imagerie de planification (427–431). Le plus souvent, on associe une angiographie numérisée soustraite à un angio-scanner et/ou une IRM en conditions stéréotaxiques. La définition de la dose dépendra du volume cible et de la localisation de la lésion. Les paramètres dosimétriques rapportés sont la dose maximale (D_{max}) et la dose marginale (dose minimale sur les contours de la lésion) qui sera d'environ 50-80% la D_{max}. Dans la plupart des séries, la dose marginale varie de 15 à 25 Gy (432–437).

L'oblitération complète du nidus après RS survient après un intervalle libre pouvant atteindre 3 à 5 ans. Des IRM de suivi permettent de surveiller la décroissance du nidus (438). C'est l'angiographie numérisée qui confirmera l'oblitération complète. Pour la majorité des auteurs, l'indication de la RS est posée en cas de MAVc de moins de 3cm en zone éloquente. La RS permet dans ces conditions des taux d'oblitération de 50 à 90% (433,438–440). Le taux d'oblitération augmente avec la dose marginale et diminue avec le volume de la MAVc (439). Ces deux paramètres sont combinés pour le calcul de l'index K selon formule suivante :

$$\textbf{(dose marginale en Gy) x (volume de la MAVc en cm}^3\textbf{)}^{1/3}$$

D'après Karlsson et *al.*, le taux d'oblitération augmente linéairement avec l'index K jusqu'à la valeur de 27 (439). Au-delà d'un index K à 27, le taux d'oblitération resterait stable à 80%. Cependant, d'après certains auteurs, l'application stricte de cet index conduit à des doses prescrites trop élevées pour les MAVc de petit volume (moins de 2 cm^3) (441).

La RS est associée à deux risques spécifiques : l'hémorragie avant oblitération de la MAVc et la toxicité de l'irradiation sur le parenchyme sain. Pendant la période de latence, le risque de rupture semble stable ou discrètement diminué selon les auteurs (442–444). La principale complication de l'irradiation est la radionécrose (445). Un indicateur couramment utilisé pour estimer le risque de radiotoxicité est le volume de parenchyme recevant plus de 12 Gy (V12) (445–447). Il est généralement recommandé de maintenir V12 à moins de 5-10 mL (445–447). La radiotoxicité s'accompagne d'un risque de déficit neurologique permanent d'environ 2 à 3% (433,448). D'autres complications plus rares ont été rapportées, parmi lesquelles des sténoses artérielles radiques (449), l'encéphalopathie radique (450) et des kystes radio-induits (451–453).

L'optimisation de la dose délivrée en RS nécessite un compromis entre taux d'oblitération et risque de complication (454). Tout comme les scores de SM et Lawton pour la microchirurgie, plusieurs scores ont été élaborés pour prédire le taux d'oblitération sans complication en fonction des caractéristiques initiales de la MAVc. Le score « radiosurgery-based arteriovenous malformation score (RBAS) » a été proposé par Pollock et Flickinger sur la base de l'étude rétrospective des patients traités par GK à l'université de Pittsburgh et à la Mayo Clinic (455) :

(0,1) x (volume, ml) + (0,02) x (âge, années) + (0,3) x (localisation ; frontale/temporale = 0, pariétale/occipitale/corps calleux/cervelet = 1, noyaux gris centraux/thalamus/tronc cérébral = 2)

Le volume de la MAVc dans le score de Pollock et Flickinger est calculé selon la formule suivante :

(π/6 x largeur x longueur x hauteur)

D'après les auteurs, pour les valeurs du score < 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2 et >2, le traitement par GK permet une oblitération complète sans déficit neurologique permanent dans 95%, 80%, 70%, 60%, 50% et moins de 40% des cas, respectivement. Le score de Pollock et Flickinger a

été validé ultérieurement pour le traitement par LINAC (456,457). Ce score a été simplifié (modified RBAS) puis validé sans perte de sa valeur prédictive du résultat de la RS (437,458,459) :

(0,1) x (volume, ml) + (0,02) x (âge, années) + (0,5) x (localisation ; hémisphérique/corps calleux/cervelet = 0, noyaux gris centraux/thalamus/tronc cérébral = 1)

Le score « Virginia Radiosurgery AVM Scale » ne nécessite pas de calcul mathématique et permet de prédire le taux d'oblitération sans complication (**Tableau 3**) (436). L'augmentation du score (de 0 à 4) est associée à une probabilité décroissante d'issue favorable de la RS (oblitération sans complication) allant de 80% à 40% environ (436).

Tableau 3 Score de Virginie

Critères	Points
Volume (cm3)	
<2	0
2 à 4	1
>4	2
Eloquence du parenchyme adjacent	
Non	0
Oui	1
Antécédent hémorragique	
Non	0
Oui	1

On considère généralement que la RS permet l'oblitération des MAVc de moins de 3cm. Plusieurs stratégies de fractionnement de la RS ont été proposées pour s'affranchir de cette limite. Il semble que le fractionnement volumique (traitement séquentiel de différents contingents de la MAVc) soit plus efficace que la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (460–462). Certains auteurs ont proposé l'utilisation de la RS en fractionnement volumique pour réduire le volume des MAVc de haut grade de Spetzler-Martin et les rendre accessibles à la résection chirurgicale (463). Par ailleurs, l'embolisation néoadjuvante peut être utilisée pour réduire le volume des MAVc et les rendre accessibles à la RS. Il semble cependant que l'embolisation soit un facteur indépendant d'échec de l'oblitération par RS, probablement en compliquant la définition précise du volume cible (432,434,464,465).

1.7.4 ARUBA : A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations

ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations) est une étude multicentrique randomisée comparant le traitement invasif des MAVc non rompues avec le traitement conservateur (466,467). Le but initial était de randomiser 400 patients entre un bras interventionnel (chirurgie, traitement endovasculaire, RS ou traitement combiné) et un bras de traitement médical et de comparer à 5 puis 10 ans la survenue d'un décès ou accident neurologique. L'étude a été interrompue prématurément en avril 2013 après inclusion de 223 patients et les résultats ont été publiés après un suivi moyen de 33 mois. L'analyse du critère de jugement principal montre une supériorité du traitement conservateur par rapport au traitement interventionnel (11.1% contre 30.7% d'évènements) avec un risque relatif de 0.27 (IC 95% 0.14-0.54) (467). L'étude a été critiquée sur la courte durée de suivi. Une période complémentaire observationnelle de 5 ans prévue devra permettre de dire si le risque de l'histoire naturelle des MAVc non rompues dépasse les complications du traitement interventionnel à plus long terme. Par ailleurs, la puissance de l'étude ne permet pas la réalisation de comparaisons entre les deux bras de l'étude pour des sous-groupes de MAVc. Parallèlement, une étude de la cohorte prospective écossaise SIVMS a également conclu à la supériorité du traitement conservateur en comparaison avec le traitement interventionnel des MAVc non rompues (468).

1.8 Contexte particulier : MAVc et grossesse

Les MAV sont souvent découvertes chez des sujets jeunes (242,291). Elles peuvent donc concerner des femmes en âge de procréer (469,470). Il a été suggéré que la grossesse augmente le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), en particulier les AVC hémorragiques (471–474). L'incidence de l'hémorragie intracérébrale pendant la grossesse semble s'établir entre 0,5 et 1 pour 100 000 grossesses (471–478). Environ un tiers des HIP pendant la grossesse seraient dus à une rupture de MAVc (473,478). La littérature est contradictoire quant à l'effet de la grossesse sur le risque de rupture des MAVc. Plusieurs études concluent à une majoration du risque de rupture (473,478–480) alors que d'autres ne montrent pas d'augmentation de ce risque (474,481,482). La littérature est également discordante quant à la répartition du risque de rupture au cours de la grossesse et pendant la période du post partum. De nombreux cas sont rapportés de rupture de MAVc pendant le 1er (483,484), 2^{e} (483–489), 3^{e} trimestre de grossesse (28,490), à terme (491) et pendant le travail (492). Il semble néanmoins

que le 1er trimestre soit préservé du « sur-risque » de rupture et que la période du travail ne soit pas soumise à un risque particulier (471,473,481,482,493). On notera par ailleurs que le risque de resaignement précoce après rupture de MAVc semble être majoré pendant la grossesse (354,479–481,483). Il a été suggéré que la variation du risque de rupture pendant la grossesse serait due aux modifications hémodynamiques et hormonales (479,480,486,493).

La prise en charge des MAVc pendant la grossesse pose des problèmes techniques et éthiques (484). Il n'existe pas dans la littérature de consensus sur l'attitude thérapeutique à adopter devant la découverte d'une MAVc dans ce contexte (354,494). En cas de rupture, certains auteurs diffèrent le traitement afin de limiter le risque d'hypotension artérielle et d'anoxo-ischémie fœtale (483,493). D'autres proposent un traitement ante partum dès le premier événement hémorragique (480,486) ou en cas de récidive (483). Certains auteurs avancent que l'embolisation est réalisable pendant la grossesse avec un risque raisonnable, qu'elle soit à visée préchirurgicale (486,487,489) ou curative (488). La colle cyanoacrylique et l'Onyx ont été utilisés dans ce contexte (487–489). Une préoccupation majeure dans cette situation doit être la limitation de la dose d'irradiation reçue par le fœtus (495). Une des principales préoccupations au cours d'une chirurgie pendant la grossesse est la limitation de l'hypotension artérielle qui peut engendrer une hypoperfusion placentaire avec un risque d'anoxo-ischémie fœtale (469,491,496). Enfin, l'accouchement par voie basse est possible chez les patientes porteuses de MAVc, sous réserve d'une limitation des à-coups tensionnels par l'anesthésie péridurale et l'utilisation de manœuvres instrumentales (483). En cas de rupture pendant la grossesse, de nombreux auteurs préconisent néanmoins une délivrance par césarienne, sans que le bénéfice en soit démontré (480,483,488,489,491,493,497,498).

2 Objectif

L'hémorragie est la principale source de morbi-mortalité dans l'histoire naturelle des MAVc (263). De nombreux travaux ont pour objectif l'identification des facteurs de risque de rupture des MAVc (251). Les facteurs prédictifs de l'évolution neurologique après rupture sont moins bien connus. Le score ICH (Intracerebral Hemorrhage) est validé pour la prédiction de l'évolution neurologique après HIP (499). Cependant, les patients avec un HIP sur rupture de MAVc sont en général plus jeunes, ont une pression artérielle (PA) plus faible avant l'hémorragie et à l'admission, un score GCS plus bas et présentent plus souvent un HIP lobaire en comparaison avec les patients souffrant d'HIP spontanés (249). De plus, 20% des ruptures de MAVc se présentent sans HIP (245,250) et les ruptures de MAVc tendent à avoir un meilleur pronostic neurologique à long terme en comparaison avec les HIP spontanés (238,239,249,250,261,262).

L'objectif de ce travail est d'identifier les facteurs à l'admission prédictifs de l'évolution neurologique à long terme après rupture de MAVc et d'élaborer un score pronostique composite puis de le comparer au score ICH pour les ruptures de MAVc.

3 Matériel et Méthodes

3.1 Patients

Une revue rétrospective des dossiers médicaux des patients admis à l'hôpital Pitié-Salpêtrière pour rupture de MAVc a été réalisée. Une liste de patients a été dressée en explorant la base de données du service de neuroradiologie interventionnelle ainsi que les archives des services de neurochirurgie, neurologie et de réanimation neurochirurgicale. Les patients adultes de plus de 15 ans admis entre le 1er janvier 2003 et le 31 janvier 2014 pour une rupture de MAVc ont été inclus. Tous les patients inclus ont été pris en charge dans les 24 heures de l'évènement hémorragique. Le diagnostic de MAVc a été confirmé par angiographie numérisée soustraite ou fortement suggéré par angioscanner cérébral, IRM ou anatomopathologie. Les patients perdus de vue moins d'un an après l'admission ont été exclus.

3.2 Caractéristiques à l'admission

Les caractéristiques suivantes ont été enregistrées par un interne de radiologie (Eimad Shotar) ou un chef de clinique assistant d'anesthésie-réanimation neurochirurgicale (docteur Matthieu Debarre) : le mRS de base avant hémorragie (extrapolé à partir du dossier médical), l'âge à l'admission, le sexe, les antécédents médicaux (HTA, diabète et tabagisme), les traitements médicamenteux (antihypertenseurs, anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires), la connaissance préalable de la MAVc (antécédent de rupture, d'épilepsie, de céphalées ou de découverte fortuite), les antécédents de traitement de la MAVc (chirurgie, RS ou embolisation) et les caractéristiques cliniques à la présentation et à l'admission (score GCS, fréquence cardiaque [FC], PA, saturation en oxygène [SpO2%] et température corporelle). Le score GCS a été enregistré avant sédation ou traitement de l'hydrocéphalie. Les dosages sériques suivants ont été enregistrés : glycémie, créatinine et troponine. Les caractéristiques radiologiques ont été analysées par un interne de radiologie (Eimad Shotar) et un neuroradiologue sénior (docteur Frédéric Clarençon) à partir du scanner cérébral initial et l'angiographie numérisée soustraite en aveugle des données cliniques. Les discordances ont été résolues par consensus. Les données radiologiques suivantes ont été enregistrées : présence d'un HIP, localisation supra-tentorielle ou infra-tentorielle de l'HIP, déviation de la ligne médiane (>5mm), volume de l'HIP, présence d'une HIV, hydrocéphalie, présence d'une HSA et présence d'un HSD. Les caractéristiques angioarchitecturales suivantes ont été

évaluées sur les angiographies numérisées soustraites ou à défaut l'angioscanner ou l'IRM : le diamètre maximal du nidus, le drainage veineux superficiel et/ou profond, la localisation de la MAVc en zone éloquente, le score de SM et la présence d'anévrysmes proximaux, pédiculaires ou intra-nidaux. Le score de SM a été calculé comme précédemment décrit (407). Le volume des HIP a été mesuré selon la méthode *ABC/2* ou *A* est le plus grand diamètre de l'HIP sur la coupe de scanner où l'HIP apparait le plus volumineux, *B* est le diamètre perpendiculaire à *A* et *C* est le nombre approximatif de coupes de scanner où apparait l'HIP multiplié par l'épaisseur de coupe (499,500). Le score ICH (**Tableau 4**) a été calculé pour tous les patients dont les données étaient complètes, y compris en l'absence d'HIP. En l'absence d'HIP, le volume était noté 0. Le tableau 4 détaille le mode de calcul du score ICH (499).

Tableau 4 Score ICH (Intracerebral Hemorrhage)

Critères	Points
GCS	
3 et 4	2
5 à 12	1
13 à 15	0
Volume de l'hématome (cm3)	
$\geq$ 30	1
< 30	0
Hémorragie intra-ventriculaire	
Oui	1
Non	0
Hématome infratentoriel	
Oui	1
Non	0
Age (années)	
$\geq$ 80	1
< 80	0

3.3 Critère de jugement

Le critère de jugement principal est l'état neurologique évalué par le score mRS à plus d'un an de l'admission (501,502). Le critère de jugement principal a été évalué par interview téléphonique ou extrapolé à partir des données du dossier médical (par Eimad Shotar ou le docteur Matthieu Debarre). Quatre patients ont été inclus deux fois chacun pour deux évènements hémorragiques indépendants. Pour l'un de ces quatre patients, le score mRS à

distance du premier évènement hémorragique a été trouvé dans le dossier médical. Pour les 3 autres patients, seul le mRS final était disponible et constituait donc le critère de jugement pour les deux évènements hémorragiques. Une évolution neurologique défavorable à long terme a été définie par un score mRS $\geq$ 3 plus d'un an après l'admission. A l'inverse, une évolution neurologique favorable à long terme a été définie par un score mRS < 3 plus d'un an après l'admission.

3.4 Analyse statistique

Afin d'identifier les facteurs indépendants associés à une évolution neurologique défavorable à long terme, des modèles uni et multivariés ont été utilisés par régression logistique par pallier. Une variable a été intégrée dans la régression logistique multivariée si elle était cliniquement pertinente et associée à une évolution neurologique défavorable à long terme dans l'analyse univariée ($p<0,05$). La PA systolique (PAS) a été choisie pour représenter l'état hémodynamique à l'admission. L'HIV a été choisie plutôt que l'hydrocéphalie car son identification est soumise à moins de discordance inter-observateur. Les variables suivantes ont été incluses dans la régression logistique multivariée et l'analyse par pallier : glycémie initiale > 8 mmol/L, PAS $\geq$ 160mmHg, déviation de la ligne médiane (> 5mm), drainage veineux profond de la MAVc, volume de l'HIP en 4 catégories (< 30mL, $\geq$ 30mL et < 60mL, $\geq$ 60mL et < 90mL, $\geq$ 90mL), état de conscience évalué par le score GCS en 3 catégories (score GCS à 3 ou 4, de 5 à 12, et de 13 à 15) et HIV. La variable avec la valeur p la plus élevée a été abandonnée à chaque palier de l'analyse jusqu'à ce que toutes les variables restantes soient associées à une évolution neurologique défavorable à long terme de façon statistiquement significative ($p<0,05$). Les poids des composants du score pronostique MAVc (PMAV) élaboré ont été dérivés à partir des odd ratios (OR) du modèle le plus parcimonieux. Nous avons construit des courbes ROC (receiver operating characteristic) et comparé les aires sous les courbes ROC (AROC) du score PMAV avec le score ICH pour la prédiction de l'évolution neurologique défavorable à long terme. Les AROC entre les deux scores ont été comparés pour la prédiction de la différence entre le mRS de suivi et le mRS avant hémorragie (dela-mRS). Les AROC entre les deux scores ont été comparés après exclusion des récurrences hémorragiques (inclusion unique pour chaque patient) et les ruptures de MAVc sans HIP pour la prédiction de l'évolution neurologique défavorable à long terme. Enfin, les AROC entre les deux scores ont été comparés pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière dans l'ensemble de la population de l'étude (absence de perdus de vue).

Les données sont représentées sous la forme de pourcentage (avec intervalle de confiance [IC] à 95%) pour les variables binaires et sous la forme de moyennes avec déviation standard (DS) pour les variables continues. Tous les tests sont bilatéraux et toutes les valeurs de probabilité sont rendues sans correction. Une valeur de probabilité $p<0,05$ a été retenue comme seuil de significativité statistique. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA version 11 (StataCorp, Texas, USA).

3.5 Considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité de protection des personnes de l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Le comité a écarté la nécessité d'un consentement éclairé des patients pour l'analyse rétrospective de données cliniques, biologiques et radiologiques.

4 Résultats

4.1 Caractéristiques de la population

Cent trente cinq patients ont été inclus pour 139 ruptures de MAVc indépendantes (**Figure 9**).

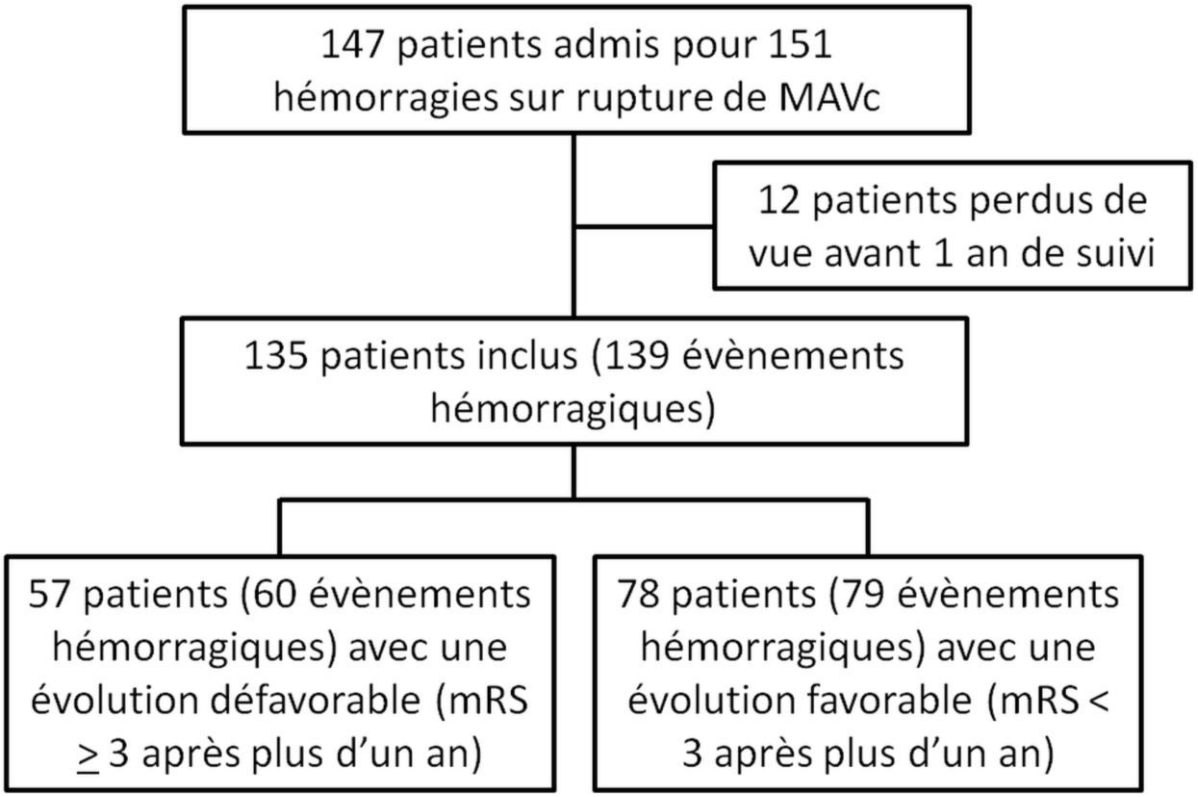

Figure 9 Diagramme de recrutement

Quatre patients ont été inclus à deux reprises pour deux évènements hémorragiques indépendants. L'âge moyen à l'admission était de 42 ± 14,9 années (de 15 à 73 ans) (**Tableau 5**). Dans 9 cas (6,5%), l'hémorragie est survenue dans les suites d'une embolisation avec un délai moyen de 3,3 ± 3,3 jours. Vingt-cinq patients sont décédés pendant l'hospitalisation (18% des évènements hémorragiques). Deux patients sont décédés pendant le suivi des suites d'une nouvelle hémorragie intracrânienne prise en charge dans un autre centre (à 6 mois et 33 mois de l'évènement index). Une patiente est décédée des suites d'une péritonite à 6 mois de l'évènement index. La mortalité globale dans la cohorte était donc de 28 sur 135 patients (20,1%). Le délai de suivi moyen était de 33 ± 24 mois. L'évolution était favorable dans 79 cas (56,8%) et défavorable dans les 60 autres cas (43,2%).

Tableau 5 Caractéristiques de la population

	Moyennes ± DS pour les variables quantitatives et pourcentages pour les variables qualitatives
Caractéristiques démographiques	
Age à l'admission en années (n=139)	42 ± 14,9
Sexe masculin (n=139)	72 (51,8%)
Antécédent de rupture de MAVc (n=138)	20 (14,5%)
mRS avant l'hémorragie (n=139)	
0	113 (81,3%)
1 et 2	23 (16,5%)
3 à 5	3 (2,2%)
Caractéristiques cliniques à l'admission	
GCS initial < 5 (n=136)	14 (10,3%)
GCS initial < 13 (n=136)	56 (41,2%)
Scanner cérébral	
HIP (n=138)	117 (84,8%)
HIP infratentoriel (n=138)	19 (16,2%)
Déviation de la ligne médiane (>5mm) (n=137)	48 (35%)
Volume de l'HIP mL (n=135)	41,2 ± 41
HIP (n=137)	85 (62%)
Hydrocéphalie (n=137)	69 (50,4%)
HSD (n=138)	9 (6,5%)
HSA (n=138)	31 (22,5%)
Evolution (n=139)	
mortalité intra-hospitalière	25 (18%)
Délai de suivi en mois (en excluant les patients décédés pendant l'hospitalisation)	33 ± 24
mRS à distance <3	79 (56,8%)
mRS à distance ≥ 3	60 (43,2%)

n est le nombre de données disponibles pour chaque variable

4.2 Les facteurs à l'admission associés à une évolution neurologique défavorable après rupture de MAVc

L'analyse univariée a montré que les variables suivantes étaient associées à une évolution neurologique défavorable à long terme : le drainage veineux profond (drainage mixte ou profond exclusif), le score GCS, l'élévation de la PA, la déviation de la ligne médiane (>5mm), un volume d'HIP élevé, l'HIV, l'hydrocéphalie et l'élévation de la glycémie (**Tableau 6**).

Tableau 6 Analyse univariée des facteurs à l'admission prédictifs de l'évolution neurologique défavorable à long terme

	OR (IC95%)	p
Facteurs démographiques		
Age à l'admission	1,02 (0,996-1,04)	0,097
Sexe masculin	1,41 (0,718-2,77)	0,317
Antécédents		
HTA	2,37 (0,947-5,92)	0,065
Tabagisme	0,903 (0,4-2,04)	0,806
Diabète	4,11 (0,416-40,5)	0,227
Traitement antihypertenseur	2,15 (0,852-5,44)	0,105
Anticoagulation	1,32 (0,081-21,6)	0,845
Antiagrégation plaquettaire	1,32 (0,081-21,6)	0,845
Connaissance préalable de la MAVc	1,83 (0,887-3,79)	0,102
Antécédent de rupture de MAVc	1,72 (0,663-4,47)	0,265
Antécédent de chirurgie de la MAVc	1,32 (0,081-21,6)	0,845
Antécédent de RS de la MAVc	0,874 (0,141-5,4)	0,884
Antécédent d'embolisation de la MAVc	1,85 (0,809-4,21)	0,145
Antécédents d'embolisations multiples de la MAVc	1,57 (0,566-4,33)	0,388
Rupture compliquant une embolisation	2,35 (0,538-10,2)	0,257
Caractéristiques de la MAVc		
Drainage veineux superficiel	0,648 (0,286-1,47)	0,298
Drainage veineux profond	2,59 (1,22-5,5)	0,014
Drainage veineux mixte	2,18 (0,94-5,03)	0,069
Eloquence	0,754 (0,375-1,52)	0,43
Diamètre maximal du nidus en mm	1,01 (0,994-1,03)	0,18
Anévrysmes proximaux ou pédiculaires	2,08 (0,916-4,73)	0,08
Anévrysmes proximaux, pédiculaires ou nidaux	1,48 (0,704-3,13)	0,3
Caractéristiques cliniques		
Score GCS < 5	20 (4,44-90,1)	$<10^{-3}$
Score GCS < 13	12 (5,31-27,1)	$<10^{-3}$
FC	0,966 (0,941-0,991)	0,009
PAS en mmHg	1,02 (1-1,03)	0,016
PAD en mmHg	1,03 (1-1,05)	0,025
PAM en mmHg	1,03 (1-1,05)	0,014
SpO2 %	0,87 (0,747-1,01)	0,074
Température	0,99 (0,927-1,06)	0,765
Scanner cérébral		
HIP	0,504 (0,197-1,29)	0,153
HIP infratentoriel	0,846 (0,306-2,34)	0,747
Déviation de la ligne médiane (>5mm)	3,63 (1,74-7,58)	0,001
Volume de l'ICH ml	1,02 (1,01-1,03)	0,001
Volume de l'ICH $\geq$ 30 ml	1,76 (0,837-3,76)	0,11
Volume de l'ICH $\geq$ 60 ml	6,85 (2,74-18,4)	$<10^{-3}$
Volume de l'ICH $\geq$ 90 ml	7,45 (2,23-32,5)	$<10^{-3}$
HIV	6,98 (3,02-16,1)	$<10^{-3}$
Hydrocéphalie	5,84 (2,75-12,4)	$<10^{-3}$

HSD	0,652 (0,156-2,72)	0,557
HSA	1,34 (0,601-3)	0,472
Biologie		
Glycémie, mmol/l	1,35 (1,13-1,62)	0,001
Troponine I > 0.04 µg/L	1,32 (,718-2,42)	0,374
Créatininémie, mg/dL	0,988 (0,971-1,01)	0,203

Inversement, l'âge, la présence d'un HIP sans tenir compte du volume, la localisation infratentorielle de l'HIP, l'HSA et les HSD n'étaient pas associés dans le modèle univarié à une évolution neurologique à long terme défavorable.

Les variables suivantes ont été incluses dans le modèle multivarié : le drainage veineux profond, l'état de conscience évalué par le score de Glasgow en 3 catégories (score de Glasgow à 3 ou 4, de 5 à 12, et de 13 à 15), la PAS $\geq$ 160 mmHg, la déviation de la ligne médiane (> 5mm), le volume de l'HIP en 4 catégories (< 30mL, $\geq$ 30 mL et < 60 mL, $\geq$ 60mL et < 90mL, $\geq$ 90mL), l'HIV et la glycémie initiale > 8 mmol/L. La régression logistique multivariée et l'analyse par pallier ont déterminé que seules les variables suivantes étaient indépendamment associées à une évolution neurologique défavorable à long terme : l'état de conscience évalué par le score de Glasgow en 3 grades (score de Glasgow à 3 ou 4, de 5 à 12, et de 13 à 15), le volume de l'HIP en 4 étapes (< 30mL, $\geq$ 30 mL et < 60 mL, $\geq$ 60mL et < 90mL, $\geq$ 90mL) et l'HIV (**Tableau 7**).

Tableau 7 Régression logistique multivariée des critères à l'admission pour l'évolution neurologique défavorable à long terme

	Analyse multivariée		Analyse multivariée par pallier				
	p	OR (IC95%)	p	p	p	p	OR (IC95%)
Glycémie initiale > 8 mmol/L	0,873	1,1 (0,354-3,4)					
PAS $\geq$ 160 mmHg	0,524	1,49 (0,44-5,02)	0,46				
Déviation de la ligne médiane (>5mm)	0,443	1,59 (,484-5,24)	0,45	0,511			
Drainage veineux profond	0,18	2,16 (0,7-6,69)	0,18	0,222	0,275		
Volume de l'HIP en 4 catégories	0,064	1,62 (0,971-2,72)	0,064	0,046	0,021	0,005	1,84 (1,21-2,8)
Score GCS en 3 catégories	$<10^{-3}$	6,42 (2,645-15,6)	$<10^{-3}$	$<10^{-3}$	$<10^{-3}$	$<10^{-3}$	6,5 (3,09-13,7)
HIV	0,002	6,58 (1,99-21,7)	0,002	0,001	0,001	$<10^{-3}$	7,46 (2,66-21)

4.3 Développement du score PMAV

Un score simplifié prédictif du pronostic neurologique défavorable à long terme après rupture de MAVc a été élaboré sur la base des OR de l'analyse logistique multivariée. Le score combine HIV, état de conscience et volume de l'HIP en une valeur unique de 0 à 11 (**Tableau 8**).

Tableau 8 Score pronostique MAVc (PMAV)

Critères	Points
Hémorragie intra-ventriculaire	
Oui	4
Non	0
Score GCS	
3-4	4
5-12	2
13-15	0
Volume de l'hématome en mL	
≥90	3
≥ 60 and <90	2
≥ 30 and <60	1
<30	0

Les données complètes permettant le calcul du score PMAV étaient disponibles dans 132 cas sur 139. L'augmentation de la valeur du score était associée à une augmentation de risque d'une évolution défavorable (**Figure 10**). Dans la population de notre étude, les patients avec un score inférieur à 6 ont eu une évolution défavorable dans 15,9% des cas (13 sur 82), alors que les patients avec un score supérieur ou égal à 6 ont eu une évolution défavorable dans 86% des cas (43 sur 50). Pour un score supérieur ou égal à 6, la sensibilité et la spécificité pour la prédiction de l'évolution neurologique défavorable à long terme sont respectivement de 76,8% (IC95% [63,6–87]) et 90,8% (IC95% [81,9-96,2]). Pour ce même seuil, les valeurs prédictives positive et négative sont respectivement de 86% (IC95% [73,3-94,2]) et 84,1% (IC95% [74,3-91,3]).

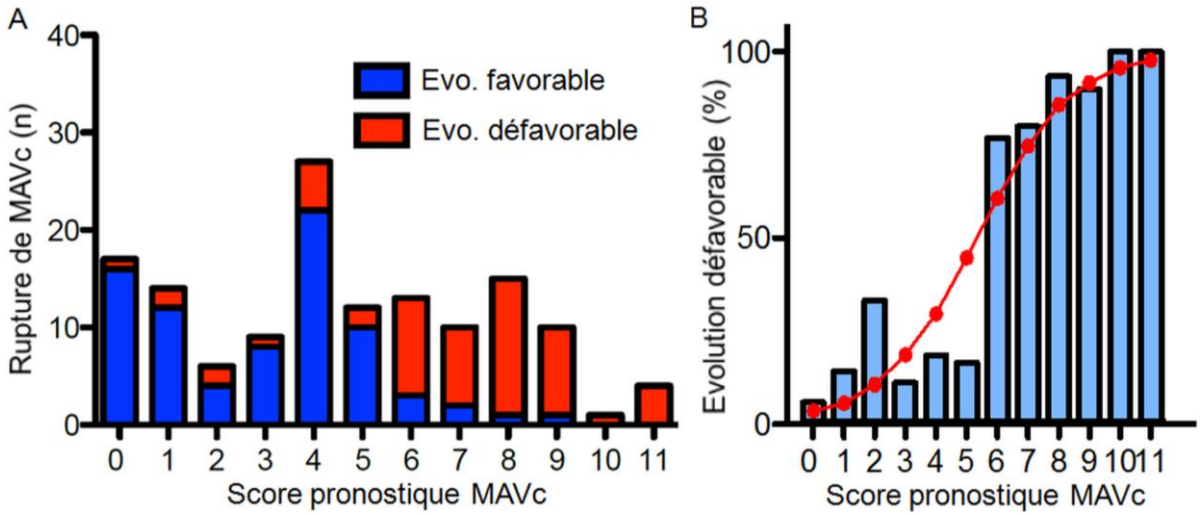

Figure 10 Le score PMAV (Pronostique MAVc)

A, distribution des valeurs du score dans la population de l'étude (n représente le nombre d'évènements hémorragiques). B, La courbe observée (colonnes bleues) et théorique (en rouge) du pourcentage d'évolution neurologique défavorable à long terme pour les différentes valeurs du score.

4.4 Comparaison du score PMAV avec le score ICH

La comparaison des AROC a montré que le score PMAV (AROC=0,87 ; IC95% [0,8-0,92]) était supérieur au score ICH (AROC=0,81 ; IC95% [0,74-0,88]) pour la prédiction de l'évolution défavorable (p = 0,009) (**Figure 11**).

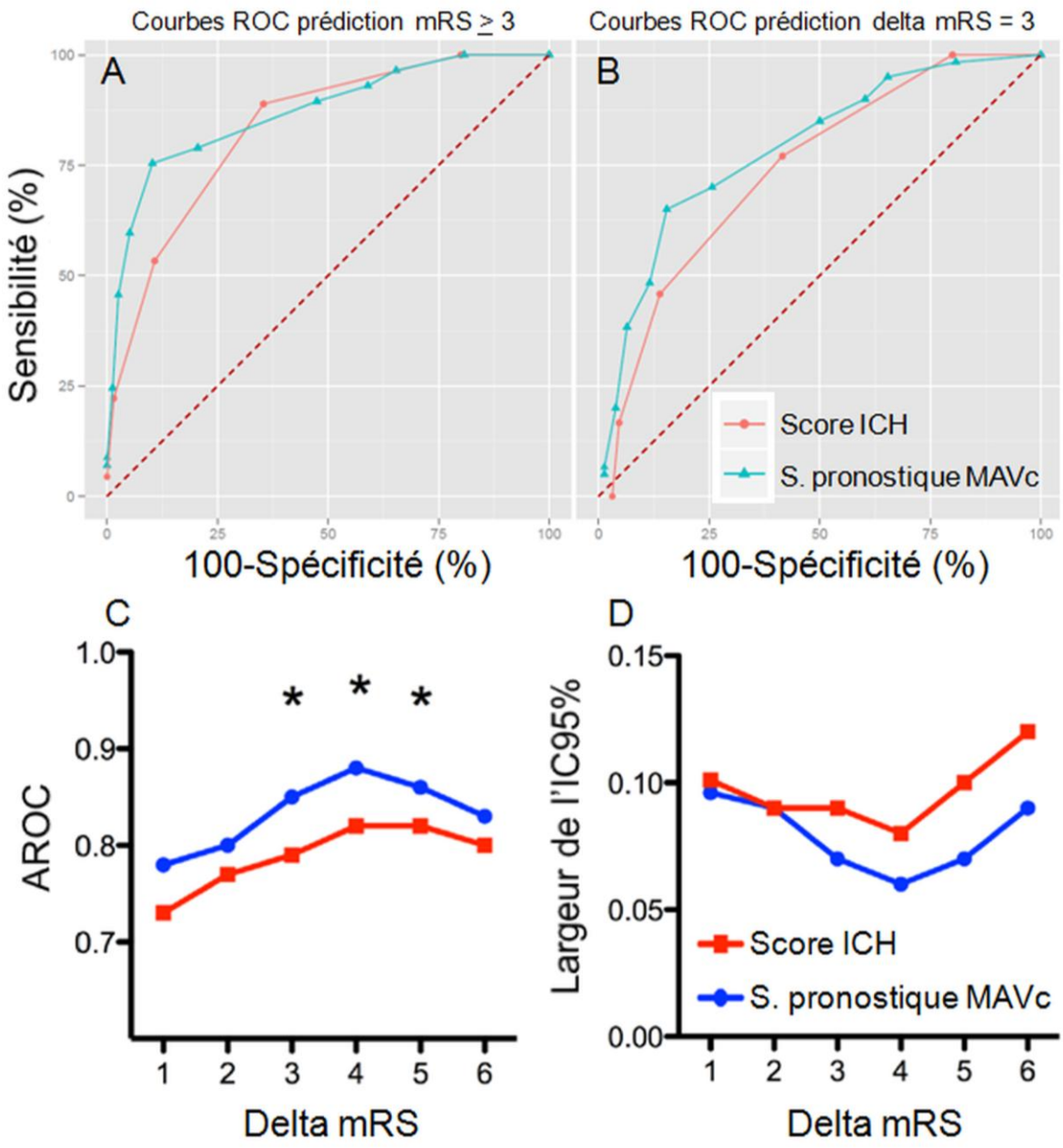

Figure 11 Comparaison des Aires sous la courbe ROC (receiver operating characteristic) des scores PMAV et du score ICH

A, Comparaison des AROC des scores PMAV et ICH pour la prédiction de la morbi-mortalité à long terme (mRS ≥ 3 plus d'un an après l'admission). B, Comparaison des AROC des scores PMAV et ICH pour la prédiction du delta-mRS (différence entre le mRS de suivi et le mRS avant hémorragie). C, AROC des scores PMAV et ICH pour la prédiction des delta-mRS de 1 à 6. Le score PMAV est meilleur que le score ICH pour prédire les delta-mRS 3, 4 et 5. D, Largeur de l'IC95% (différence entre la borne haute et la borne basse) des AROC du score PMAV et du score ICH pour la prédiction des différents delta-mRS. * différence significative ($p<0,05$).

Les AROC des deux scores pour la prédiction de toutes les valeurs de modification du mRS ont été comparées. Le score PMAV était plus performant pour la prédiction d'une

modification du mRS entre 3 et 5 (**Tableau 9** et **Figure 11**). Cette différence était en rapport avec une meilleure précision du score PMAV, dont témoigne une diminution de la largeur des IC95% des AROC du score PMAV en comparaison avec le score ICH pour des valeurs de différence de mRS de 3 à 5 (**Figure 11**).

Tableau 9 Aire sous la courbe ROC (receiver operating characteristic) des deux scores pour la prédiction du delta-mRS

	AROC du score PMAV (95% CI)	AROC du score ICH (95% CI)	p
Delta mRS = 1	0,781 (0,685-0,878)	0,729 (0,628-0,83)	0,06
Delta mRS = 2	0,8 (0,71-0,88)	0,77 (0,68-0,86)	0,25
Delta mRS = 3	0,85 (0,78-0,92)	0,79 (0,7-0,87)	0,01
Delta mRS = 4	0,88 (0,82-0,94)	0,82 (0,74-0,9)	0,004
Delta mRS = 5	0,86 (0,79-0,93)	0,82 (0,72-0,91)	0,047
Delta mRS = 6	0,83 (0,74-0,92)	0,8 (0,68-0,91)	0,28

La population de l'étude comportait 4 patients inclus à deux reprises pour deux évènements hémorragiques indépendants. Afin de s'assurer que le score PMAV était valide pour des patients uniques, les scores PMAV et ICH ont été comparés après exclusion des 4 récurrences hémorragiques. Il persistait 135 patients avec 135 évènements hémorragiques. L'évolution était favorable dans 78 cas (57,8%) et défavorable dans les 57 autres cas (42,2%). La comparaison des AROC a montré que le score PMAV (AROC=0,87 ; IC95% [0,8-0,92]) était supérieur au score ICH (AROC=0,81 ; IC95% [0,73-0,87]) pour la prédiction de l'évolution défavorable (p = 0,012) (**Figure 12A**).

Le score ICH a été élaboré et validé pour la prédiction de la morbi-mortalité des HIP. Les scores PMAV et ICH ont été comparés après exclusion des cas de rupture de MAVc sans HIP. Après exclusion des 21 cas de rupture de MAVc sans HIP, il persistait 115 patients avec 118 évènements hémorragiques. L'évolution était favorable dans 70 cas (59,3%) et défavorable dans les 48 autres cas (40,7%). La comparaison des AROC a montré que le score PMAV (AROC=0,9 ; IC95% [0,82-0,95]) était supérieur au score ICH (AROC=0,83 ; IC95% [0,75-0,9]) pour la prédiction de l'évolution défavorable (p = 0,006) (**Figure 12B**).

Lorsque les ruptures de MAVc sans HIP et les récurrences hémorragiques sont exclues, il persiste 114 patients avec 114 évènements hémorragiques. L'évolution était favorable dans 69 cas (60,5%) et défavorable dans les 45 autres cas (39,5%). La comparaison des AROC a

montré que le score PMAV (AROC=0,89 ; IC95% [0,82-0,94]) était supérieur au score ICH (AROC=0,83 ; IC95% [0,75-0,9]) pour la prédiction de l'évolution défavorable (p = 0,009) (**Figure 12C**).

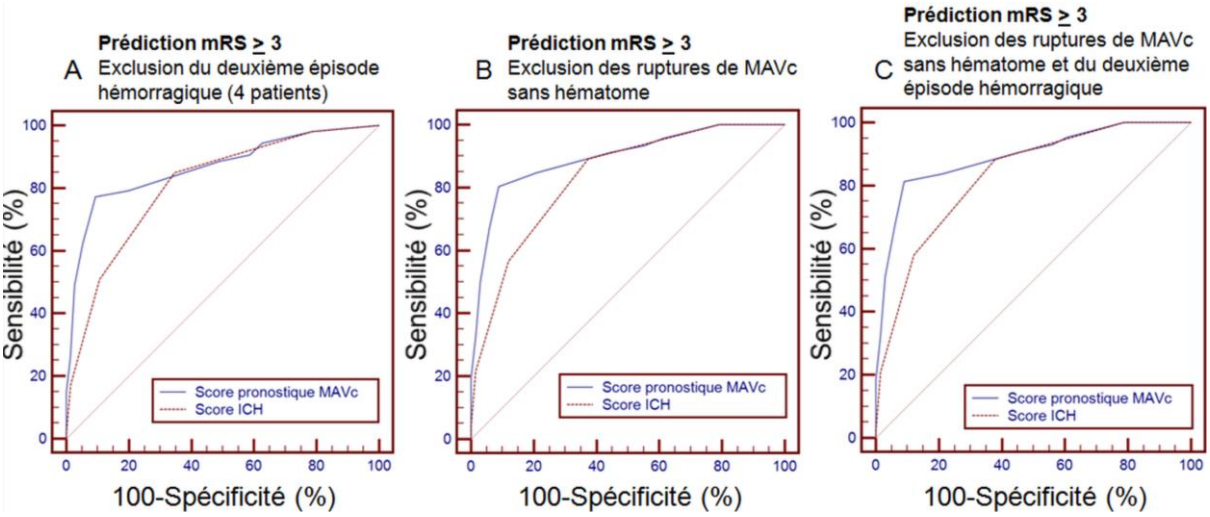

Figure 12 Comparaison des courbes ROC des scores PMAV et ICH après exclusion des récurrences hémorragiques et des patients sans HIP

A, Comparaison des AROC du score PMAV et du score ICH pour la prédiction de la morbi-mortalité à long terme (mRS ≥ 3 plus d'un an après l'admission) après exclusion des récurrences hémorragiques. B, Comparaison des AROC du score PMAV et du score ICH pour la prédiction de l'évolution défavorable après exclusion des ruptures de MAVc sans HIP. C, Comparaison des AROC du score PMAV et du score ICH pour la prédiction de l'évolution défavorable après exclusion des ruptures de MAVc sans HIP et des récurrences hémorragiques.

4.5 Validité du score PMAV pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière

L'information sur la mortalité intra-hospitalière était disponible pour l'ensemble des patients sources de l'étude. Sur les 147 patients avec 151 évènements hémorragiques, 25 patients sont décédés pendant l'hospitalisation (mortalité de 16,6%). Les scores PMAV et ICH ont été calculés pour l'ensemble de la population source lorsque les données étaient complètes. La comparaison des AROC a montré que le score PMAV (AROC=0,91 ; IC95% [0,85-0,95]) était supérieur au score ICH (AROC=0,85 ; IC95% [0,78-0,9]) pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière (p = 0,006) (**Figure 13A**).

Après exclusion des 22 cas de rupture de MAVc sans HIP, la mortalité intra-hospitalière observée était de 17,1% (22 cas sur 129). La comparaison des AROC a montré que le score PMAV (AROC=0,91 ; IC95% [0,84-0,95]) était supérieur au score ICH (AROC=0,86 ; IC95% [0,79-0,92]) pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière après exclusion des ruptures de MAVc sans HIP (p = 0,02) (**Figure 13B**).

Après exclusion des cas de rupture de MAVc sans HIP et des récurrences hémorragiques, la mortalité intra-hospitalière observée était de 16,8% (21 patients sur 125). La comparaison des AROC a montré que le score PMAV (AROC=0,91 ; IC95% [0,83-0,95]) était supérieur au score ICH (AROC=0,85 ; IC95% [0,77-0,91]) pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière après exclusion des ruptures de MAVc sans HIP et des récurrences hémorragiques (p = 0,017) (**Figure 13C**).

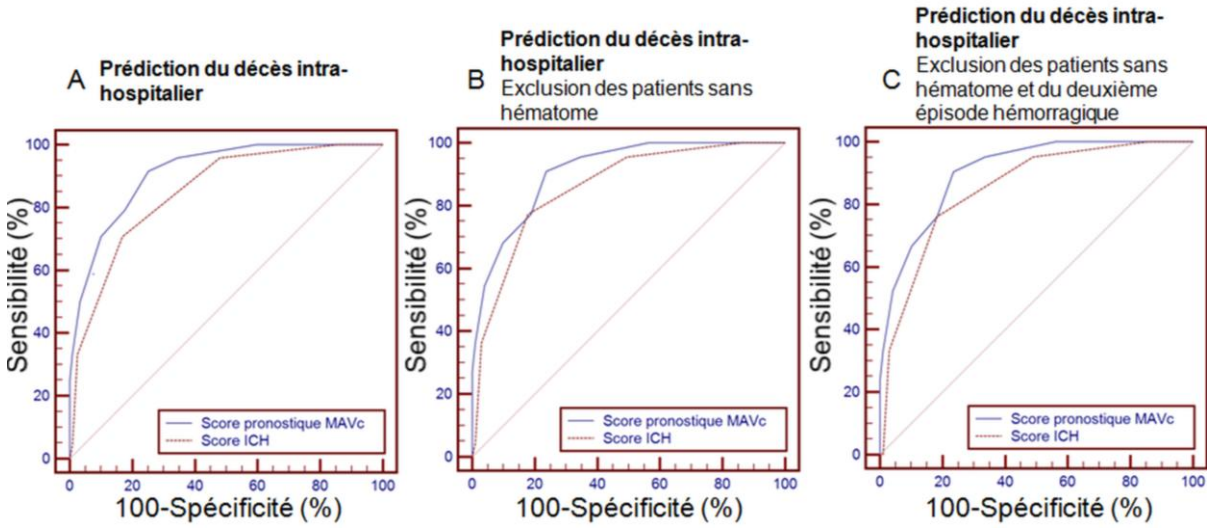

Figure 13 Comparaison des courbes ROC des scores PMAV et ICH pour la prédiction du risque de décès intra-hospitalier

A, Comparaison des AROC du score PMAV et du score ICH pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière. B, Comparaison des AROC du score PMAV et du score ICH pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière après exclusion des ruptures de MAVc sans HIP. C, Comparaison des AROC du score PMAV et du score ICH pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière après exclusion des ruptures de MAVc sans HIP et des récurrences hémorragiques.

5 Discussion

Le but de cette étude était d'identifier des facteurs individuels à l'admission prédictifs de l'évolution neurologique défavorable à long terme après rupture de MAVc et de développer un score pronostique à l'admission. Le score élaboré a montré sa supériorité par rapport au score ICH pour la prédiction du risque d'évolution défavorable dans la population de l'étude.

Les données de la littérature varient quant au pronostic neurologique après rupture de MAVc. Dans une série longitudinale historique de 160 patients finlandais avec un suivi moyen de 23,7 années, 23% de la population est décédée des suites directes d'une hémorragie et 85% ayant saigné après l'inclusion sont décédés ou gardent des séquelles neurologiques importantes (299). Dans une cohorte rétrospective et prospective de 240 patients australiens avec un suivi moyen de 10 ans, 24,6% des patients suivis sans intervention sont décédés des suites d'une hémorragie et 27% des survivants présentaient des séquelles neurologiques importantes (503). Dans une série rétrospective de 790 patients suivis par l'organisation de santé Kaiser Permanent Northern California Health, 33% des patients ayant présenté une rupture de MAVc souffraient d'un handicap sévère (263). Inversement, plusieurs études récentes ont retrouvé des taux de morbi-mortalité moindres après rupture de MAVc (250,504–506). Dans notre étude, la morbi-mortalité à long terme après rupture de MAVc était de 43,2%. Ce taux est comparable aux données de l'étude de la population écossaise SIVMS (249).

Les scores cliniques améliorent la communication entre soignants et la qualité des études cliniques. Ils fournissent également une base de réflexion pour la prise de décision concernant les mesures de réanimation agressives. Cependant, leur utilisation en pratique clinique courante doit être mise en balance avec le risque de prophétie auto-réalisatrice de mauvaise évolution. Un score de haut grade peut conduire à des consignes de limitation de soins qui engendrent une augmentation de mortalité (507,508). Des scores cliniques ont été élaborés pour des pathologies neurologiques sévères telles que l'AVC ischémique (score NIHSS [National Institute of Health Stroke Scale]), le traumatisme crânien (score GCS) et l'HSA (scores Hunt et Hess et WFNS [World Federation of Neurological Surgeons scale]). Lors de l'élaboration du score ICH, des patients avec un HIP secondaire non traumatique ont été inclus, indiquant que le score était prévu pour la prédiction de l'évolution après HIP primaire et secondaire (499,509). Cependant, l'étude initiale et les études de validation prospectives et

externes ont inclus peu de patients avec HIP secondaires ou ont exclus ces patients (499,509–513). Des tentatives précédentes pour adapter le score ICH à la rupture de MAVc n'ont pas permis d'améliorer sa performance pronostique (504). Ceci nous a conduits à développer un score spécifiquement dédié à la prédiction du pronostic neurologique après rupture de MAVc.

Plusieurs facteurs prédictifs de morbi-mortalité après rupture de MAVc ont été précédemment identifiés (250,504–506). Le score GCS est un facteur indépendant prédictif de décès ou handicap sévère après rupture de MAVc (249). Le score GCS a été reconnu comme fortement prédictif de l'évolution après HIP et a donc été divisé en 3 catégories dans le score ICH (499). La force inhérente au score ICH est largement dépendante du score de Glasgow. Nos résultats confirment ces observations pour les ruptures de MAVc. De façon plus surprenante, l'HIV est aussi un facteur fortement prédictif de l'évolution neurologique dans la population de notre étude. De précédentes études suggéraient plutôt que les HIP étaient associées à la morbi-mortalité la plus importante après rupture de MAVc en comparaison avec l'HIV et l'HSA (250,506). Contrairement à notre étude, seul l'HIV isolée (sans HIP) étaient catégorisée HIV dans ces études, conduisant à des taux d'HIV rapportés de 14-16% après rupture de MAVc (250,506). Nous avons considéré toutes les formes d'HIV après rupture de MAVc, qu'elles soient liées à un HIP ou non. Ceci conduit à un taux d'HIV après rupture de MAVc de 62% dans la population de l'étude. Ces chiffres sont comparables aux taux rapportés par Gross et *al.* qui analysaient spécifiquement l'HIV, l'hydrocéphalie et le taux de dérivation ventriculaire permanent après rupture de MAVc (268). Contrairement à des publications précédentes, la localisation infratentorielle des HIP n'était pas associée à une évolution défavorable dans la population de l'étude (514). Ceci pourrait refléter la faible incidence des HIP infratentoriels dans notre série (16,2% des HIP). Nous n'avons pas non plus constaté d'effet de l'âge sur l'évolution. Ceci pourrait s'expliquer par le faible nombre de patients aux âges extrêmes de la vie dans la population de l'étude. On note néanmoins que l'effet de l'âge sur le pronostic neurologique après rupture de MAVc est controversé (250,505,515). Sur la base des facteurs identifiés, nous avons élaboré un score prédictif de l'évolution neurologique défavorable après rupture de MAVc. Ce score était plus fiable que le score ICH pour prédire l'évolution neurologique à long terme dans la population de l'étude.

Les limites principales de ce travail sont le caractère rétrospectif avec un risque inhérent de biais et l'absence de cohorte externe de validation. Le biais de recrutement limite également cette étude monocentrique réalisée dans un centre tertiaire spécialisé, ce qui influence

potentiellement la démographie et les caractéristiques cliniques des patients inclus (291). Seul des cohortes externes et prospectives et des études épidémiologiques de populations permettront une validation de la capacité du score proposé à prédire le risque d'évolution neurologique défavorable après rupture de MAVc. L'étude est également limitée par le choix de l'évolution neurologique à long terme comme critère de jugement principal puisque ce critère de jugement était indisponible dans 12 cas sur 151 dans la population source. Il semble cependant que l'évolution neurologique à long terme soit le critère le plus pertinent cliniquement puisqu'une partie non négligeable des patients souffrant d'HIP s'améliore pendant la première année après l'évènement (509). Il est certain que le score devra être validé pour différents critères de jugement comme l'état fonctionnel à la sortie d'hospitalisation après rupture de MAVc. Le score proposé a par ailleurs démontré sa supériorité sur le score ICH pour la prédiction du risque de mortalité intra-hospitalière après rupture de MAVc dans la population de l'étude. Le score ICH est dédié à la stratification des patients avec un HIP primaire ou secondaire. Une partie des patients avec une rupture de MAVc ne présentent pas d'HIP. Néanmoins, le score PMAV restait supérieur au score ICH pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière et l'évolution neurologique défavorable à long terme y compris après exclusion des patients sans HIP. Nous avons choisi d'étudier l'impact d'évènements hémorragiques individuels, conduisant à des inclusions multiples de plusieurs patients du fait du risque de récidive hémorragique après rupture de MAVc. Le score proposé était toujours supérieur au score ICH pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière et de l'évolution neurologique à long terme après exclusion des récurrences hémorragiques. Il pourrait également être intéressant de tester le score pour d'autres causes d'hémorragie intracrânienne secondaire du sujet jeune tel que les fistules durales artério-veineuses et les cavernomes. Par ailleurs, cette étude portait sur les facteurs prédictifs à l'admission. D'autres facteurs liés à l'évolution pendant l'hospitalisation pourraient être impliqués dans le pronostic neurologique à long terme tel que la récidive hémorragique précoce, la survenue d'ischémies cérébrales retardées, l'hydrocéphalie et les interventions thérapeutiques. Ces différents facteurs feront l'objet d'analyses secondaires à partir de la base de données de cette étude.

6 Perspectives

Ce travail préliminaire pourra être prolongé de différentes façons. Il pourrait être intéressant de valider le score proposé dans une cohorte extérieure mono ou multicentrique de patients pris en charge pour une rupture de MAVc. Plusieurs autres critères de jugement pourront être testés parmi lesquels la prédiction de la mortalité intra-hospitalière, l'état neurologique à la sortie avec le score NIHSS par exemple et le handicap à long terme évalué par d'autres marqueurs tel l'indice de « Karnofsky » ou le « Glasgow outcome scale ». Le score pourrait être testé pour d'autres causes d'hémorragie intracrânienne du sujet jeune telles que les fistules durales ou les cavernomes.

Le score mRS est un indicateur grossier de handicap. Il peut méconnaître des tableaux cliniques sévères en absence de déficit moteur, visuel ou verbal. A titre d'exemple, un syndrome frontal secondaire à un HIP ou un syndrome anxio-dépressif secondaire à une HSA peuvent avoir des conséquences majeures sur la vie personnelle et professionnelle sans entrainer de déficit sévère selon les critères du score mRS. Dans cette optique, une partie des patients de cette étude sera prochainement vue en consultation d'évaluation neuropsychologique. A l'avenir, il pourrait être judicieux d'évaluer l'état neuropsychologique de tous les patients à distance d'une rupture de MAVc tel que cela a pu être proposé pour les traumatismes crâniens et les ruptures d'anévrysmes.

Plusieurs pistes de recherche restent à explorer à partir de la base de données construite pour ce travail. L'hémorragie intraventriculaire apparait comme un facteur majeur du pronostic après rupture de MAVc. A ce titre, nous envisageons de comparer différents scores de quantification de l'HIV dans la rupture de MAVc. L'intérêt du dosage sérique de la protéine S100, déjà évalué dans les HSA sur rupture d'anévrysme, pourrait faire l'objet d'un travail spécifique. Les facteurs prédictifs du resaignement précoce et tardif après rupture de MAVc devront être analysés en vue d'identifier les patients candidats à un traitement précoce après rupture de MAVc. Par ailleurs, plusieurs analyses secondaires sont à envisager à partir de la base de données comme l'étude du « spot sign » dans les HIP secondaires à une rupture de MAVc ou l'intérêt de l'IRM pronostique chez les patients à la phase aiguë de l'hémorragie.

7 Conclusions

Au vu des résultats de ce travail, la rupture apparait comme un évènement grave dans l'histoire naturelle des MAVc, grevé d'une morbi-mortalité de plus de 40%. Les facteurs associés dans la population de l'étude à une évolution neurologique défavorable après rupture de MAVc sont l'hémorragie intra-ventriculaire, l'état de conscience évalué par le score GCS et le volume de l'hématome cérébral. Ces différents éléments ont été combinés pour élaborer un score à l'admission, prédictif de l'évolution défavorable après rupture de MAVc. Ce score apparait supérieur au score ICH dans ce contexte, tant pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière que l'évolution neurologique défavorable à long terme.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

8 Bibliographie

1. Fleetwood IG, Steinberg GK. Arteriovenous malformations. Lancet. 2002 Mar 9;359(9309):863–73.

2. Friedlander RM. Clinical practice. Arteriovenous malformations of the brain. N Engl J Med. 2007 Jun 28;356(26):2704–12.

3. Jellinger K. Vascular malformations of the central nervous system: a morphological overview. Neurosurg Rev. 1986;9(3):177–216.

4. McCormick WF. The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. J Neurosurg. 1966 Apr;24(4):807–16.

5. Miyachi S, Negoro M, Handa T, Sugita K. Contribution of meningeal arteries to cerebral arteriovenous malformations. Neuroradiology. 1993;35(3):205–9.

6. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. Cerebral arteriovenous malformations. Part 2: physiology. Neurosurg Focus. 2009 May;26(5):E11.

7. Turjman F, Massoud TF, Viñuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Aneurysms related to cerebral arteriovenous malformations: superselective angiographic assessment in 58 patients. AJNR Am J Neuroradiol. 1994 Oct;15(9):1601–5.

8. Piotin M, Ross IB, Weill A, Kothimbakam R, Moret J. Intracranial arterial aneurysms associated with arteriovenous malformations: endovascular treatment. Radiology. 2001 Aug;220(2):506–13.

9. Mawad ME, Hilal SK, Michelsen WJ, Stein B, Ganti SR. Occlusive vascular disease associated with cerebral arteriovenous malformations. Radiology. 1984 Nov;153(2):401–8.

10. Cognard C, Spelle L, Pierot L. Pial Arteriovenous Malformations. In: MD MF, MD IW, editors. Intracranial Vascular Malformations and Aneurysms. Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 51–120.

11. Mandybur TI, Nazek M. Cerebral arteriovenous malformations. A detailed morphological and immunohistochemical study using actin. Arch Pathol Lab Med. 1990 Sep;114(9):970–3.

12. Deshpande DH, Vidyasagar C. Histology of the persistent embryonic veins in arteriovenous malformations of brain. Acta Neurochir (Wien). 1980;53(3-4):227–36.

13. Chin LS, Raffel C, Gonzalez-Gomez I, Giannotta SL, McComb JG. Diffuse arteriovenous malformations: a clinical, radiological, and pathological description. Neurosurgery. 1992 Nov;31(5):863–8; discussion 868–9.

14. Lang S-S, Beslow LA, Bailey RL, Vossough A, Ekstrom J, Heuer GG, et al. Follow-up imaging to detect recurrence of surgically treated pediatric arteriovenous malformations. J Neurosurg Pediatr. 2012 May;9(5):497–504.

15. Frisoli FA, Lang S-S, Vossough A, Cahill AM, Heuer GG, Dahmoush HM, et al. Intrarater and interrater reliability of the pediatric arteriovenous malformation compactness score in children. J Neurosurg Pediatr. 2013 May;11(5):547–51.

16. Du R, Keyoung HM, Dowd CF, Young WL, Lawton MT. The effects of diffuseness and deep perforating artery supply on outcomes after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2007 Apr;60(4):638–46; discussion 646–8.

17. Yaşargil MG. Microneurosurgery: In 4 Volumes. Thieme Medical Pub; 1984. 392 p.

18. Redekop G, TerBrugge K, Montanera W, Willinsky R. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. J Neurosurg. 1998 Oct;89(4):539–46.

19. Brown RD, Wiebers DO, Forbes GS. Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: frequency of intracranial hemorrhage and relationship of lesions. J Neurosurg. 1990 Dec;73(6):859–63.

20. Mansmann U, Meisel J, Brock M, Rodesch G, Alvarez H, Lasjaunias P. Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation. Neurosurgery. 2000 Feb;46(2):272–9; discussion 279–81.

21. Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, Kitahara T, Kurata A, Irikura K. An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1992 Feb;76(2):239–43.

22. Nataf F, Meder JF, Roux FX, Blustajn J, Merienne L, Merland JJ, et al. Angioarchitecture associated with haemorrhage in cerebral arteriovenous malformations: a prognostic statistical model. Neuroradiology. 1997 Jan;39(1):52–8.

23. Geibprasert S, Pereira V, Krings T, Jiarakongmun P, Lasjaunias P, Pongpech S. Hydrocephalus in unruptured brain arteriovenous malformations: pathomechanical considerations, therapeutic implications, and clinical course. J Neurosurg. 2009 Mar;110(3):500–7.

24. Atkinson RP, Awad IA, Batjer HH, Dowd CF, Furlan A, Giannotta SL, et al. with Joint Writing Group of the Technology Assessment Committee American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Joint Section on Cerebrovascular Neurosurgery a Section of the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons; Section of Stroke and the Section of Interventional Neurology of the American Academy of Neurology. Reporting terminology for brain arteriovenous malformation clinical and radiographic features for use in clinical trials. Stroke J Cereb Circ. 2001 Jun;32(6):1430–42.

25. Du R, Hashimoto T, Tihan T, Young WL, Perry V, Lawton MT. Growth and regression of arteriovenous malformations in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report. J Neurosurg. 2007 Mar;106(3):470–7.

26. Waltimo O. The change in size of intracranial arteriovenous malformations. J Neurol Sci. 1973 May;19(1):21–7.

27. Krayenbühl HA. Angiographic contribution to the problem of enlargement of cerebral arteriovenous malformations. Acta Neurochir (Wien). 1977;36(3-4):215–42.

28. Mendelow AD, Erfurth A, Grossart K, Macpherson P. Do cerebral arteriovenous malformations increase in size? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1987 Aug;50(8):980–7.

29. Spetzler RF, Wilson CB. Enlargement of an arteriovenous malformation documented by angiography. Case report. J Neurosurg. 1975 Dec;43(6):767–9.

30. Delitala A, Delfini R, Vagnozzi R, Esposito S. Increase in size of cerebral angiomas. Case report. J Neurosurg. 1982 Oct;57(4):556–8.

31. Minakawa T, Tanaka R, Koike T, Takeuchi S, Sasaki O. Angiographic follow-up study of cerebral arteriovenous malformations with reference to their enlargement and regression. Neurosurgery. 1989 Jan;24(1):68–74.

32. Mabe H, Furuse M. Spontaneous disappearance of a cerebral arteriovenous malformation in infancy. Case report. J Neurosurg. 1977 Jun;46(6):811–5.

33. Conforti P. Spontaneous disappearance of cerebral arteriovenous angioma. Case report. J Neurosurg. 1971 Mar;34(3):432–4.

34. Buis DR, van den Berg R, Lycklama G, van der Worp HB, Dirven CMF, Vandertop WP. Spontaneous regression of brain arteriovenous malformations--a clinical study and a systematic review of the literature. J Neurol. 2004 Nov;251(11):1375–82.

35. Ezura M, Kagawa S. Spontaneous disappearance of a huge cerebral arteriovenous malformation: case report. Neurosurgery. 1992 Apr;30(4):595–9.

36. Abdulrauf SI, Malik GM, Awad IA. Spontaneous angiographic obliteration of cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery. 1999 Feb;44(2):280–7; discussion 287–8.

37. Patel MC, Hodgson TJ, Kemeny AA, Forster DM. Spontaneous obliteration of pial arteriovenous malformations: a review of 27 cases. AJNR Am J Neuroradiol. 2001 Mar;22(3):531–6.

38. Bendok BR, Getch CC, Ali MJ, Parish T, Batjer HH. Spontaneous thrombosis of a residual arteriovenous malformation in eloquent cortex after surgery: case report. Neurosurgery. 2002 May;50(5):1142–5; discussion 1145–6.

39. Gabriel EM, Sampson JH, Wilkins RH. Recurrence of a cerebral arteriovenous malformation after surgical excision. Case report. J Neurosurg. 1996 May;84(5):879–82.

40. Kader A, Goodrich JT, Sonstein WJ, Stein BM, Carmel PW, Michelsen WJ. Recurrent cerebral arteriovenous malformations after negative postoperative angiograms. J Neurosurg. 1996 Jul;85(1):14–8.

41. Codd PJ, Mitha AP, Ogilvy CS. A recurrent cerebral arteriovenous malformation in an adult. J Neurosurg. 2008 Sep;109(3):486–91.

42. Hino A, Fujimoto M, Iwamoto Y, Takahashi Y, Katsumori T. An adult case of recurrent arteriovenous malformation after “complete” surgical excision: a case report. Surg Neurol. 1999 Aug;52(2):156–8; discussion 158–9.

43. Hashimoto T, Mesa-Tejada R, Quick CM, Bollen AW, Joshi S, Pile-Spellman J, et al. Evidence of increased endothelial cell turnover in brain arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2001 Jul;49(1):124–31; discussion 131–2.

44. Hetts SW, Cooke DL, Nelson J, Gupta N, Fullerton H, Amans MR, et al. Influence of patient age on angioarchitecture of brain arteriovenous malformations. AJNR Am J Neuroradiol. 2014 Jul;35(7):1376–80.

45. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. Cerebral arteriovenous malformations. Part 1: cellular and molecular biology. Neurosurg Focus. 2009 May;26(5):E10.

46. Awad IA, Robinson JR Jr, Mohanty S, Estes ML. Mixed vascular malformations of the brain: clinical and pathogenetic considerations. Neurosurgery. 1993 Aug;33(2):179–88; discussion 188.

47. Sarwar M, McCormick WF. Intracerebral venous angioma. Case report and review. Arch Neurol. 1978 May;35(5):323–5.

48. Garner TB, Del Curling O Jr, Kelly DL Jr, Laster DW. The natural history of intracranial venous angiomas. J Neurosurg. 1991 Nov;75(5):715–22.

49. Kurita H, Sasaki T, Tago M, Kaneko Y, Kirino T. Successful radiosurgical treatment of arteriovenous malformation accompanied by venous malformation. AJNR Am J Neuroradiol. 1999 Mar;20(3):482–5.

50. Meyer B, Stangl AP, Schramm J. Association of venous and true arteriovenous malformation: a rare entity among mixed vascular malformations of the brain. Case report. J Neurosurg. 1995 Jul;83(1):141–4.

51. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Cerebral venous malformation-arteriovenous malformation transition forms. J Neurosurg. 1996 Jul;85(1):9–13.

52. Yanaka K, Hyodo A, Nose T. Venous malformation serving as the draining vein of an adjoining arteriovenous malformation. Case report and review of the literature. Surg Neurol. 2001 Sep;56(3):170–4.

53. Lindquist C, Guo WY, Karlsson B, Steiner L. Radiosurgery for venous angiomas. J Neurosurg. 1993 Apr;78(4):531–6.

54. Aksoy FG, Gomori JM, Tuchner Z. Association of intracerebral venous angioma and true arteriovenous malformation: a rare, distinct entity. Neuroradiology. 2000 Jun;42(6):455–7.

55. Nussbaum ES, Heros RC, Madison MT, Awasthi D, Truwit CL. The pathogenesis of arteriovenous malformations: insights provided by a case of multiple arteriovenous malformations developing in relation to a developmental venous anomaly. Neurosurgery. 1998 Aug;43(2):347–51; discussion 351–2.

56. Hirata Y, Matsukado Y, Nagahiro S, Kuratsu J. Intracerebral venous angioma with arterial blood supply: a mixed angioma. Surg Neurol. 1986 Mar;25(3):227–32.

57. Im S-H, Han MH, Kwon BJ, Ahn JY, Jung C, Park S-H, et al. Venous-predominant parenchymal arteriovenous malformation: a rare subtype with a venous drainage pattern mimicking developmental venous anomaly. J Neurosurg. 2008 Jun;108(6):1142–7.

58. Roh JE, Cha S-H, Lee SY, Jeon MH, Cho BS, Kang MH, et al. Atypical developmental venous anomaly associated with single arteriovenous fistula and intracerebral hemorrhage: a case demonstrated by superselective angiography. Korean J Radiol Off J Korean Radiol Soc. 2012 Feb;13(1):107–10.

59. Pereira VM, Geibprasert S, Krings T, Aurboonyawat T, Ozanne A, Toulgoat F, et al. Pathomechanisms of symptomatic developmental venous anomalies. Stroke J Cereb Circ. 2008 Dec;39(12):3201–15.

60. Wolfe SQ, Heros RC. Developmental venous anomalies with arterial supply. J Neurosurg. 2008 Jun;108(6):1139–41.

61. Roccatagliata L, van den Berg R, Soderman M, Boulin A, Condette-Auliac S, Rodesch G. Developmental venous anomalies with capillary stain: a subgroup of symptomatic DVAs? Neuroradiology. 2012 May;54(5):475–80.

62. Tanyü MO, Vinee P, Wakhloo AK, Van Velthoven V, Korinthenberg R, Huang YP, et al. A rare (arteriolo-)capillomedullary venous anomaly of the cerebellum. Neuroradiology. 1996 Jan;38(1):91–5.

63. Preissig RS, Preissig SH, Goree JA. Angiographic demonstration of a cerebral venous angioma. Case report. J Neurosurg. 1976 May;44(5):628–31.

64. Lasjaunias PL, Landrieu P, Rodesch G, Alvarez H, Ozanne A, Holmin S, et al. Cerebral proliferative angiopathy: clinical and angiographic description of an entity different from cerebral AVMs. Stroke J Cereb Circ. 2008 Mar;39(3):878–85.

65. Srivastava T, Mathur T, Jain R, Sannegowda RB. Cerebral proliferative angiopathy: A rare clinical entity with peculiar angiographic features. Ann Indian Acad Neurol. 2013 Oct;16(4):674–5.

66. Dória-Netto HL, Souza-Filho AM de, Dória-Netto RH, Marques RAS, Oliveira DA de, Chaddad-Neto F, et al. Cerebral proliferative angiopathy. Arq Neuropsiquiatr. 2010 Apr;68(2):300–2.

67. Maekawa H, Tanaka M, Hadeishi H. Fatal hemorrhage in cerebral proliferative angiopathy. Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci. 2012 Sep;18(3):309–13.

68. Gold JJ, Crawford JR. Acute hemiparesis in a child as a presenting symptom of hemispheric cerebral proliferative angiopathy. Case Rep Neurol Med. 2013;2013:920859.

69. Ducreux D, Petit-Lacour MC, Marsot-Dupuch K, Bittoun J, Lasjaunias P. Functional MRI in symptomatic proliferative angiopathies. Neuroradiology. 2002 Nov;44(11):883–92.

70. Ducreux D, Meder JF, Fredy D, Bittoun J, Lasjaunias P. MR perfusion imaging in proliferative angiopathy. Neuroradiology. 2004 Feb;46(2):105–12.

71. Fierstra J, Spieth S, Tran L, Conklin J, Tymianski M, ter Brugge KG, et al. Severely impaired cerebrovascular reserve in patients with cerebral proliferative angiopathy. J Neurosurg Pediatr. 2011 Sep;8(3):310–5.

72. Kimiwada T, Hayashi T, Shirane R, Tominaga T. 123I-IMP-SPECT in a patient with cerebral proliferative angiopathy: a case report. J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc. 2013 Nov;22(8):1432–5.

73. Geibprasert S, Pongpech S, Jiarakongmun P, Shroff MM, Armstrong DC, Krings T. Radiologic assessment of brain arteriovenous malformations: what clinicians need to know. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. 2010 Mar;30(2):483–501.

74. Alén JF, Lagares A, Paredes I, Campollo J, Navia P, Ramos A, et al. Cerebral microarteriovenous malformations: a series of 28 cases. J Neurosurg. 2013 Sep;119(3):594–602.

75. Elhammady MS, Heros RC. Microarteriovenous malformations. J Neurosurg. 2013 Sep;119(3):591–3.

76. Kakino S, Ogasawara K, Kubo Y, Ogawa A. Spontaneous pial single-channel arteriovenous fistulae with angiographically occult small feeding arteries: case report. Surg Neurol. 2008 Feb;69(2):187–90; discussion 191.

77. Weon YC, Yoshida Y, Sachet M, Mahadevan J, Alvarez H, Rodesch G, et al. Supratentorial cerebral arteriovenous fistulas (AVFs) in children: review of 41 cases with 63 non choroidal single-hole AVFs. Acta Neurochir (Wien). 2005 Jan;147(1):17–31; discussion 31.

78. Carrillo R, Carreira LM, Prada J, Rosas C, Egas G. Giant aneurysm arising from a single arteriovenous fistula in a child. Case report. J Neurosurg. 1984 May;60(5):1085–8.

79. Giller CA, Batjer HH, Purdy P, Walker B, Mathews D. Interdisciplinary evaluation of cerebral hemodynamics in the treatment of arteriovenous fistulae associated with giant varices. Neurosurgery. 1994 Oct;35(4):778–82; discussion 782–4.

80. Viñuela F, Drake CG, Fox AJ, Pelz DM. Giant intracranial varices secondary to high-flow arteriovenous fistulae. J Neurosurg. 1987 Feb;66(2):198–203.

81. Yoshida Y, Weon YC, Sachet M, Mahadevan J, Alvarez H, Rodesch G, et al. Posterior cranial fossa single-hole arteriovenous fistulae in children: 14 consecutive cases. Neuroradiology. 2004 Jun;46(6):474–81.

82. Krings T, Ozanne A, Chng SM, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias PL. Neurovascular phenotypes in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients according to age: Review

of 50 consecutive patients aged 1 day–60 years. Neuroradiology. 2005 Sep 1;47(10):711–20.

83. Bendok BR, Getch CC, Frederiksen J, Batjer HH. Resection of a large arteriovenous fistula of the brain using low-flow deep hypothermic cardiopulmonary bypass: technical case report. Neurosurgery. 1999 Apr;44(4):888–90; discussion 890–1.

84. Hoh BL, Putman CM, Budzik RF, Ogilvy CS. Surgical and endovascular flow disconnection of intracranial pial single-channel arteriovenous fistulae. Neurosurgery. 2001 Dec;49(6):1351–63; discussion 1363–4.

85. Bhattacharya JJ, Luo CB, Suh DC, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias P. Wyburn-Mason or Bonnet-Dechaume-Blanc as Cerebrofacial Arteriovenous Metameric Syndromes (CAMS). A New Concept and a New Classification. Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci. 2001 Mar 30;7(1):5–17.

86. Théron J, Newton TH, Hoyt WF. Unilateral retinocephalic vascular malformations. Neuroradiology. 1974;7(4):185–96.

87. Puelles L, Rubenstein JL. Expression patterns of homeobox and other putative regulatory genes in the embryonic mouse forebrain suggest a neuromeric organization. Trends Neurosci. 1993 Nov;16(11):472–9.

88. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. Nature. 1997 Apr 17;386(6626):671–4.

89. Couly G, Coltey P, Eichmann A, Le Douarin NM. The angiogenic potentials of the cephalic mesoderm and the origin of brain and head blood vessels. Mech Dev. 1995 Sep;53(1):97–112.

90. Bergwerff M, Verberne ME, DeRuiter MC, Poelmann RE, Gittenberger-de Groot AC. Neural crest cell contribution to the developing circulatory system: implications for vascular morphology? Circ Res. 1998 Feb 9;82(2):221–31.

91. Etchevers HC, Vincent C, Le Douarin NM, Couly GF. The cephalic neural crest provides pericytes and smooth muscle cells to all blood vessels of the face and forebrain. Dev Camb Engl. 2001 Apr;128(7):1059–68.

92. Dayani PN, Sadun AA. A case report of Wyburn-Mason syndrome and review of the literature. Neuroradiology. 2007 May;49(5):445–56.

93. Kang H-S, Han MH, Kwon BJ, Yoon B-W, Chang K-H. Cerebellopontomandibular vascular malformation: a rare type of cerebrofacial arteriovenous metameric syndrome. Case report. J Neurosurg. 2005 Jan;102(1):156–60.

94. Wong IYC, Batista LL, Alvarez H, Lasjaunias PL. Craniofacial arteriovenous metameric syndrome (CAMS) 3--a transitional pattern between CAM 1 and 2 and spinal arteriovenous metameric syndromes. Neuroradiology. 2003 Sep;45(9):611–5.

95. Tamaki N, Fujita K, Yamashita H. Multiple arteriovenous malformations involving the scalp, dura, retina, cerebrum, and posterior fossa. Case report. J Neurosurg. 1971 Jan;34(1):95–8.

96. Haw C, Sarma D, Ter Brugge K. Coexistence of Mandibular Arteriovenous Malformation and Cerebellar Arteriovenous Malformation. An Example of Cerebrofacial Arteriovenous Metameric Syndrome Type III. Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci. 2003 Mar 30;9(1):71–4.

97. Luo C, Bhattacharya J, Ferreira M, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias P. Cerebrofacial vascular disease. Orbit Amst Neth. 2003 Jun;22(2):89–102.

98. Choi IS. Spinal arteriovenous metameric syndrome: angioarchitecture and their prognosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Feb;34(2):464–5.

99. Niimi Y, Uchiyama N, Elijovich L, Berenstein A. Spinal arteriovenous metameric syndrome: clinical manifestations and endovascular management. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Feb;34(2):457–63.

100. Schmidt D, Pache M, Schumacher M. The congenital unilateral retinocephalic vascular malformation syndrome (bonnet-dechaume-blanc syndrome or wyburn-mason syndrome): review of the literature. Surv Ophthalmol. 2008 Jun;53(3):227–49.

101. De Jong PT. Neovascular glaucoma and the occurrence of twin vessels in congenital arteriovenous communications of the retina. Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol. 1988 Apr;68(3-4):205–12.

102. Bloom PA, Laidlaw A, Easty DL. Spontaneous development of retinal ischaemia and rubeosis in eyes with retinal racemose angioma. Br J Ophthalmol. 1993 Feb;77(2):124–5.

103. Yasuhara T, Ikeda T, Koizumi K, Sawa H, Kinoshita S. Multiple cranial arteriovenous malformations in a child with eventual blindness in the affected eye. Am J Ophthalmol. 1999 Jan;127(1):99–101.

104. Shenkar R, Elliott JP, Diener K, Gault J, Hu L-J, Cohrs RJ, et al. Differential gene expression in human cerebrovascular malformations. Neurosurgery. 2003 Feb;52(2):465–77; discussion 477–8.

105. Hashimoto T, Lawton MT, Wen G, Yang G-Y, Chaly T Jr, Stewart CL, et al. Gene microarray analysis of human brain arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2004 Feb;54(2):410–23; discussion 423–5.

106. Kim H, Marchuk DA, Pawlikowska L, Chen Y, Su H, Yang GY, et al. Genetic considerations relevant to intracranial hemorrhage and brain arteriovenous malformations. Acta Neurochir Suppl. 2008;105:199–206.

107. Inoue S, Liu W, Inoue K, Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, et al. Combination of linkage and association studies for brain arteriovenous malformation. Stroke J Cereb Circ. 2007 Apr;38(4):1368–70.

108. Van Beijnum J, van der Worp HB, Schippers HM, van Nieuwenhuizen O, Kappelle LJ, Rinkel GJE, et al. Familial occurrence of brain arteriovenous malformations: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Nov;78(11):1213–7.

109. Putman CM, Chaloupka JC, Fulbright RK, Awad IA, White RI Jr, Fayad PB. Exceptional multiplicity of cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). AJNR Am J Neuroradiol. 1996 Oct;17(9):1733–42.

110. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet. 2000 Mar 6;91(1):66–7.

111. Bideau A, Plauchu H, Brunet G, Robert J. Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence. Popul Engl Sel. 1989 Sep;44(1):3–22.

112. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. J Intern Med. 1999 Jan;245(1):31–9.

113. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. Hum Mutat. 2002 Feb;19(2):140–8.

114. Marchuk DA, Srinivasan S, Squire TL, Zawistowski JS. Vascular morphogenesis: tales of two syndromes. Hum Mol Genet. 2003 Apr 1;12 Spec No 1:R97–112.

115. Shovlin CL, Hughes JM, Tuddenham EG, Temperley I, Perembelon YF, Scott J, et al. A gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. Nat Genet. 1994 Feb;6(2):205–9.

116. McDonald MT, Papenberg KA, Ghosh S, Glatfelter AA, Biesecker BB, Helmbold EA, et al. A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. Nat Genet. 1994 Feb;6(2):197–204.

117. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. Nat Genet. 1994 Dec;8(4):345–51.

118. Vincent P, Plauchu H, Hazan J, Fauré S, Weissenbach J, Godet J. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. Hum Mol Genet. 1995 May;4(5):945–9.

119. Berg JN, Gallione CJ, Stenzel TT, Johnson DW, Allen WP, Schwartz CE, et al. The activin receptor-like kinase 1 gene: genomic structure and mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. Am J Hum Genet. 1997 Jul;61(1):60–7.

120. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). Lancet Lond Engl. 2004 Mar 13;363(9412):852–9.

121. Matsubara S, Mandzia JL, ter Brugge K, Willinsky RA, Faughnan ME, Manzia JL. Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous

malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. AJNR Am J Neuroradiol. 2000 Jul;21(6):1016–20.

122. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Stroke J Cereb Circ. 2001 Apr;32(4):877–82.

123. Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtoom TT, Mauser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Neurosurg. 2000 May;92(5):779–84.

124. Easey AJ, Wallace GMF, Hughes JMB, Jackson JE, Taylor WJ, Shovlin CL. Should asymptomatic patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) be screened for cerebral vascular malformations? Data from 22,061 years of HHT patient life. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Jun;74(6):743–8.

125. Morgan T, McDonald J, Anderson C, Ismail M, Miller F, Mao R, et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). Pediatrics. 2002 Jan;109(1):E12.

126. Letteboer TGW, Mager JJ, Snijder RJ, Koeleman BPC, Lindhout D, Ploos van Amstel JK, et al. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet. 2006 Apr;43(4):371–7.

127. Krings T, Kim H, Power S, Nelson J, Faughnan ME, Young WL, et al., Brain Vascular Malformation Consortium HHT Investigator Group. Neurovascular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: imaging features and genotype-phenotype correlations. AJNR Am J Neuroradiol. 2015 May;36(5):863–70.

128. Nishida T, Faughnan ME, Krings T, Chakinala M, Gossage JR, Young WL, et al. Brain arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia: gene-phenotype correlations. Am J Med Genet A. 2012 Nov;158A(11):2829–34.

129. Sturiale CL, Puca A, Sebastiani P, Gatto I, Albanese A, Di Rocco C, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with sporadic brain arteriovenous malformations: where do we stand? Brain J Neurol. 2013 Feb;136(Pt 2):665–81.

130. Sure U, Butz N, Schlegel J, Siegel AM, Wakat JP, Mennel HD, et al. Endothelial proliferation, neoangiogenesis, and potential de novo generation of cerebrovascular malformations. J Neurosurg. 2001 Jun;94(6):972–7.

131. Wautier MP, Boval B, Chappey O, Enjolras O, Wernert N, Merland JJ, et al. Cultured endothelial cells from human arteriovenous malformations have defective growth regulation. Blood. 1999 Sep 15;94(6):2020–8.

132. Uranishi R, Baev NI, Kim JH, Awad IA. Vascular smooth muscle cell differentiation in human cerebral vascular malformations. Neurosurgery. 2001 Sep;49(3):671–9; discussion 679–80.

133. Hoya K, Asai A, Sasaki T, Kimura K, Kirino T. Expression of smooth muscle proteins in cavernous and arteriovenous malformations. Acta Neuropathol (Berl). 2001 Sep;102(3):257–63.

134. Hoya K, Asai A, Sasaki T, Nagata K, Kimura K, Kirino T. Expression of myosin heavy chain isoforms by smooth muscle cells in cerebral arteriovenous malformations. Acta Neuropathol (Berl). 2003 May;105(5):455–61.

135. Gault J, Sarin H, Awadallah NA, Shenkar R, Awad IA. Pathobiology of human cerebrovascular malformations: basic mechanisms and clinical relevance. Neurosurgery. 2004 Jul;55(1):1–16; discussion 16–7.

136. Gong C, Hoff JT, Keep RF. Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat. Brain Res. 2000 Jul 14;871(1):57–65.

137. Hirashima M, Suda T. Differentiation of arterial and venous endothelial cells and vascular morphogenesis. Endothel J Endothel Cell Res. 2006 Apr;13(2):137–45.

138. Swift MR, Weinstein BM. Arterial-venous specification during development. Circ Res. 2009 Mar 13;104(5):576–88.

139. Le Noble F, Moyon D, Pardanaud L, Yuan L, Djonov V, Matthijsen R, et al. Flow regulates arterial-venous differentiation in the chick embryo yolk sac. Dev Camb Engl. 2004 Jan;131(2):361–75.

140. Claxton S, Fruttiger M. Oxygen modifies artery differentiation and network morphogenesis in the retinal vasculature. Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat. 2005 Jul;233(3):822–8.

141. Zhong TP, Childs S, Leu JP, Fishman MC. Gridlock signalling pathway fashions the first embryonic artery. Nature. 2001 Nov 8;414(6860):216–20.

142. Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. Cell. 1998 May 29;93(5):741–53.

143. Gerety SS, Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Symmetrical mutant phenotypes of the receptor EphB4 and its specific transmembrane ligand ephrin-B2 in cardiovascular development. Mol Cell. 1999 Sep;4(3):403–14.

144. Lawson ND, Scheer N, Pham VN, Kim CH, Chitnis AB, Campos-Ortega JA, et al. Notch signaling is required for arterial-venous differentiation during embryonic vascular development. Dev Camb Engl. 2001 Oct;128(19):3675–83.

145. Lawson ND, Vogel AM, Weinstein BM. sonic hedgehog and vascular endothelial growth factor act upstream of the Notch pathway during arterial endothelial differentiation. Dev Cell. 2002 Jul;3(1):127–36.

146. You L-R, Lin F-J, Lee CT, DeMayo FJ, Tsai M-J, Tsai SY. Suppression of Notch signalling by the COUP-TFII transcription factor regulates vein identity. Nature. 2005 May 5;435(7038):98–104.

147. Krebs LT, Shutter JR, Tanigaki K, Honjo T, Stark KL, Gridley T. Haploinsufficient lethality and formation of arteriovenous malformations in Notch pathway mutants. Genes Dev. 2004 Oct 15;18(20):2469–73.

148. Carlson TR, Yan Y, Wu X, Lam MT, Tang GL, Beverly LJ, et al. Endothelial expression of constitutively active Notch4 elicits reversible arteriovenous malformations in adult mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jul 12;102(28):9884–9.

149. Murphy PA, Lam MTY, Wu X, Kim TN, Vartanian SM, Bollen AW, et al. Endothelial Notch4 signaling induces hallmarks of brain arteriovenous malformations in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Aug 5;105(31):10901–6.

150. ZhuGe Q, Zhong M, Zheng W, Yang G-Y, Mao X, Xie L, et al. Notch-1 signalling is activated in brain arteriovenous malformations in humans. Brain J Neurol. 2009 Dec;132(Pt 12):3231–41.

151. ZhuGe Q, Wu Z, Huang L, Zhao B, Zhong M, Zheng W, et al. Notch4 is activated in endothelial and smooth muscle cells in human brain arteriovenous malformations. J Cell Mol Med. 2013 Nov;17(11):1458–64.

152. Koizumi T, Shiraishi T, Hagihara N, Tabuchi K, Hayashi T, Kawano T. Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors in and around intracranial arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2002 Jan;50(1):117–24; discussion 124–6.

153. Sonstein WJ, Kader A, Michelsen WJ, Llena JF, Hirano A, Casper D. Expression of vascular endothelial growth factor in pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations: an immunocytochemical study. J Neurosurg. 1996 Nov;85(5):838–45.

154. Park SO, Wankhede M, Lee YJ, Choi E-J, Fliess N, Choe S-W, et al. Real-time imaging of de novo arteriovenous malformation in a mouse model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Clin Invest. 2009 Nov;119(11):3487–96.

155. Walker EJ, Su H, Shen F, Choi E-J, Oh SP, Chen G, et al. Arteriovenous malformation in the adult mouse brain resembling the human disease. Ann Neurol. 2011 Jun;69(6):954–62.

156. Milton I, Ouyang D, Allen CJ, Yanasak NE, Gossage JR, Alleyne CH Jr, et al. Age-dependent lethality in novel transgenic mouse models of central nervous system arteriovenous malformations. Stroke J Cereb Circ. 2012 May;43(5):1432–5.

157. Choi E-J, Chen W, Jun K, Arthur HM, Young WL, Su H. Novel brain arteriovenous malformation mouse models for type 1 hereditary hemorrhagic telangiectasia. PloS One. 2014;9(2):e88511.

158. Hashimoto T, Lam T, Boudreau NJ, Bollen AW, Lawton MT, Young WL. Abnormal balance in the angiopoietin-tie2 system in human brain arteriovenous malformations. Circ Res. 2001 Jul 20;89(2):111–3.

159. Christman KL, Vardanian AJ, Fang Q, Sievers RE, Fok HH, Lee RJ. Injectable fibrin scaffold improves cell transplant survival, reduces infarct expansion, and induces neovasculature formation in ischemic myocardium. J Am Coll Cardiol. 2004 Aug 4;44(3):654–60.

160. Rothbart D, Awad IA, Lee J, Kim J, Harbaugh R, Criscuolo GR. Expression of angiogenic factors and structural proteins in central nervous system vascular malformations. Neurosurgery. 1996 May;38(5):915–24; discussion 924–5.

161. Kiliç T, Pamir MN, Küllü S, Eren F, Ozek MM, Black PM. Expression of structural proteins and angiogenic factors in cerebrovascular anomalies. Neurosurgery. 2000 May;46(5):1179–91; discussion 1191–2.

162. Krum JM, More NS, Rosenstein JM. Brain angiogenesis: variations in vascular basement membrane glycoprotein immunoreactivity. Exp Neurol. 1991 Feb;111(2):152–65.

163. Hashimoto T, Wen G, Lawton MT, Boudreau NJ, Bollen AW, Yang G-Y, et al., University of California, San Francisco BAVM Study Group. Abnormal expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in brain arteriovenous malformations. Stroke J Cereb Circ. 2003 Apr;34(4):925–31.

164. Awad IA, Robinson JR, Mohanty S, Estes ML. Mixed vascular malformations of the brain: clinical and pathogenetic considerations. Neurosurgery. 1993 Aug;33(2):179–88; discussion 188.

165. McCormick WF. The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. J Neurosurg. 1966 Apr;24(4):807–16.

166. Gailloud P, O'Riordan DP, Burger I, Levrier O, Jallo G, Tamargo RJ, et al. Diagnosis and management of vein of galen aneurysmal malformations. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. 2005 Aug;25(8):542–51.

167. Pearl M, Gregg L, Gandhi D. Cerebral venous development in relation to developmental venous anomalies and Vein of Galen aneurysmal malformations. Semin Ultrasound CT MR. 2011 Jun;32(3):252–63.

168. Mortazavi MM, Griessenauer CJ, Foreman P, Bavarsad Shahripour R, Shoja MM, Rozzelle CJ, et al. Vein of Galen aneurysmal malformations: critical analysis of the literature with proposal of a new classification system. J Neurosurg Pediatr. 2013 Sep;12(3):293–306.

169. Lasjaunias P, Garcia-Monaco R, Rodesch G, Terbrugge K. Deep venous drainage in great cerebral vein (vein of Galen) absence and malformations. Neuroradiology. 1991;33(3):234–8.

170. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. J Neurosurg. 1996 Jul;85(1):1–8.

171. Padget DH. The cranial venous system in man in reference to development, adult configuration, and relation to the arteries. Am J Anat. 1956 May;98(3):307–55.

172. Raybaud C. Normal and abnormal embryology and development of the intracranial vascular system. Neurosurg Clin N Am. 2010 Jul;21(3):399–426.

173. Davidson AS, Morgan MK. The embryologic basis for the anatomy of the cerebral vasculature related to arteriovenous malformations. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. 2011 Apr;18(4):464–9.

174. Degani S. Evaluation of fetal cerebrovascular circulation and brain development: the role of ultrasound and Doppler. Semin Perinatol. 2009 Aug;33(4):259–69.

175. Pooh RK. Imaging diagnosis of congenital brain anomalies and injuries. Semin Fetal Neonatal Med. 2012 Dec;17(6):360–76.

176. Roccatagliata L, Bracard S, Holmin S, Soderman M, Rodesch G. Pediatric intracranial arteriovenous shunts: a global overview. Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg. 2013 Jun;29(6):907–19.

177. Messori A, Polonara G, Salvolini U. Prenatal diagnosis of a vein of Galen aneurysmal malformation with fetal MR imaging study. AJNR Am J Neuroradiol. 2003 Oct;24(9):1923–5; author reply 1925.

178. Bun YY, Ming CK, Ming CH, Ling CY, Ming CC. Endovascular treatment of a neonate with dural arteriovenous fistula and other features suggestive of cerebrofacial arteriovenous metameric syndromes. Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg. 2009 Mar;25(3):383–7.

179. Campi A, Scotti G, Filippi M, Gerevini S, Strigimi F, Lasjaunias P. Antenatal diagnosis of vein of Galen aneurysmal malformation: MR study of fetal brain and postnatal follow-up. Neuroradiology. 1996 Jan;38(1):87–90.

180. Barbosa M, Mahadevan J, Weon YC, Yoshida Y, Ozanne A, Rodesch G, et al. Dural Sinus Malformations (DSM) with Giant Lakes, in Neonates and Infants. Review of 30 Consecutive Cases. Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci. 2003 Dec 20;9(4):407–24.

181. Auyeung KM, Laughlin S, Terbrugge KG. Prenatal diagnosis of unusual fetal pial arteriovenous malformation. A case report. Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci. 2003 Jun 30;9(2):163–8.

182. Garel C, Azarian M, Lasjaunias P, Luton D. Pial arteriovenous fistulas: dilemmas in prenatal diagnosis, counseling and postnatal treatment. Report of three cases. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Sep;26(3):293–6.

183. Köroğlu M, Cil B, Yeşildağ A, Baykal B, Cekirge S, Oyar O. Prenatal diagnosis of intracranial pial arteriovenous fistula and endovascular treatment during the neonatal period. Diagn Interv Radiol Ank Turk. 2006 Jun;12(2):64–7.

184. Paladini D, Palmieri S, D'Angelo A, Martinelli P. Prenatal ultrasound diagnosis of cerebral arteriovenous fistula. Obstet Gynecol. 1996 Oct;88(4 Pt 2):678–81.

185. Hamada H, Kuwayama N, Hirashima Y, Hayashi N, Endo S, Takaku A. Intracranial hemorrhage associated with congenital organic disease in neonates. Report of two cases and review of literature. Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg. 2001 Jun;17(7):423–6.

186. Eguchi S, Aihara Y, Yamaguchi K, Okada Y. Limitations of fetal ultrasonography and magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis of congenital cerebral arteriovenous malformations with hemorrhagic onset. J Neurosurg Pediatr. 2012 Aug;10(2):154–8.

187. Ceylan S, Kuzeyli K, Kalelioğlu M, Aktürk F, Ozoran Y. Choroid plexus arteriovenous malformation (AVM) in a newborn. Case report. Neurosurg Rev. 1993;16(3):241–3.

188. Heafner MD, Duncan CC, Kier EL, Ment LR, Scott DT, Kolaski R, et al. Intraventricular hemorrhage in a term neonate secondary to a third ventricular AVM. Case report. J Neurosurg. 1985 Oct;63(4):640–3.

189. Wakai S, Andoh Y, Nagai M, Teramoto C, Tanaka G. Choroid plexus arteriovenous malformation in a full-term neonate. Case report. J Neurosurg. 1990 Jan;72(1):127–9.

190. Tekkök IH, Ventureyra EC. Spontaneous intracranial hemorrhage of structural origin during the first year of life. Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg. 1997 Mar;13(3):154–65.

191. Potter CA, Armstrong-Wells J, Fullerton HJ, Young WL, Higashida RT, Dowd CF, et al. Neonatal giant pial arteriovenous malformation: genesis or rapid enlargement in the third trimester. J Neurointerventional Surg. 2009 Dec;1(2):151–3.

192. Hanigan WC, Brady T, Medlock M, Smith EB. Spontaneous regression of giant arteriovenous fistulae during the perinatal period. Case report. J Neurosurg. 1990 Dec;73(6):954–7.

193. Di Rocco C, Tamburrini G, Rollo M. Cerebral arteriovenous malformations in children. Acta Neurochir (Wien). 2000;142(2):145–56; discussion 156–8.

194. Stapf C, Khaw AV, Sciacca RR, Hofmeister C, Schumacher HC, Pile-Spellman J, et al. Effect of age on clinical and morphological characteristics in patients with brain arteriovenous malformation. Stroke J Cereb Circ. 2003 Nov;34(11):2664–9.

195. Hetts SW, Cooke DL, Nelson J, Gupta N, Fullerton H, Amans MR, et al. Influence of patient age on angioarchitecture of brain arteriovenous malformations. AJNR Am J Neuroradiol. 2014 Jul;35(7):1376–80.

196. Gonzalez LF, Bristol RE, Porter RW, Spetzler RF. De novo presentation of an arteriovenous malformation. Case report and review of the literature. J Neurosurg. 2005 Apr;102(4):726–9.

197. O'Shaughnessy BA, DiPatri AJ, Parkinson RJ, Batjer HH. Development of a de novo cerebral arteriovenous malformation in a child with sickle cell disease and moyamoya arteriopathy. Case report. J Neurosurg. 2005 Mar;102(2 Suppl):238–43.

198. Song JK, Niimi Y, Kupersmith MJ, Berenstein A. Postnatal growth and development of a cerebral arteriovenous malformation on serial magnetic resonance imaging in a child with hemangiomatosis. Case report. J Neurosurg. 2007 May;106(5 Suppl):384–7.

199. Stevens J, Leach JL, Abruzzo T, Jones BV. De novo cerebral arteriovenous malformation: case report and literature review. AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Jan;30(1):111–2.

200. Mahajan A, Manchandia TC, Gould G, Bulsara KR. De novo arteriovenous malformations: case report and review of the literature. Neurosurg Rev. 2010 Jan;33(1):115–9.

201. Alvarez H, Perry V, Solle M, Castillo M. De novo cerebral arteriovenous malformation in a child with previous cavernous malformation and developmental venous anomaly. J Neurosurg Pediatr. 2012 Mar;9(3):327–30.

202. Mathon B, Blauwblomme T, Bolle S, Dufour C, Nagarra O, Brunelle F, et al. De novo arteriovenous malformation after brain radiotherapy for medulloblastoma in a child. Neurology. 2013 Jul 23;81(4):398–9.

203. Fujimura M, Kimura N, Ezura M, Niizuma K, Uenohara H, Tominaga T. Development of a de novo arteriovenous malformation after bilateral revascularization surgery in a child with moyamoya disease. J Neurosurg Pediatr. 2014 Jun;13(6):647–9.

204. Morales-Valero SF, Bortolotti C, Sturiale CL, Lanzino G. Are parenchymal AVMs congenital lesions? Neurosurg Focus. 2014 Sep;37(3):E2.

205. Miller BA, Bass DI, Chern JJ. Development of a de novo arteriovenous malformation after severe traumatic brain injury. J Neurosurg Pediatr. 2014 Oct;14(4):418–20.

206. Kilbourn KJ, Spiegel G, Killory BD, Kureshi I. Case report of a de novo brainstem arteriovenous malformation in an 18-year-old male and review of the literature. Neurosurg Rev. 2014 Oct;37(4):685–91.

207. Neil JA, Li D, Stiefel MF, Hu YC. Symptomatic de novo arteriovenous malformation in an adult: Case report and review of the literature. Surg Neurol Int. 2014;5:148.

208. Yeo JJY, Low SYY, Seow WT, Low DCY. Pediatric de novo cerebral AVM: report of two cases and review of literature. Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg. 2014 Dec 24;

209. Schmit BP, Burrows PE, Kuban K, Goumnerova L, Scott RM. Acquired cerebral arteriovenous malformation in a child with moyamoya disease. Case report. J Neurosurg. 1996 Apr;84(4):677–80.

210. Friedman JA, Pollock BE, Nichols DA. Development of a cerebral arteriovenous malformation documented in an adult by serial angiography. Case report. J Neurosurg. 2000 Dec;93(6):1058–61.

211. Bulsara KR, Alexander MJ, Villavicencio AT, Graffagnino C. De novo cerebral arteriovenous malformation: case report. Neurosurgery. 2002 May;50(5):1137–40; discussion 1140–1.

212. Miyasaka Y, Nakahara K, Takagi H, Hagiwara H. Development of multiple cerebral arteriovenous malformations documented in an adult by serial angiography. Case report. J Neurosurg. 2003 Jan;98(1):190–3.

213. Akimoto H, Komatsu K, Kubota Y. Symptomatic de novo arteriovenous malformation appearing 17 years after the resection of two other arteriovenous malformations in childhood: case report. Neurosurgery. 2003 Jan;52(1):228–31; discussion 231–2.

214. Ozsarac M, Aksay E, Kiyan S, Unek O, Gulec FF. De novo cerebral arteriovenous malformation: Pink Floyd's song "Brick in the Wall" as a warning sign. J Emerg Med. 2012 Jul;43(1):e17–20.

215. Peeters FL. Angiographically demonstrated larger vascular malformation in a patient with a normal angiogram 23 years before. Neuroradiology. 1982;23(2):113–4.

216. Fuse T, Niwa Y, Umezu M, Yamada K. Growth of occult arteriovenous malformation after cerebral hemorrhage demonstrated by serial magnetic resonance imaging--case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 2001 Feb;41(2):83–6.

217. Jeffree RL, Stoodley MA. Postnatal development of arteriovenous malformations. Pediatr Neurosurg. 2009;45(4):296–304.

218. Walker EJ, Su H, Shen F, Choi E-J, Oh SP, Chen G, et al. Arteriovenous malformation in the adult mouse brain resembling the human disease. Ann Neurol. 2011 Jun;69(6):954–62.

219. Chen W, Sun Z, Han Z, Jun K, Camus M, Wankhede M, et al. De novo cerebrovascular malformation in the adult mouse after endothelial Alk1 deletion and angiogenic stimulation. Stroke J Cereb Circ. 2014 Mar;45(3):900–2.

220. Aboian MS, Daniels DJ, Rammos SK, Pozzati E, Lanzino G. The putative role of the venous system in the genesis of vascular malformations. Neurosurg Focus. 2009 Nov;27(5):E9.

221. Deshpande DH, Vidyasagar C. Histology of the persistent embryonic veins in arteriovenous malformations of brain. Acta Neurochir (Wien). 1980;53(3-4):227–36.

222. Mullan S. Reflections upon the nature and management of intracranial and intraspinal vascular malformations and fistulae. J Neurosurg. 1994 Apr;80(4):606–16.

223. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Cerebral venous malformation-arteriovenous malformation transition forms. J Neurosurg. 1996 Jul;85(1):9–13.

224. Nussbaum ES, Heros RC, Madison MT, Awasthi D, Truwit CL. The pathogenesis of arteriovenous malformations: insights provided by a case of multiple arteriovenous malformations developing in relation to a developmental venous anomaly. Neurosurgery. 1998 Aug;43(2):347–51; discussion 351–2.

225. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Invest Dermatol. 1990 Oct;95(4):422–7.

226. Lasjaunias P. A revised concept of the congenital nature of cerebral arteriovenous malformations. Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci. 1997 Dec 20;3(4):275–81.

227. Chin LS, Raffel C, Gonzalez-Gomez I, Giannotta SL, McComb JG. Diffuse arteriovenous malformations: a clinical, radiological, and pathological description. Neurosurgery. 1992 Nov;31(5):863–8; discussion 868–9.

228. Terada T, Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Tsuura M, Komai N, et al. Development of acquired arteriovenous fistulas in rats due to venous hypertension. J Neurosurg. 1994 May;80(5):884–9.

229. Pietilä TA, Zabramski JM, Thèllier-Janko A, Duveneck K, Bichard WD, Brock M, et al. Animal model for cerebral arteriovenous malformation. Acta Neurochir (Wien). 2000;142(11):1231–40.

230. Abe T, Singer RJ, Marks MP, Kojima K, Watanabe M, Uchida M, et al. Arterial vascular abnormality accompanying cerebral cortical dysplasia. AJNR Am J Neuroradiol. 1997 Jan;18(1):144–6.

231. Kakita A, Hayashi S, Moro F, Guerrini R, Ozawa T, Ono K, et al. Bilateral periventricular nodular heterotopia due to filamin 1 gene mutation: widespread glomeruloid microvascular anomaly and dysplastic cytoarchitecture in the cerebral cortex. Acta Neuropathol (Berl). 2002 Dec;104(6):649–57.

232. Hao Q, Zhu Y, Su H, Shen F, Yang G-Y, Kim H, et al. VEGF Induces More Severe Cerebrovascular Dysplasia in Endoglin than in Alk1 Mice. Transl Stroke Res. 2010 Sep 1;1(3):197–201.

233. Park SO, Wankhede M, Lee YJ, Choi E-J, Fliess N, Choe S-W, et al. Real-time imaging of de novo arteriovenous malformation in a mouse model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Clin Invest. 2009 Nov;119(11):3487–96.

234. Milton I, Ouyang D, Allen CJ, Yanasak NE, Gossage JR, Alleyne CH, et al. Age-dependent lethality in novel transgenic mouse models of central nervous system arteriovenous malformations. Stroke J Cereb Circ. 2012 May;43(5):1432–5.

235. Kim H, Su H, Weinsheimer S, Pawlikowska L, Young WL. Brain arteriovenous malformation pathogenesis: a response-to-injury paradigm. Acta Neurochir Suppl. 2011;111:83–92.

236. Perret G, Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section VI. Arteriovenous malformations. An analysis of 545 cases of cranio-cerebral arteriovenous malformations and fistulae reported to the cooperative study. J Neurosurg. 1966 Oct;25(4):467–90.

237. Berman MF, Sciacca RR, Pile-Spellman J, Stapf C, Connolly ES Jr, Mohr JP, et al. The epidemiology of brain arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2000 Aug;47(2):389–96; discussion 397.

238. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, et al., Scottish Intracranial Vascular Malformation Study Collaborators. Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS): evaluation of methods, ICD-10 coding, and potential sources of bias in a prospective, population-based cohort. Stroke J Cereb Circ. 2003 May;34(5):1156–62.

239. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, et al., Scottish Intracranial Vascular Malformation Study Collaborators. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). Stroke J Cereb Circ. 2003 May;34(5):1163–9.

240. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Berenstein A, Nelson PK, Gobin YP, et al., New York Islands AVM Study Collaborators. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. Stroke J Cereb Circ. 2003 May;34(5):e29–33.

241. Gabriel RA, Kim H, Sidney S, McCulloch CE, Singh V, Johnston SC, et al. Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. Stroke J Cereb Circ. 2010 Jan;41(1):21–6.

242. Stapf C, Khaw AV, Sciacca RR, Hofmeister C, Schumacher HC, Pile-Spellman J, et al. Effect of age on clinical and morphological characteristics in patients with brain arteriovenous malformation. Stroke J Cereb Circ. 2003 Nov;34(11):2664–9.

243. Kim H, Sidney S, McCulloch CE, Poon KYT, Singh V, Johnston SC, et al., UCSF BAVM Study Project. Racial/Ethnic differences in longitudinal risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformation patients. Stroke J Cereb Circ. 2007 Sep;38(9):2430–7.

244. Stapf C, Labovitz DL, Sciacca RR, Mast H, Mohr JP, Sacco RL. Incidence of adult brain arteriovenous malformation hemorrhage in a prospective population-based stroke survey. Cerebrovasc Dis Basel Switz. 2002;13(1):43–6.

245. Cordonnier C, Salman RA-S, Bhattacharya JJ, Counsell CE, Papanastassiou V, Ritchie V, et al. Differences between intracranial vascular malformation types in the characteristics of their presenting haemorrhages: prospective, population-based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(1):47–51.

246. Brown RD Jr, Wiebers DO, Torner JC, O'Fallon WM. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted Country, Minnesota. J Neurosurg. 1996 Jul;85(1):29–32.

247. Yamamoto M, Fukushima T, Ikeda K, Nagasaka S, Sakamoto S, Oka K, et al. Intracranial cavernous angioma manifesting as subarachnoid hemorrhage--case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 1993 Oct;33(10):706–9.

248. Datta NN, Chan KY, Kwok JC, Poon CY. Posterior fossa subdural hematoma due to ruptured arteriovenous malformation. Case report. Neurosurg Focus. 2000;8(6):ecp1.

249. Van Beijnum J, Lovelock CE, Cordonnier C, Rothwell PM, Klijn CJM, Al-Shahi Salman R, SIVMS Steering Committee and the Oxford Vascular Study. Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. Brain J Neurol. 2009 Feb;132(Pt 2):537–43.

250. Choi JH, Mast H, Sciacca RR, Hartmann A, Khaw AV, Mohr JP, et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. Stroke J Cereb Circ. 2006 May;37(5):1243–7.

251. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. J Neurosurg. 2013 Feb;118(2):437–43.

252. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. Neurology. 2006 May 9;66(9):1350–5.

253. Fleetwood IG, Steinberg GK. Arteriovenous malformations. Lancet. 2002 Mar 9;359(9309):863–73.

254. Da Costa L, Wallace MC, Ter Brugge KG, O'Kelly C, Willinsky RA, Tymianski M. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. Stroke J Cereb Circ. 2009 Jan;40(1):100–5.

255. Hademenos GJ, Massoud TF. Risk of intracranial arteriovenous malformation rupture due to venous drainage impairment. A theoretical analysis. Stroke J Cereb Circ. 1996 Jun;27(6):1072–83.

256. Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, Kikuta K, Hashimoto N. Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2007 Nov;107(5):965–72.

257. Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. J Neurosurg. 1983 Mar;58(3):331–7.

258. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Laakso A. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. Neurosurgery. 2008 Nov;63(5):823–9; discussion 829–31.

259. Itoyama Y, Uemura S, Ushio Y, Kuratsu J, Nonaka N, Wada H, et al. Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: study of 50 cases. J Neurosurg. 1989 Dec;71(6):805–9.

260. Gross BA, Du R. Rate of re-bleeding of arteriovenous malformations in the first year after rupture. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. 2012 Aug;19(8):1087–8.

261. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al., Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). Lancet. 2004 Jun 12;363(9425):1925–33.

262. Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. Lancet Neurol. 2007 Jun;6(6):487–93.

263. Halim AX, Johnston SC, Singh V, McCulloch CE, Bennett JP, Achrol AS, et al. Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. Stroke J Cereb Circ. 2004 Jul;35(7):1697–702.

264. Miller CE, Quayyum Z, McNamee P, Al-Shahi Salman R, SIVMS Steering Committee. Economic burden of intracranial vascular malformations in adults: prospective population-based study. Stroke J Cereb Circ. 2009 Jun;40(6):1973–9.

265. Gross BA, Du R. Vasospasm after arteriovenous malformation rupture. World Neurosurg. 2012 Oct;78(3-4):300–5.

266. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. Stroke J Cereb Circ. 2010 Oct;41(10):2391–5.

267. Chhor V, Le Manach Y, Clarençon F, Nouet A, Daban J-L, Abdennour L, et al. Admission risk factors for cerebral vasospasm in ruptured brain arteriovenous malformations: an observational study. Crit Care Lond Engl. 2011;15(4):R190.

268. Gross BA, Lai PMR, Du R. Hydrocephalus after arteriovenous malformation rupture. Neurosurg Focus. 2013 May;34(5):E11.

269. Claassen J, Jetté N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2007 Sep 25;69(13):1356–65.

270. Al-Shahi Salman R. The outlook for adults with epileptic seizure(s) associated with cerebral cavernous malformations or arteriovenous malformations. Epilepsia. 2012 Sep;53 Suppl 4:34–42.

271. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986 Jan;49(1):1–10.

272. Crawford PM, West CR, Shaw MD, Chadwick DW. Cerebral arteriovenous malformations and epilepsy: factors in the development of epilepsy. Epilepsia. 1986 Jun;27(3):270–5.

273. Josephson CB, Leach J-P, Duncan R, Roberts RC, Counsell CE, Al-Shahi Salman R, Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations (SAIVMs) steering committee and collaborators. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study. Neurology. 2011 May 3;76(18):1548–54.

274. Turjman F, Massoud TF, Sayre JW, Viñuela F, Guglielmi G, Duckwiler G. Epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations: a multivariate analysis of angioarchitectural characteristics. AJNR Am J Neuroradiol. 1995 Feb;16(2):345–50.

275. Jiang P, Lv X, Wu Z, Li Y, Jiang C, Yang X, et al. Characteristics of Brain Arteriovenous Malformations Presenting with Seizures without Acute or Remote Hemorrhage. Neuroradiol J. 2011 Dec 30;24(6):886–8.

276. Hoh BL, Chapman PH, Loeffler JS, Carter BS, Ogilvy CS. Results of multimodality treatment for 141 patients with brain arteriovenous malformations and seizures: factors associated with seizure incidence and seizure outcomes. Neurosurgery. 2002 Aug;51(2):303–9; discussion 309–11.

277. Spetzler RF, Hargraves RW, McCormick PW, Zabramski JM, Flom RA, Zimmerman RS. Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1992 Jun;76(6):918–23.

278. Norris JS, Valiante TA, Wallace MC, Willinsky RA, Montanera WJ, terBrugge KG, et al. A simple relationship between radiological arteriovenous malformation hemodynamics and clinical presentation: a prospective, blinded analysis of 31 cases. J Neurosurg. 1999 Apr;90(4):673–9.

279. Taylor CL, Selman WR, Ratcheson RA. Steal affecting the central nervous system. Neurosurgery. 2002 Apr;50(4):679–88; discussion 688–9.

280. Mast H, Mohr JP, Osipov A, Pile-Spellman J, Marshall RS, Lazar RM, et al. "Steal" is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations. Stroke J Cereb Circ. 1995 Jul;26(7):1215–20.

281. Mast H, Mohr JP, Thompson JL, Osipov A, Trocio SH, Mayer S, et al. Transcranial Doppler ultrasonography in cerebral arteriovenous malformations. Diagnostic sensitivity and association of flow velocity with spontaneous hemorrhage and focal neurological deficit. Stroke J Cereb Circ. 1995 Jun;26(6):1024–7.

282. Hacein-Bey L, Nour R, Pile-Spellman J, Van Heertum R, Esser PD, Young WL. Adaptive changes of autoregulation in chronic cerebral hypotension with arteriovenous malformations: an acetazolamide-enhanced single-photon emission CT study. AJNR Am J Neuroradiol. 1995 Oct;16(9):1865–74.

283. Fierstra J, Conklin J, Krings T, Slessarev M, Han JS, Fisher JA, et al. Impaired peri-nidal cerebrovascular reserve in seizure patients with brain arteriovenous malformations. Brain J Neurol. 2011 Jan;134(Pt 1):100–9.

284. Krings T, Hans F-J, Geibprasert S, Terbrugge K. Partial "targeted" embolisation of brain arteriovenous malformations. Eur Radiol. 2010 Nov;20(11):2723–31.

285. Lasjaunias P, Chiu M, ter Brugge K, Tolia A, Hurth M, Bernstein M. Neurological manifestations of intracranial dural arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1986 May;64(5):724–30.

286. Kosnik EJ, Hunt WE, Miller CA. Dural arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1974 Mar;40(3):322–9.

287. Hurst RW, Hackney DB, Goldberg HI, Davis RA. Reversible arteriovenous malformation-induced venous hypertension as a cause of neurological deficits. Neurosurgery. 1992 Mar;30(3):422–5.

288. Forster DM, Steiner L, Håkanson S. Arteriovenous malformations of the brain. A long-term clinical study. J Neurosurg. 1972 Nov;37(5):562–70.

289. Ghossoub M, Nataf F, Merienne L, Devaux B, Turak B, Roux FX. [Characteristics of headache associated with cerebral arteriovenous malformations]. Neurochirurgie. 2001 May;47(2-3 Pt 2):177–83.

290. Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part I--Technique, morphology, and complications. Neurosurgery. 1996 Sep;39(3):448–57; discussion 457–9.

291. Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A, Sciacca RR, Mansmann U, terBrugge K, et al. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. Stroke J Cereb Circ. 2000 Jun;31(6):1307–10.

292. Moody RA, Poppen JL. Arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1970 May;32(5):503–11.

293. LEES F. The migrainous symptoms of cerebral angiomata. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1962 Feb;25:45–50.

294. Kurita H, Ueki K, Shin M, Kawamoto S, Sasaki T, Tago M, et al. Headaches in patients with radiosurgically treated occipital arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2000 Aug;93(2):224–8.

295. Kupersmith MJ, Vargas ME, Yashar A, Madrid M, Nelson K, Seton A, et al. Occipital arteriovenous malformations: visual disturbances and presentation. Neurology. 1996 Apr;46(4):953–7.

296. Martin NA, Wilson CB. Medial occipital arteriovenous malformations. Surgical treatment. J Neurosurg. 1982 Jun;56(6):798–802.

297. Choi JH, Mast H, Hartmann A, Marshall RS, Pile-Spellman J, Mohr JP, et al. Clinical and morphological determinants of focal neurological deficits in patients with unruptured brain arteriovenous malformation. J Neurol Sci. 2009 Dec 15;287(1-2):126–30.

298. Nataf F, Ghossoub M, Merienne L, Meder JF. [Progressive neurological deficits in cerebral arteriovenous malformations]. Neurochirurgie. 2001 May;47(2-3 Pt 2):184–7.

299. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. J Neurosurg. 1990 Sep;73(3):387–91.

300. Lobato RD, Rivas JJ, Gomez PA, Cabrera A, Sarabia R, Lamas E. Comparison of the clinical presentation of symptomatic arteriovenous malformations (angiographically visualized) and occult vascular malformations. Neurosurgery. 1992 Sep;31(3):391–6; discussion 396–7.

301. Kelly DL, Alexander E, Davis CH, Maynard DC. Intracranial arteriovenous malformations: clinical review and evaluation of brain scans. J Neurosurg. 1969 Oct;31(4):422–8.

302. Spetzler RF, Martin NA, Carter LP, Flom RA, Raudzens PA, Wilkinson E. Surgical management of large AVM's by staged embolization and operative excision. J Neurosurg. 1987 Jul;67(1):17–28.

303. Hassler W, Steinmetz H. Cerebral hemodynamics in angioma patients: an intraoperative study. J Neurosurg. 1987 Dec;67(6):822–31.

304. Jungreis CA, Horton JA, Hecht ST. Blood pressure changes in feeders to cerebral arteriovenous malformations during therapeutic embolization. AJNR Am J Neuroradiol. 1989 Jun;10(3):575–7.

305. Duckwiler G, Dion J, Vinuela F, Jabour B, Martin N, Bentson J. Intravascular microcatheter pressure monitoring: experimental results and early clinical evaluation. AJNR Am J Neuroradiol. 1990 Feb;11(1):169–75.

306. Fleischer LH, Young WL, Pile-Spellman J, terPenning B, Kader A, Stein BM, et al. Relationship of transcranial Doppler flow velocities and arteriovenous malformation feeding artery pressures. Stroke J Cereb Circ. 1993 Dec;24(12):1897–902.

307. Young WL, Kader A, Pile-Spellman J, Ornstein E, Stein BM. Arteriovenous malformation draining vein physiology and determinants of transnidal pressure gradients. The Columbia University AVM Study Project. Neurosurgery. 1994 Sep;35(3):389–95; discussion 395–6.

308. Young WL, Pile-Spellman J, Prohovnik I, Kader A, Stein BM. Evidence for adaptive autoregulatory displacement in hypotensive cortical territories adjacent to arteriovenous malformations. Columbia University AVM Study Project. Neurosurgery. 1994 Apr;34(4):601–10; discussion 610–1.

309. Okabe T, Meyer JS, Okayasu H, Harper R, Rose J, Grossman RG, et al. Xenon-enhanced CT CBF measurements in cerebral AVM's before and after excision. Contribution to pathogenesis and treatment. J Neurosurg. 1983 Jul;59(1):21–31.

310. Tanaka K, Yonekawa Y, Kaku Y, Kazekawa K. Arteriovenous malformation and diaschisis. Acta Neurochir (Wien). 1993;120(1-2):26–32.

311. Marks MP, Lane B, Steinberg G, Chang P. Vascular characteristics of intracerebral arteriovenous malformations in patients with clinical steal. AJNR Am J Neuroradiol. 1991 Jun;12(3):489–96.

312. Meyer B, Schaller C, Frenkel C, Ebeling B, Schramm J. Distributions of local oxygen saturation and its response to changes of mean arterial blood pressure in the cerebral cortex adjacent to arteriovenous malformations. Stroke J Cereb Circ. 1999 Dec;30(12):2623–30.

313. Miyasaka Y, Kurata A, Tanaka R, Nagai S, Yamada M, Irikura K, et al. Mass effect caused by clinically unruptured cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery. 1997 Nov;41(5):1060–3; discussion 1063–4.

314. LeBlanc R, Ethier R, Little JR. Computerized tomography findings in arteriovenous malformations of the brain. J Neurosurg. 1979 Dec;51(6):765–72.

315. Fink GR. Effects of cerebral angiomas on perifocal and remote tissue: a multivariate positron emission tomography study. Stroke J Cereb Circ. 1992 Aug;23(8):1099–105.

316. Tyler JL, Leblanc R, Meyer E, Dagher A, Yamamoto YL, Diksic M, et al. Hemodynamic and metabolic effects of cerebral arteriovenous malformations studied by positron emission tomography. Stroke J Cereb Circ. 1989 Jul;20(7):890–8.

317. Henderson WR, Gomez RD. Natural history of cerebral angiomas. Br Med J. 1967 Dec 9;4(5579):571–4.

318. Schiffer J, Bibi C, Avidan D. Cerebral arteriovenous malformation: papilledema as a presenting sign. Surg Neurol. 1984 Nov;22(5):524–6.

319. Sami MT, Bohnstedt BN, Hattab EM, Markham R, Cohen-Gadol AA. Cerebral arteriovenous malformation presenting with polycythemia vera: A case report and literature review. Int J Surg Case Rep. 2013;4(10):813–7.

320. Ding D, Liu KC. Orbital venous congestion: rare manifestation of an intracranial arteriovenous malformation. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. 2014 Mar;21(3):522–4.

321. Volpe NJ, Sharma MC, Galetta SL, Langer DJ, Liu GT, Hurst RW, et al. Orbital drainage from cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2000 Apr;46(4):820–4.

322. Mohd-Tahir F, Siti-Raihan I, Wan Hazabbah WH. Arteriovenous malformation in temporal lobe presenting as contralateral ocular symptoms mimicking carotid-cavernous fistula. Case Rep Ophthalmol Med. 2013;2013:158961.

323. Ozanne A, Alvarez H, Krings T, Lasjaunias P. [Pediatric neurovascular malformations: vein of Galen arteriovenous malformations (VGAM), pial arteriovenous malformations (pial AVM), dural sinus malformations (DSM)]. J Neuroradiol J Neuroradiol. 2007 Jul;34(3):145–66.

324. Raoult H, Bannier E, Robert B, Barillot C, Schmitt P, Gauvrit J-Y. Time-resolved Spin-labeled MR Angiography for the Depiction of Cerebral Arteriovenous Malformations: A Comparison of Techniques. Radiology. 2013 Dec 2;131252.

325. Al-Shahi R, Pal N, Lewis SC, Bhattacharya JJ, Sellar RJ, Warlow CP, AVM Observer Agreement Study Group. Observer agreement in the angiographic assessment of arteriovenous malformations of the brain. Stroke J Cereb Circ. 2002 Jun;33(6):1501–8.

326. Iancu-Gontard D, Weill A, Guilbert F, Nguyen T, Raymond J, Roy D. Inter- and intraobserver variability in the assessment of brain arteriovenous malformation angioarchitecture and endovascular treatment results. AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Mar;28(3):524–7.

327. Combaz X, Levrier O, Moritz J, Mancini J, Regis JM, Bartoli JM, et al. Three-dimensional rotational angiography in the assessment of the angioarchitecture of brain arteriovenous malformations. J Neuroradiol J Neuroradiol. 2011 Jul;38(3):167–74.

328. Clarençon F, Maizeroi-Eugène F, Bresson D, Maingreaud F, Sourour N, Couquet C, et al. Elaboration of a semi-automated algorithm for brain arteriovenous malformation segmentation: initial results. Eur Radiol. 2015 Feb;25(2):436–43.

329. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. Radiology. 2003 May;227(2):522–8.

330. Krings T, Willmes K, Becker R, Meister IG, Hans FJ, Reinges MHT, et al. Silent microemboli related to diagnostic cerebral angiography: a matter of operator's experience and patient's disease. Neuroradiology. 2006 Jun;48(6):387–93.

331. Thiex R, Norbash AM, Frerichs KU. The safety of dedicated-team catheter-based diagnostic cerebral angiography in the era of advanced noninvasive imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2010 Feb;31(2):230–4.

332. Thompson AL, Kosior JC, Gladstone DJ, Hopyan JJ, Symons SP, Romero F, et al., PREDICTS/Sunnybrook ICH CTA Study Group. Defining the CT angiography "spot sign" in primary intracerebral hemorrhage. Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol. 2009 Jul;36(4):456–61.

333. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al., Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2006 Apr 25;66(8):1175–81.

334. Chang GY. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2007 Feb 6;68(6):471–2; author reply 472.

335. Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, et al., PREDICT/Sunnybrook ICH CTA study group. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2012 Apr;11(4):307–14.

336. Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, Schaefer PW, Goldstein JN, Rosand J, et al. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. Stroke J Cereb Circ. 2009 Sep;40(9):2994–3000.

337. Delgado Almandoz JE, Kelly HR, Schaefer PW, Brouwers HB, Yoo AJ, Stone MJ, et al. CT angiography spot sign predicts in-hospital mortality in patients with secondary intracerebral hemorrhage. J Neurointerventional Surg. 2012 Nov;4(6):442–7.

338. Gazzola S, Aviv RI, Gladstone DJ, Mallia G, Li V, Fox AJ, et al. Vascular and Nonvascular Mimics of the CT Angiography "Spot Sign" in Patients With Secondary Intracerebral Hemorrhage. Stroke. 2008 Apr 1;39(4):1177–83.

339. Wu E-H, Wong H-F, Toh C-H, Ng S-H, Wu Y-M, Wong AM. Differentiating Components of Cerebral Arteriovenous Malformations Using T1-Weighted Gradient Recall Echo MR Imaging. Neuroradiol J. 2010 Jun;23(3):279–83.

340. Essig M, Wenz F, Schoenberg SO, Debus J, Knopp MV, Van Kaick G. Arteriovenous malformations: assessment of gliotic and ischemic changes with fluid-attenuated inversion-recovery MRI. Invest Radiol. 2000 Nov;35(11):689–94.

341. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al., Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. Lancet Neurol. 2009 Feb;8(2):165–74.

342. Yousem DM, Flamm ES, Grossman RI. Comparison of MR imaging with clinical history in the identification of hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. AJNR Am J Neuroradiol. 1989 Dec;10(6):1151–4.

343. Prayer L, Wimberger D, Stiglbauer R, Kramer J, Richling B, Bavinzski G, et al. Haemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations: detection with MRI and comparison with clinical history. Neuroradiology. 1993;35(6):424–7.

344. Guo Y, Saunders T, Su H, Kim H, Akkoc D, Saloner DA, et al., University of California, San Francisco Brain Arteriovenous Malformation (UCSF bAVM) Study Project. Silent intralesional microhemorrhage as a risk factor for brain arteriovenous malformation rupture. Stroke J Cereb Circ. 2012 May;43(5):1240–6.

345. Farb RI, McGregor C, Kim JK, Laliberte M, Derbyshire JA, Willinsky RA, et al. Intracranial arteriovenous malformations: real-time auto-triggered elliptic centric-ordered 3D gadolinium-enhanced MR angiography--initial assessment. Radiology. 2001 Jul;220(1):244–51.

346. Thickbroom GW, Byrnes ML, Morris IT, Fallon MJ, Knuckey NW, Mastaglia FL. Functional MRI near vascular anomalies: comparison of cavernoma and arteriovenous malformation. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. 2004 Nov;11(8):845–8.

347. Eddleman CS, Jeong HJ, Hurley MC, Zuehlsdorff S, Dabus G, Getch CG, et al. 4D radial acquisition contrast-enhanced MR angiography and intracranial arteriovenous malformations: quickly approaching digital subtraction angiography. Stroke J Cereb Circ. 2009 Aug;40(8):2749–53.

348. Cashen TA, Jeong H, Shah MK, Bhatt HM, Shin W, Carr JC, et al. 4D radial contrast-enhanced MR angiography with sliding subtraction. Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med. 2007 Nov;58(5):962–72.

349. Ansari SA, Schnell S, Carroll T, Vakil P, Hurley MC, Wu C, et al. Intracranial 4D flow MRI: toward individualized assessment of arteriovenous malformation hemodynamics and treatment-induced changes. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Oct;34(10):1922–8.

350. Detre JA, Rao H, Wang DJJ, Chen YF, Wang Z. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. J Magn Reson Imaging JMRI. 2012 May;35(5):1026–37.

351. Nabavizadeh SA, Edgar JC, Vossough A. Utility of susceptibility-weighted imaging and arterial spin perfusion imaging in pediatric brain arteriovenous shunting. Neuroradiology. 2014 Oct;56(10):877–84.

352. Sunwoo L, Sohn C-H, Lee JY, Yi KS, Yun TJ, Choi SH, et al. Evaluation of the degree of arteriovenous shunting in intracranial arteriovenous malformations using pseudo-continuous arterial spin labeling magnetic resonance imaging. Neuroradiology. 2015 Apr 24;

353. Blauwblomme T, Naggara O, Brunelle F, Grévent D, Puget S, Di Rocco F, et al. Arterial spin labeling magnetic resonance imaging: toward noninvasive diagnosis and follow-up of pediatric brain arteriovenous malformations. J Neurosurg Pediatr. 2015 Apr;15(4):451–8.

354. Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, Brown RD Jr, Kondziolka D, Rosenwasser R, et al., Stroke Council, American Stroke Association. Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals

from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. Circulation. 2001 May 29;103(21):2644–57.

355. Guo WY, Karlsson B, Ericson K, Lindqvist M. Even the smallest remnant of an AVM constitutes a risk of further bleeding. Case report. Acta Neurochir (Wien). 1993;121(3-4):212–5.

356. LUESSENHOP AJ, SPENCE WT. Artificial embolization of cerebral arteries. Report of use in a case of arteriovenous malformation. J Am Med Assoc. 1960 Mar 12;172:1153–5.

357. Luessenhop AJ, Presper JH. Surgical embolization of cerebral arteriovenous malformations through internal carotid and vertebral arteries. Long-term results. J Neurosurg. 1975 Apr;42(4):443–51.

358. Crowley RW, Ducruet AF, McDougall CG, Albuquerque FC. Endovascular advances for brain arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2014 Feb;74 Suppl 1:S74–82.

359. Wolpert SM. In re: Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. J Neurosurg 1974;41:1974. AJNR Am J Neuroradiol. 2000 Aug;21(7):1359–60.

360. Siekmann R. Basics and Principles in the Application of Onyx LD Liquid Embolic System in the Endovascular Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations. Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci. 2005 Oct 5;11(Suppl 1):131–40.

361. Mounayer C, Hammami N, Piotin M, Spelle L, Benndorf G, Kessler I, et al. Nidal embolization of brain arteriovenous malformations using Onyx in 94 patients. AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Mar;28(3):518–23.

362. Weber W, Kis B, Siekmann R, Jans P, Laumer R, Kühne D. Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx. Neurosurgery. 2007 Aug;61(2):244–52; discussion 252–4.

363. Chapot R, Stracke P, Velasco A, Nordmeyer H, Heddier M, Stauder M, et al. The Pressure Cooker Technique for the treatment of brain AVMs. J Neuroradiol J Neuroradiol. 2014 Mar;41(1):87–91.

364. Iosif C, Mendes GAC, Saleme S, Ponomarjova S, Silveira EP, Caire F, et al. Endovascular transvenous cure for ruptured brain arteriovenous malformations in complex cases with high Spetzler-Martin grades. J Neurosurg. 2015 May;122(5):1229–38.

365. Renieri L, Limbucci N, Consoli A, Rosi A, Nappini S, Giordano F, et al. Transvenous embolization: a report of 4 pediatric cases. J Neurosurg Pediatr. 2015 Apr;15(4):445–50.

366. Consoli A, Renieri L, Nappini S, Limbucci N, Mangiafico S. Endovascular treatment of deep hemorrhagic brain arteriovenous malformations with transvenous onyx embolization. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Sep;34(9):1805–11.

367. Massoud TF, Hademenos GJ. Transvenous retrograde nidus sclerotherapy under controlled hypotension (TRENSH): a newly proposed treatment for brain arteriovenous malformations--concepts and rationale. Neurosurgery. 1999 Aug;45(2):351–63; discussion 363–5.

368. Houdart E, Gobin YP, Casasco A, Aymard A, Herbreteau D, Merland JJ. A proposed angiographic classification of intracranial arteriovenous fistulae and malformations. Neuroradiology. 1993;35(5):381–5.

369. Vinuela F, Duckwiler G, Guglielmi G. Contribution of interventional neuroradiology in the therapeutic management of brain arteriovenous malformations. J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc. 1997 May;6(4):268–71.

370. Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. The Göteborg cohort of embolized cerebral arteriovenous malformations: a 6-year follow-up. Neurosurgery. 2001 Oct;49(4):799–805; discussion 805–6.

371. Yu SCH, Chan MSY, Lam JMK, Tam PHT, Poon WS. Complete obliteration of intracranial arteriovenous malformation with endovascular cyanoacrylate embolization: initial success and rate of permanent cure. AJNR Am J Neuroradiol. 2004 Aug;25(7):1139–43.

372. Saatci I, Geyik S, Yavuz K, Cekirge HS. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. J Neurosurg. 2011 Jul;115(1):78–88.

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

374. Van Rooij WJ, Jacobs S, Sluzewski M, van der Pol B, Beute GN, Sprengers ME. Curative embolization of brain arteriovenous malformations with onyx: patient selection, embolization technique, and results. AJNR Am J Neuroradiol. 2012 Aug;33(7):1299–304.

375. Starke RM, Komotar RJ, Otten ML, Hahn DK, Fischer LE, Hwang BY, et al. Adjuvant embolization with N-butyl cyanoacrylate in the treatment of cerebral arteriovenous malformations: outcomes, complications, and predictors of neurologic deficits. Stroke J Cereb Circ. 2009 Aug;40(8):2783–90.

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

377. Ledezma CJ, Hoh BL, Carter BS, Pryor JC, Putman CM, Ogilvy CS. Complications of cerebral arteriovenous malformation embolization: multivariate analysis of predictive factors. Neurosurgery. 2006 Apr;58(4):602–11; discussion 602–11.

378. Krings T, Hans F-J, Geibprasert S, Terbrugge K. Partial “targeted” embolisation of brain arteriovenous malformations. Eur Radiol. 2010 Nov;20(11):2723–31.

379. Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, Rodesch G, Brock M, Lasjaunias P. Cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms: analysis of 305 cases from a series of 662 patients. Neurosurgery. 2000 Apr;46(4):793–800; discussion 800–2.

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

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

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

383. Panagiotopoulos V, Gizewski E, Asgari S, Regel J, Forsting M, Wanke I. Embolization of intracranial arteriovenous malformations with ethylene-vinyl alcohol copolymer (Onyx). AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Jan;30(1):99–106.

384. Van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi Salman R, Kappelle LJ, Rinkel GJE, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. JAMA J Am Med Assoc. 2011 Nov 9;306(18):2011–9.

385. Picard L, Da Costa E, Anxionnat R, Macho J, Bracard S, Per A, et al. Acute spontaneous hemorrhage after embolization of brain arteriovenous malformation with N-butyl cyanoacrylate. J Neuroradiol J Neuroradiol. 2001 Sep;28(3):147–65.

386. Tomlinson FH, Rüfenacht DA, Sundt TM Jr, Nichols DA, Fode NC. Arteriovenous fistulas of the brain and the spinal cord. J Neurosurg. 1993 Jul;79(1):16–27.

387. Haw CS, terBrugge K, Willinsky R, Tomlinson G. Complications of embolization of arteriovenous malformations of the brain. J Neurosurg. 2006 Feb;104(2):226–32.

388. Feliciano CE, de León-Berra R, Hernández-Gaitán MS, Torres HM, Creagh O, Rodríguez-Mercado R. Provocative test with propofol: experience in patients with cerebral arteriovenous malformations who underwent neuroendovascular procedures. AJNR Am J Neuroradiol. 2010 Mar;31(3):470–5.

389. Feliciano CE, de León-Berra R, Hernández-Gaitán MS, Rodríguez-Mercado R. A proposal for a new arteriovenous malformation grading scale for neuroendovascular procedures and literature review. P R Health Sci J. 2010 Jun;29(2):117–20.

390. Bendok BR, El Tecle NE, El Ahmadieh TY, Koht A, Gallagher TA, Carroll TJ, et al. Advances and innovations in brain arteriovenous malformation surgery. Neurosurgery. 2014 Feb;74 Suppl 1:S60–73.

391. Vellimana AK, Sciubba DM, Noggle JC, Jallo GI. Current technological advances of bipolar coagulation. Neurosurgery. 2009 Mar;64(3 Suppl):ons11–8; discussion ons19.

392. Coenen VA, Dammert S, Reinges MHT, Mull M, Gilsbach JM, Rohde V. Image-guided microneurosurgical management of small cerebral arteriovenous malformations:

the value of navigated computed tomographic angiography. Neuroradiology. 2005 Jan;47(1):66–72.

393. Russell SM, Woo HH, Joseffer SS, Jafar JJ. Role of frameless stereotaxy in the surgical treatment of cerebral arteriovenous malformations: technique and outcomes in a controlled study of 44 consecutive patients. Neurosurgery. 2002 Nov;51(5):1108–16; discussion 1116–8.

394. Chen SF, Kato Y, Oda J, Kumar A, Watabe T, Imizu S, et al. The application of intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography and analysis of fluorescence intensity in cerebrovascular surgery. Surg Neurol Int. 2011;2:42.

395. Torné R, Rodríguez-Hernández A, Lawton MT. Intraoperative arteriovenous malformation rupture: causes, management techniques, outcomes, and the effect of neurosurgeon experience. Neurosurg Focus. 2014 Sep;37(3):E12.

396. Jafar JJ, Rezai AR. Acute surgical management of intracranial arteriovenous malformations. Neurosurgery. 1994 Jan;34(1):8–12; discussion 12–3.

397. Puzzilli F, Mastronardi L, Ruggeri A, Lunardi P. Early surgical treatment of intracerebral hemorrhages caused by AVM: our experience in 10 cases. Neurosurg Rev. 1998;21(2-3):87–92.

398. Pavesi G, Rustemi O, Berlucchi S, Frigo AC, Gerunda V, Scienza R. Acute surgical removal of low-grade (Spetzler-Martin I-II) bleeding arteriovenous malformations. Surg Neurol. 2009 Dec;72(6):662–7.

399. Meyer PG, Orliaguet GA, Zerah M, Charron B, Jarreau MM, Brunelle F, et al. Emergency management of deeply comatose children with acute rupture of cerebral arteriovenous malformations. Can J Anaesth J Can Anesth. 2000 Aug;47(8):758–66.

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

401. Iwama T, Yoshimura K, Keller E, Imhof H-G, Khan N, Leblebicioglu-Könu D, et al. Emergency craniotomy for intraparenchymal massive hematoma after embolization of supratentorial arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2003 Dec;53(6):1251–8; discussion 1258–60.

402. Lawton MT, Du R, Tran MN, Achrol AS, McCulloch CE, Johnston SC, et al. Effect of presenting hemorrhage on outcome after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2005 Mar;56(3):485–93; discussion 485–93.

403. Taylor CL, Dutton K, Rappard G, Pride GL, Replogle R, Purdy PD, et al. Complications of preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2004 May;100(5):810–2.

404. Hauck EF, Welch BG, White JA, Purdy PD, Pride LG, Samson D. Preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations with onyx. AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Mar;30(3):492–5.

405. Sanchez-Mejia RO, McDermott MW, Tan J, Kim H, Young WL, Lawton MT. Radiosurgery facilitates resection of brain arteriovenous malformations and reduces surgical morbidity. Neurosurgery. 2009 Feb;64(2):231–8; discussion 238–40.

406. Foroughi M, Kemeny AA, Lehecka M, Wons J, Kajdi L, Hatfield R, et al. Operative intervention for delayed symptomatic radionecrotic masses developing following stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations--case analysis and literature review. Acta Neurochir (Wien). 2010 May;152(5):803–15.

407. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1986 Oct;65(4):476–83.

408. Heros RC, Korosue K, Diebold PM. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. Neurosurgery. 1990 Apr;26(4):570–7; discussion 577–8.

409. Sisti MB, Kader A, Stein BM. Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter. J Neurosurg. 1993 Nov;79(5):653–60.

410. Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. Neurosurgery. 1994 Jan;34(1):2–6; discussion 6–7.

411. Spetzler RF, Ponce FA. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. J Neurosurg. 2011 Mar;114(3):842–9.

412. De Oliveira E, Tedeschi H, Raso J. Comprehensive management of arteriovenous malformations. Neurol Res. 1998 Dec;20(8):673–83.

413. Lawton MT, UCSF Brain Arteriovenous Malformation Study Project. Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. Neurosurgery. 2003 Apr;52(4):740–8; discussion 748–9.

414. Sanchez-Mejia RO, Chennupati SK, Gupta N, Fullerton H, Young WL, Lawton MT. Superior outcomes in children compared with adults after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2006 Aug;105(2 Suppl):82–7.

415. Celli P, Ferrante L, Palma L, Cavedon G. Cerebral arteriovenous malformations in children. Clinical features and outcome of treatment in children and in adults. Surg Neurol. 1984 Jul;22(1):43–9.

416. Morgan MK, Drummond KJ, Grinnell V, Sorby W. Surgery for cerebral arteriovenous malformation: risks related to lenticulostriate arterial supply. J Neurosurg. 1997 May;86(5):801–5.

417. Spears J, Terbrugge KG, Moosavian M, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC, et al. A discriminative prediction model of neurological outcome for patients undergoing surgery of brain arteriovenous malformations. Stroke J Cereb Circ. 2006 Jun;37(6):1457–64.

418. Höllerhage HG, Dewenter KM, Dietz H. Grading of supratentorial arteriovenous malformations on the basis of multivariate analysis of prognostic factors. Acta Neurochir (Wien). 1992;117(3-4):129–34.

419. Pertuiset B, Ancri D, Kinuta Y, Haisa T, Bordi L, Lin C, et al. Classification of supratentorial arteriovenous malformations. A score system for evaluation of operability and surgical strategy based on an analysis of 66 cases. Acta Neurochir (Wien). 1991;110(1-2):6–16.

420. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. Neurosurgery. 2010 Apr;66(4):702–13; discussion 713.

421. Kim H, Abla AA, Nelson J, McCulloch CE, Bervini D, Morgan MK, et al. Validation of the supplemented Spetzler-Martin grading system for brain arteriovenous malformations in a multicenter cohort of 1009 surgical patients. Neurosurgery. 2015 Jan;76(1):25–31; discussion 31–2; quiz 32–3.

422. Rubin BA, Brunswick A, Riina H, Kondziolka D. Advances in radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. Neurosurgery. 2014 Feb;74 Suppl 1:S50–9.

423. Touboul E, Al Halabi A, Buffat L, Merienne L, Huart J, Schlienger M, et al. Single-fraction stereotactic radiotherapy: a dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Jul 1;41(4):855–61.

424. Latorzeff I, Schlienger M, Sabatier J, Borius P-Y, Bourdin S, Menegalli D, et al. [Radiosurgery for brain arteriovenous malformations]. Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol. 2012 Jun;16 Suppl:S46–56.

425. Karlsson B, Lindqvist M, Blomgren H, Wan-Yeo G, Söderman M, Lax I, et al. Long-term results after fractionated radiation therapy for large brain arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2005 Jul;57(1):42–9; discussion 42–9.

426. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. J Neurosurg. 1997 Sep;87(3):352–7.

427. Maitz AH, Niranjan A, Jungreis CA, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Tube angulation improves angiographic targeting of arteriovenous malformations during stereotactic radiosurgery. Comput Aided Surg Off J Int Soc Comput Aided Surg. 2001;6(4):225–9.

428. Colombo F, Cavedon C, Francescon P, Casentini L, Fornezza U, Castellan L, et al. Three-dimensional angiography for radiosurgical treatment planning for arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2003 Mar;98(3):536–43.

429. Zhang X-Q, Shirato H, Aoyama H, Ushikoshi S, Nishioka T, Zhang D-Z, et al. Clinical significance of 3D reconstruction of arteriovenous malformation using digital subtraction angiography and its modification with CT information in stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Dec 1;57(5):1392–9.

430. Bednarz G, Downes B, Werner-Wasik M, Rosenwasser RH. Combining stereotactic angiography and 3D time-of-flight magnetic resonance angiography in treatment planning for arteriovenous malformation radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Mar 15;46(5):1149–54.

431. Hamm KD, Klisch J, Surber G, Kleinert G, Eger C, Aschenbach R. Special aspects of diagnostic imaging for radiosurgery of arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2008 May;62(5 Suppl):A44–52; discussion A52.

432. Bowden G, Kano H, Tonetti D, Niranjan A, Flickinger J, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the cerebellum. J Neurosurg. 2014 Mar;120(3):583–90.

433. Kano H, Lunsford LD, Flickinger JC, Yang H, Flannery TJ, Awan NR, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 1: management of Spetzler-Martin Grade I and II arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2012 Jan;116(1):11–20.

434. Ding D, Yen C-P, Xu Z, Starke RM, Sheehan JP. Radiosurgery for patients with unruptured intracranial arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2013 Mar 26;118(5):958–66.

435. Fokas E, Henzel M, Wittig A, Grund S, Engenhart-Cabillic R. Stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: long-term follow-up in 164 patients of a single institution. J Neurol. 2013 Aug;260(8):2156–62.

436. Starke RM, Yen C-P, Ding D, Sheehan JP. A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients. J Neurosurg. 2013 Oct;119(4):981–7.

437. Franzin A, Snider S, Boari N, Scomazzoni F, Picozzi P, Spatola G, et al. Evaluation of prognostic factors as predictor of AVMS obliteration after Gamma Knife radiosurgery. Acta Neurochir (Wien). 2013 Apr;155(4):619–26.

438. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang H, Flannery TJ, Awan NR, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 3: outcome predictors and risks after repeat radiosurgery. J Neurosurg. 2012 Jan;116(1):21–32.

439. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery. 1997 Mar;40(3):425–30; discussion 430–1.

440. Shin M, Maruyama K, Kurita H, Kawamoto S, Tago M, Terahara A, et al. Analysis of nidus obliteration rates after gamma knife surgery for arteriovenous malformations based on long-term follow-up data: the University of Tokyo experience. J Neurosurg. 2004 Jul;101(1):18–24.

441. Missios S, Bekelis K, Al-Shyal G, Rasmussen PA, Barnett GH. Stereotactic radiosurgery of intracranial arteriovenous malformations and the use of the K index in determining treatment dose. Neurosurg Focus. 2014 Sep;37(3):E15.

442. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery. 1996 Apr;38(4):652–9; discussion 659–61.

443. Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, Buatti JM, Mendenhall WM, Kubilis PS. The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1996 Jun;84(6):912–9.

444. Maruyama K, Kawahara N, Shin M, Tago M, Kishimoto J, Kurita H, et al. The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. N Engl J Med. 2005 Jan 13;352(2):146–53.

445. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Kassam A, Phuong LK, Liscak R, et al. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Int J Radiat Oncol. 2000 Mar 15;46(5):1143–8.

446. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S20–7.

447. Milano MT, Usuki KY, Walter KA, Clark D, Schell MC. Stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy: normal tissue dose constraints of the central nervous system. Cancer Treat Rev. 2011 Nov;37(7):567–78.

448. Liscák R, Vladyka V, Simonová G, Urgosík D, Novotný J, Janousková L, et al. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliteration and complications. Neurosurgery. 2007 Jun;60(6):1005–14; discussion 1015–6.

449. Yamamoto M, Ide M, Jimbo M, Ono Y. Middle cerebral artery stenosis caused by relatively low-dose irradiation with stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: case report. Neurosurgery. 1997 Aug;41(2):474–7; discussion 477–8.

450. Yamamoto M, Ban S, Ide M, Jimbo M. A diffuse white matter ischemic lesion appearing 7 years after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: case report. Neurosurgery. 1997 Dec;41(6):1405–9.

451. Yamamoto M, Jimbo M, Hara M, Saito I, Mori K. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: long-term follow-up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation. Neurosurgery. 1996 May;38(5):906–14.

452. Kihlström L, Guo WY, Karlsson B, Lindquist C, Lindqvist M. Magnetic resonance imaging of obliterated arteriovenous malformations up to 23 years after radiosurgery. J Neurosurg. 1997 Apr;86(4):589–93.

453. Pollock BE, Brown RD. Management of cysts arising after radiosurgery to treat intracranial arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2001 Aug;49(2):259–64; discussion 264–5.

454. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 Nov 1;36(4):873–9.

455. Pollock BE, Flickinger JC. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2002 Jan;96(1):79–85.

456. Andrade-Souza YM, Zadeh G, Ramani M, Scora D, Tsao MN, Schwartz ML. Testing the radiosurgery-based arteriovenous malformation score and the modified Spetzler-Martin grading system to predict radiosurgical outcome. J Neurosurg. 2005 Oct;103(4):642–8.

457. Andrade-Souza YM, Zadeh G, Scora D, Tsao MN, Schwartz ML. Radiosurgery for basal ganglia, internal capsule, and thalamus arteriovenous malformation: clinical outcome. Neurosurgery. 2005;56(1):56–63; discussion 63–4.

458. Pollock BE, Flickinger JC. Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading system. Neurosurgery. 2008 Aug;63(2):239–43; discussion 243.

459. Wegner RE, Oysul K, Pollock BE, Sirin S, Kondziolka D, Niranjan A, et al. A modified radiosurgery-based arteriovenous malformation grading scale and its correlation with outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Mar 15;79(4):1147–50.

460. Pollock BE, Kline RW, Stafford SL, Foote RL, Schomberg PJ. The rationale and technique of staged-volume arteriovenous malformation radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Oct 1;48(3):817–24.

461. AlKhalili K, Chalouhi N, Tjoumakaris S, Rosenwasser R, Jabbour P. Staged-volume radiosurgery for large arteriovenous malformations: a review. Neurosurg Focus. 2014 Sep;37(3):E20.

462. Moosa S, Chen C-J, Ding D, Lee C-C, Chivukula S, Starke RM, et al. Volume-staged versus dose-staged radiosurgery outcomes for large intracranial arteriovenous malformations. Neurosurg Focus. 2014 Sep;37(3):E18.

463. Abla AA, Rutledge WC, Seymour ZA, Guo D, Kim H, Gupta N, et al. A treatment paradigm for high-grade brain arteriovenous malformations: volume-staged radiosurgical downgrading followed by microsurgical resection. J Neurosurg. 2015 Feb;122(2):419–32.

464. Plasencia AR, Santillan A. Embolization and radiosurgery for arteriovenous malformations. Surg Neurol Int. 2012;3(Suppl 2):S90–104.

465. Xu F, Zhong J, Ray A, Manjila S, Bambakidis NC. Stereotactic radiosurgery with and without embolization for intracranial arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Focus. 2014 Sep;37(3):E16.

466. Mohr JP, Moskowitz AJ, Stapf C, Hartmann A, Lord K, Marshall SM, et al. The ARUBA trial: current status, future hopes. Stroke J Cereb Circ. 2010 Aug;41(8):e537–40.

467. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al., international ARUBA investigators. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. Lancet. 2014 Feb 15;383(9917):614–21.

468. Al-Shahi Salman R, White PM, Counsell CE, du Plessis J, van Beijnum J, Josephson CB, et al., Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations Collaborators.

Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations. JAMA. 2014 Apr 23;311(16):1661–9.

469. Agarwal N, Guerra JC, Gala NB, Agarwal P, Zouzias A, Gandhi CD, et al. Current treatment options for cerebral arteriovenous malformations in pregnancy: a review of the literature. World Neurosurg. 2014 Jan;81(1):83–90.

470. Fukuda K, Hamano E, Nakajima N, Katsuragi S, Ikeda T, Takahashi JC, et al. Pregnancy and delivery management in patients with cerebral arteriovenous malformation: a single-center experience. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013;53(8):565–70.

471. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, et al. Pregnancy and the risk of stroke. N Engl J Med. 1996 Sep 12;335(11):768–74.

472. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. Epidemiol Camb Mass. 2001 Jul;12(4):456–60.

473. Sharshar T, Lamy C, Mas JL. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. Stroke in Pregnancy Study Group. Stroke J Cereb Circ. 1995 Jun;26(6):930–6.

474. Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD, Pile-Spellman J, Simpson LL, Sacco RL, et al. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. Neurology. 2006 Aug 8;67(3):424–9.

475. Davie CA, O'Brien P. Stroke and pregnancy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Mar;79(3):240–5.

476. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol. 2005 Sep;106(3):509–16.

477. Jaigobin C, Silver FL. Stroke and pregnancy. Stroke J Cereb Circ. 2000 Dec;31(12):2948–51.

478. Skidmore FM, Williams LS, Fradkin KD, Alonso RJ, Biller J. Presentation, etiology, and outcome of stroke in pregnancy and puerperium. J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc. 2001 Feb;10(1):1–10.

479. Robinson JL, Hall CS, Sedzimir CB. Arteriovenous malformations, aneurysms, and pregnancy. J Neurosurg. 1974 Jul;41(1):63–70.

480. Gross BA, Du R. Hemorrhage from arteriovenous malformations during pregnancy. Neurosurgery. 2012 Aug;71(2):349–55; discussion 355–6.

481. Velut S, Vinikoff L, Destrieux C, Kakou M. [Cerebro-meningeal hemorrhage secondary to ruptured vascular malformation during pregnancy and post-partum]. Neurochirurgie. 2000 Apr;46(2):95–104.

482. Liu X, Wang S, Zhao Y, Teo M, Guo P, Zhang D, et al. Risk of cerebral arteriovenous malformation rupture during pregnancy and puerperium. Neurology. 2014 May 20;82(20):1798–803.

483. Lanzino G, Jensen ME, Cappelletto B, Kassell NF. Arteriovenous malformations that rupture during pregnancy: a management dilemma. Acta Neurochir (Wien). 1994;126(2-4):102–6.

484. Finnerty JJ, Chisholm CA, Chapple H, Login IS, Pinkerton JV. Cerebral arteriovenous malformation in pregnancy: presentation and neurologic, obstetric, and ethical significance. Am J Obstet Gynecol. 1999 Aug;181(2):296–303.

485. Carvalho CS, Resende F, Centeno MJ, Ribeiro I, Moreira J. Anesthetic approach of pregnant woman with cerebral arteriovenous malformation and subarachnoid hemorrhage during pregnancy: Case report. Braz J Anesthesiol Elsevier. 2013 Apr;63(2):223–6.

486. Trivedi RA, Kirkpatrick PJ. Arteriovenous malformations of the cerebral circulation that rupture in pregnancy. J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol. 2003 Sep;23(5):484–9.

487. Jermakowicz WJ, Tomycz LD, Ghiassi M, Singer RJ. Use of endovascular embolization to treat a ruptured arteriovenous malformation in a pregnant woman: a case report. J Med Case Reports. 2012;6:113.

488. Salvati A, Ferrari C, Chiumarulo L, Medicamento N, Dicuonzo F, De Blasi R. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations ruptured during pregnancy--a report of two cases. J Neurol Sci. 2011 Sep 15;308(1-2):158–61.

489. Dashti SR, Spalding AC, Yao TL. Multimodality treatment of a ruptured grade IV posterior fossa arteriovenous malformation in a patient pregnant with twins: case report. J Neurointerventional Surg. 2012 Sep;4(5):e21.

490. Wei H-Y, Lien Y-S, Tee Y-T, Shih Y-T, Wang P-H, Chen G-D, et al. Intracerebral hemorrhage with cerebral arteriovenous malformation rupture during pregnancy. Taiwan J Obstet Gynecol. 2008 Dec;47(4):460–2.

491. Le LT, Wendling A. Anesthetic management for cesarean section in a patient with rupture of a cerebellar arteriovenous malformation. J Clin Anesth. 2009 Mar;21(2):143–8.

492. English LA, Mulvey DC. Ruptured arteriovenous malformation and subarachnoid hemorrhage during emergent cesarean delivery: a case report. AANA J. 2004 Dec;72(6):423–6.

493. Sadasivan B, Malik GM, Lee C, Ausman JI. Vascular malformations and pregnancy. Surg Neurol. 1990 May;33(5):305–13.

494. Piotin M, Mounayer C, Spelle L, Moret J. [Cerebral arteriovenous malformations and pregnancy: management of a dilemma]. J Neuroradiol J Neuroradiol. 2004 Dec;31(5):376–8.

495. He S, Mack WJ. Considering radiation exposure during diagnostic and therapeutic procedures for arteriovenous malformations in the setting of pregnancy. World Neurosurg. 2014 Jan;81(1):22–4.

496. Kinsella SM, Whitwam JG, Spencer JA. Reducing aortocaval compression: how much tilt is enough? BMJ. 1992 Sep 5;305(6853):539–40.

497. Coskun D, Mahli A, Yilmaz Z, Cizmeci P. Anesthetic management of caesarean section of a pregnant woman with cerebral arteriovenous malformation: a case report. Cases J. 2008;1(1):327.

498. Uchide K, Terada S, Akasofu K, Higashi S. Cerebral arteriovenous malformations in a pregnancy with twins: case report. Neurosurgery. 1992 Oct;31(4):780–2; discussion 782.

499. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC, Tuhrim S. The ICH Score : A Simple, Reliable Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage Editorial Comment: A Simple, Reliable Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage. Stroke. 2001 Apr 1;32(4):891–7.

500. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. Stroke J Cereb Circ. 1996 Aug;27(8):1304–5.

501. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. Scott Med J. 1957 May;2(5):200–15.

502. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke J Cereb Circ. 1988 May;19(5):604–7.

503. ApSimon HT, Reef H, Phadke RV, Popovic EA. A population-based study of brain arteriovenous malformation: long-term treatment outcomes. Stroke J Cereb Circ. 2002 Dec;33(12):2794–800.

504. Appelboom G, Hwang BY, Bruce SS, Piazza MA, Kellner CP, Meyers PM, et al. Predicting outcome after arteriovenous malformation-associated intracerebral hemorrhage with the original ICH score. World Neurosurg. 2012 Dec;78(6):646–50.

505. Lv X, Liu J, Hu X, Li Y. Patient Age, Hemorrhage Patterns, and Outcomes of Arteriovenous Malformation. World Neurosurg. 2015 May 22;

506. Hartmann A, Mast H, Mohr JP, Koennecke HC, Osipov A, Pile-Spellman J, et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. Stroke J Cereb Circ. 1998 May;29(5):931–4.

507. Hemphill JC, Newman J, Zhao S, Johnston SC. Hospital usage of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage. Stroke J Cereb Circ. 2004 May;35(5):1130–4.

508. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Gonzales NR, Longwell PJ, Smith MA, et al. Early care limitations independently predict mortality after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2007 May 15;68(20):1651–7.

509. Hemphill JC, Farrant M, Neill TA. Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. Neurology. 2009 Oct 6;73(14):1088–94.

510. Clarke JL, Johnston SC, Farrant M, Bernstein R, Tong D, Hemphill JC. External validation of the ICH score. Neurocrit Care. 2004;1(1):53–60.

511. Fernandes H, Gregson BA, Siddique MS, Mendelow AD. Testing the ICH score. Stroke J Cereb Circ. 2002 Jun;33(6):1455–6; author reply 1455–6.

512. Godoy DA, Boccio A. ICH score in a rural village in the Republic of Argentina. Stroke J Cereb Circ. 2003 Sep;34(9):e150–1; author reply e150–1.

513. Godoy DA, Piñero G, Di Napoli M. Predicting mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage: can modification to original score improve the prediction? Stroke J Cereb Circ. 2006 Apr;37(4):1038–44.

514. Abla AA, Nelson J, Rutledge WC, Young WL, Kim H, Lawton MT. The natural history of AVM hemorrhage in the posterior fossa: comparison of hematoma volumes and neurological outcomes in patients with ruptured infra- and supratentorial AVMs. Neurosurg Focus. 2014 Sep;37(3):E6.

515. Taylor B, Appelboom G, Yang A, Bruce E, LoPresti M, Bruce S, et al. Underlying effect of age on outcome differences in arteriovenous malformation-associated intracerebral hemorrhage. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. 2015 Mar;22(3):526–9.

ELABORATION D'UN SCORE RADIO-CLINIQUE PREDICTIF DE L'EVOLUTION NEUROLOGIQUE APRES RUPTURE DE MALFORMATION ARTERIO-VEINEUSE CEREBRALE

Résumé

Contexte et Objectif : Les malformations artério-veineuses cérébrales (MAVc) sont une des principales causes d'hémorragie intracrânienne du sujet jeune. L'objectif de ce travail était d'élaborer un score prédictif de l'évolution neurologique après rupture de MAVc.
Matériels et Méthodes : 135 patients avec 139 ruptures de MAVc ont été inclus. Les facteurs prédictifs d'une évolution neurologique défavorable à long terme (score de Rankin modifié [mRS] $\geq$ 3 plus d'un an après l'admission) ont été identifiés. Un score stratifiant les patients en fonction du risque d'évolution défavorable a été développé et comparé au score ICH (Intracerebral Hemorrhage) pour la prédiction de l'évolution neurologique défavorable à long terme et le delta-mRS (différence entre le mRS de suivi et le mRS avant l'hémorragie). Le score a également été comparé au score ICH pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière.
Résultats : L'analyse multivariée a montré que l'état de conscience (odd ratio [OR] 6,5; intervalle de confiance (IC)95% [3,09-13,7], $p<10^{-3}$), le volume de l'hématome (OR 1,84; IC95% [1,21-2,8], p=0,005) et l'hémorragie intra-ventriculaire (OR 7,46; IC95% [2,66-21], $p<10^{-3}$) étaient des facteurs indépendants associés à une évolution défavorable. Un score simplifié en 12 points (de 0 à 11) dédié à la rupture de MAVc a été élaboré en combinant ces critères. Le score prédisait mieux l'évolution défavorable (p=0,009) que le score ICH. Le score prédisait également mieux le delta mRS et la mortalité intra-hospitalière.
Conclusion : Nous proposons un score à l'admission dédié à la stratification des patients en fonction du risque d'évolution défavorable après rupture de MAVc.

MOTS CLES : Malformations Artério-veineuses ; Hémorragie Intracrânienne ; Pronostic ; Score ; Accidents Vasculaires Cérébraux.

A RADIO-CLINICAL SCALE TO PREDICT LONG-TERM OUTCOME AFTER BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATION RUPTURE

Abstract

Background and Purpose: Brain arteriovenous malformations (BAVMs) are a leading cause of intracranial hemorrhage in young adults. We aimed to design a scale predictive of neurological outcome after BAVM rupture.
Materials and Methods: 135 patients with 139 BAVM rupture events were included. Independent predictors of long-term poor outcome (modified Rankin scale [mRS] $\geq$ 3 more than one year after admission) were identified. A risk stratification scale was developed and compared to the intracerebral hemorrhage (ICH) score to predict poor outcome and delta-mRS (difference between follow-up and baseline pre-hemorrhage mRS). The score was also compared to the ICH score for prediction of in-hospital mortality.
Results: Multivariate logistic regression analysis determined that consciousness level (odd ratio [OR] 6.5, 95% confidence interval (CI) [3.09-13.7], P-value$<10^{-3}$), hematoma volume (OR 1.84, 95%CI [1.21-2.8], P-value=0.005) and intraventricular hemorrhage (OR 7.46, 95%CI [2.66-21], P-value$<10^{-3}$) were independently associated with poor outcome. A 12-scale (0 to 11) simplified score for ruptured BAVM prognostication was constructed combining these criteria. This new score was a stronger predictor of long-term poor outcome (P-value=0.009). The score was also a stronger predictor of delta-mRS and in-hospital mortality.
Conclusion: We propose a new admission score (the Ruptured AVM Prognostic Score [RAPS]) dedicated to stratifying the risk of poor long-term outcome after BAVM rupture.

KEY WORDS: Arteriovenous Malformations; Intracranial Hemorrhage; Prognosis; Score; Stroke.

Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine, 75270 Paris cedex 06