



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Epilepsie et Prescription des Traitements Antiépileptiques dans les  
Tumeurs Cérébrales Primitives en Pédiatrie :  
Facteurs de Risque et Analyse des Pratiques au Centre Hospitalier  
Régional et Universitaire et au Centre Oscar Lambret de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril 2016 à 14h  
Au Pôle Recherche  
**Par Gabriel LEVY**

---

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Louis VALLEE

Assesseurs :

Madame le Professeur Sylvie NGUYEN

Monsieur le Professeur Matthieu VINCHON

Madame le Docteur Delphine PENEL

Monsieur le Docteur Pierre LEBLOND

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Pierre LEBLOND

---

**Avertissement**

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

## Table des matières

<b>Remerciements .....</b>	<b>5</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>8</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>9</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Physiopathologie de l'épilepsie dans les tumeurs cérébrales.....</b>	<b>10</b>
1.1. Présence d'une épilepsie au diagnostic.....	10
1.2. Apparition d'une épilepsie en cours de traitement oncologique.....	11
1.3. Apparition d'une épilepsie à distance du traitement oncologique.....	12
<b>2. Traitement de l'épilepsie chez les patients pédiatriques atteints de tumeur cérébrale.....</b>	<b>12</b>
2.1. Traitement de l'épilepsie.....	12
2.2. Cas du valproate.....	14
2.3. Effet antiépileptique des thérapeutiques anticancéreuses.....	15
<b>3. Objectifs de l'étude .....</b>	<b>15</b>
3.1. Objectif principal .....	15
3.2. Objectifs secondaires .....	15
<b>Matériels et Méthodes.....</b>	<b>16</b>
<b>1. Caractéristiques générales de l'étude.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Critères d'inclusion et de non-inclusion .....</b>	<b>16</b>
<b>3. Recrutement des patients .....</b>	<b>16</b>
3.1. Recueil des données .....	17
3.2. Fiche de recueil standardisée.....	17
<b>4. Définitions utilisées pour l'étude .....</b>	<b>21</b>
4.1. Concernant l'épilepsie .....	21
4.2. Concernant les tumeurs cérébrales .....	23
<b>5. Aspects réglementaires.....</b>	<b>24</b>
<b>6. Analyse statistique.....</b>	<b>24</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>26</b>
<b>1. Caractéristiques générales de la population.....</b>	<b>26</b>
1.1. Antécédents des patients .....	26
1.2. Caractéristiques tumorales .....	27
1.3. Symptomatologie au diagnostic .....	31
1.4. Prise en charge thérapeutique.....	32
1.5. Evolution de la pathologie tumorale et devenir du patient.....	35
<b>2. Patients ayant eu au moins une CE : caractéristiques de la sous-population ..</b>	<b>35</b>
2.1. Antécédents des patients .....	36
2.2. Caractéristiques tumorales .....	36
2.3. Symptomatologie au diagnostic .....	40
2.4. Prise en charge thérapeutique.....	41
2.5. Evolution de la pathologie tumorale et devenir du patient.....	43
<b>3. Episodes de crise épileptique AVANT le diagnostic de TCP.....</b>	<b>45</b>
3.1. Description des crises épileptiques .....	45
3.2. Facteurs de risque de crise épileptique AVANT le diagnostic de TCP.....	47
<b>4. Episodes de crises épileptiques apparues APRÈS le diagnostic de TCP.....</b>	<b>49</b>
4.1. Description des crises épileptiques .....	49
4.2. Facteurs de risque de crise épileptique APRÈS le diagnostic de TCP.....	52
<b>5. Prescriptions des traitements antiépileptiques .....</b>	<b>55</b>

5.1. TAE prescrits en première intention.....	55
5.2. Prescription concomitante d'un TAE et d'une chimiothérapie .....	59
5.3. Motif d'arrêt du TAE.....	64
5.4. Evolution de l'épilepsie sous TAE.....	64
5.5. Modification des prescriptions des TAE sur la période de l'étude .....	65
<b>Discussion .....</b>	<b>66</b>
1. <b>Comparaison de notre cohorte aux séries publiées .....</b>	<b>67</b>
2. <b>Facteurs de risque de crise épileptique avant le diagnostic.....</b>	<b>68</b>
3. <b>Crises épileptiques apparaissant après le diagnostic de TCP .....</b>	<b>69</b>
3.1. Facteurs de risque d'épilepsie après le diagnostic de TCP.....	69
4. <b>Traitement de l'épilepsie .....</b>	<b>71</b>
4.1. Prescription des traitements antiépileptiques chez les patients de l'étude ..	71
4.2. Le cas des gliomes .....	73
4.3. Traitement antiépileptique péri-chirurgical.....	76
4.4. Arrêt du traitement antiépileptique.....	77
4.5. Crises épileptiques, tumeurs cérébrales et radiothérapie .....	77
4.6. Quel futur pour quels traitements antiépileptique dans les TCP de l'enfant ? ...	78
<b>Conclusion.....</b>	<b>80</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>81</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>87</b>
1. <b>ANNEXE 1 : Fiche de recueil .....</b>	<b>87</b>
2. <b>ANNEXE 2 : Classification OMS 2007 et grade des tumeurs cérébrales .....</b>	<b>91</b>
3. <b>ANNEXE 3 : Avis du CCTIRS.....</b>	<b>92</b>
4. <b>ANNEXE 4 : Récépissé de la déclaration CNIL (page 1).....</b>	<b>93</b>
5. <b>Annexe 5 : Caractéristiques de la population : .....</b>	<b>94</b>
6. <b>Annexe 6 : Les voies glutamatergiques promeuvent l'oncogenèse et l'épileptogenèse .....</b>	<b>100</b>

## Liste des abréviations

TCP : tumeur cérébrale primitive  
CE : crise épileptique  
TAE : traitement antiépileptique  
Gy : Gray  
IC95% : intervalle de confiance à 95%  
CYP450 : cytochrome P450  
HDAC : enzymes histone-déacétylases  
MGMT : O<sup>6</sup>-Méthylguanine-DNA-méthyltransférase  
ILAE : International League Against Epilepsy  
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire  
COL : Centre Oscar Lambret  
RCP : réunion de concertation pluri-disciplinaire  
V3 : troisième ventricule  
LCS : liquide cérébro-spinal  
HTIC : hypertension intracrânienne  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
RC : rémission complète  
EEG : électroencéphalogramme  
CEN : Collège (Français) des Enseignants de Neurologie  
EDME : état de mal épileptique  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
DIPG : *diffuse intrinsic pontine glioma* - gliome infiltrant du tronc cérébral  
RC : rémission complète  
ET : écart-type  
HR : Hazard ratio  
NF1 : Neurofibromatose de type I  
*n* : nombre de cas ou d'événements  
% : pourcentage  
min : minimum  
max : maximum  
DNET : *dysembryoplastic neuroepithelial tumor* – tumeur dysembryoplasique neuroépithéliale  
PNET : *primitive neuroectodermal tumor* - tumeur neuroectodermique primitive  
ATRT : *atypical teratoid rhabdoid tumor* - tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique  
HR : *hazard ratio* – rapport des risques instantanés  
V4 : quatrième ventricule  
SIADH : syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH – hormone antidiurétique  
DM : donnée manquante  
□ABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique  
mTOR : *molecular target of Rapamycin*  
récepteur NMDA : récepteur au *N*-méthyl-D-Aspartate  
MAPK : *mitogen-activated protein kinase*

## Résumé

**Contexte :** L'épilepsie est une comorbidité importante des tumeurs cérébrales primitives (TCP) de l'enfant. Elle en accompagne l'évolution dans 30 % des cas. Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant les modalités de prescription des traitements antiépileptiques (TAE) dans les TCP pédiatriques. Certains TAE peuvent pourtant être responsables d'interactions médicamenteuses délétères avec les chimiothérapies. Le lévétiracétam (LEV) ou le valproate (VPA) pourraient avoir, au contraire, des effets antinéoplasiques propres et leur utilisation fait consensus chez l'adulte.

**Méthode :** Cette étude de cohorte, observationnelle et rétrospective, avait pour objectif principal de décrire la population des patients de moins de 18 ans suivis au Centre Hospitalier Régional et Universitaire et au Centre Oscar Lambret de Lille pour une TCP et ayant reçu un TAE au cours de la prise en charge de la TCP. Les enfants inclus avaient été diagnostiqués d'une TCP entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014.

**Résultats :** Parmi 521 patients inclus, 156 (30 %) avaient eu au moins une crise d'épilepsie (CE). Les CE étaient partielles, simples ou complexes dans 58 % des cas et généralisées dans 31 % des cas. Un TAE avait été prescrit chez 111 patients pour un total de 206 prescriptions recueillies. Les TAE les plus prescrits étaient le LEV (25%), le VPA (25%) et la carbamazépine (17%). La part du LEV dans les prescriptions augmentait après 2010 alors que celle du VPA diminuait. Vingt-neuf patients avaient reçu un TAE concomitamment à de la chimiothérapie, sans modification thérapeutique en cas d'utilisation d'un TAE inducteur enzymatique. Il n'était pas relevé d'effet secondaire grave des TAE lors du traitement des TCP.

Une CE avant le diagnostic de TCP était plus fréquente en cas de localisation tumorale sustentorielle ( $p < 0,001$ ) et de lésion de bas grade ( $p < 0,001$ ). Le risque de CE après le diagnostic était plus important en cas de lésion de haut grade (HR : 1,959 (1,239 ; 3,096),  $p = 0,004$ ), de reliquat tumoral post-chirurgical (HR : 3,288 (1,808 ; 5,979),  $p < 0,001$ ), de rechute tumorale (HR : 6,276 (3,658 ; 10,769),  $p < 0,001$ ) ou de TCP métastatique au diagnostic (HR : 2,345 (1,397 ; 3,937),  $p = 0,001$ ).

**Conclusion :** Le LEV ou le VPA seraient les traitements de choix de l'épilepsie en cas de TCP. Ils étaient majoritairement prescrits dans notre série mais inconstamment. Il serait important d'harmoniser les pratiques au niveau régional, voire national.

## **Introduction**

Les tumeurs cérébrales primitives (TCP) représentent environ 25% des tumeurs solides malignes de l'enfant. Ce sont les tumeurs solides les plus fréquentes en population pédiatrique (1). La survie globale des patients atteints de ces tumeurs est en augmentation croissante grâce à l'amélioration des protocoles multidisciplinaires de traitement antitumoral et des soins de support (2). La survie est actuellement de l'ordre de 70%. Ces résultats sont souvent obtenus au prix de séquelles à moyen ou long terme. Le traitement des comorbidités, liées à la maladie elle-même ou aux traitements reçus, doit être pris en compte pour une prise en charge globale des patients.

Parmi ces comorbidités, l'épilepsie peut-être révélatrice du diagnostic de TCP ou peut apparaître au cours de l'évolution de la maladie ou de son traitement (3).

### **1. Physiopathologie de l'épilepsie dans les tumeurs cérébrales**

#### **1.1. Présence d'une épilepsie au diagnostic**

Si une épilepsie débutante de l'enfant ne mène que dans 1 à 3% des cas au diagnostic de TCP (4), l'épilepsie est en revanche présente au diagnostic de TCP dans 13 à 15 % des TCP de l'enfant (5,6).

Mieux décrites chez l'adulte, les crises épileptiques (CE) secondaires à des processus expansifs cérébraux sont dans la grande majorité partielles (7). Chez l'enfant, les CE semblent être partielles dans 85 à 100 % des cas (5,8–12).

L'épilepsie serait plus fréquente en cas de localisation tumorale supra-tentorielle (13). Dans le cas des gliomes de l'adulte, elle serait d'autant plus fréquente que le siège de la tumeur est à proximité de la substance grise (14). Chez l'adulte, les localisations dans les lobes frontaux et temporaux ou dans le système limbique, seraient plus épileptogènes (15).

Selon leur degré de différenciation et de contrôle transcriptionnel (capacité de synthèse protéique), certaines tumeurs d'origine glioneuronale peuvent sécréter des neurotransmetteurs ou exprimer leurs récepteurs en quantité variable ou de façon inappropriée (16). Cette sécrétion de neurotransmetteurs ou d'autres modulateurs pourrait être impliquée dans l'épileptogenèse (17). L'inflammation chronique et la gliose du tissu péri-tumoral seraient également impliquées dans l'abaissement du seuil épileptogène en entraînant un déséquilibre de l'homéostasie cytokinique pro- et anti-inflammatoire (18,19). De plus, des facteurs génétiques de susceptibilité (20,21) entrent probablement en compte, comme en témoigne

l'incidence variable de l'épilepsie entre tumeurs d'histologie, grade ou localisation similaires (18). Ces facteurs de susceptibilité à l'épilepsie, bien que discutés, impliqueraient des éléments de nature génétiques comme par exemple l'existence de polymorphismes de canaux ioniques, mais aussi des mécanismes de régulation épigénétique responsables d'un remodelage de la chromatine et donc d'une modulation transcriptionnelle.

Des anomalies de la barrière hémato-encéphalique induites par la proximité tumorale ont aussi été suggérées responsables d'une activité épileptogène (22). La variation du taux d'expression de certaines connexines dans les jonctions Gap (Gap-junction) au contact des tumeurs gliales pourrait faire varier leur caractère épileptogène (23). Ce phénomène semble s'apparenter à d'autres modifications morphologiques notées dans le tissu péri-tumoral (changements dans la répartition, la forme, le nombre ou la taille des vésicules synaptiques, ou dans le taux de synapses excitatrices et inhibitrices) (24).

Enfin, la relative hypoxie intratumorale liée à la croissance tumorale et à une néoangiogenèse imparfaite, tout comme la relative hypoxie du tissu péri-tumoral pouvant être liée à des phénomènes de compressions ou à un œdème inflammatoire, entraînent une acidification du milieu qui peut être épileptogène (25).

### 1.2. Apparition d'une épilepsie en cours de traitement oncologique

Secondairement, l'apparition d'une épilepsie au cours de la maladie semble liée à deux causes principales : l'évolution tumorale et l'impact des traitements (13).

Devant toute crise épileptique chez un patient suivi pour TCP se pose la question d'une éventuelle rechute ou, en cas de résidu tumoral déjà présent, d'une évolution tumorale. Il ne faut pas négliger pour autant d'autres causes telles que des troubles métaboliques, un déséquilibre électrolytique, ou une cause infectieuse (4).

D'autres causes liées au traitement peuvent également favoriser des CE chez les patients atteints de TCP. La neurotoxicité de l'irradiation cérébrale ou de certaines chimiothérapies peut en être la cause, tout comme d'autres traitements prescrits au patients en cancérologie (antibiotiques...) (7,26). Par ailleurs, il convient parfois d'éliminer un accident vasculaire cérébral, qu'il soit ischémique ou hémorragique. La radiothérapie peut en effet être responsable de lésions vasculaires (comme les cavernomes ou le syndrome de Moya-Moya) (27–29) et l'état tumoral entraîner une hypercoagulabilité (4).



Enfin, chez les patients d'oncologie pédiatrique, souvent traités par de nombreux médicaments, les concentrations plasmatiques des traitements peuvent être modifiées secondairement à des interactions médicamenteuses ou à une mauvaise compliance. Chez un patient déjà traité pour une épilepsie et devant une recrudescence de crises, il s'agira de contrôler les concentrations plasmatiques des traitements antiépileptiques (TAE).

### 1.3. Apparition d'une épilepsie à distance du traitement oncologique

Chez les patients survivants d'une TCP pédiatrique, les effets tardifs de la tumeur ou des traitements sont généralement définis comme apparaissant plus de cinq ans après le diagnostic (4). Les pathologies neurologiques secondaires sont fréquentes dans cette population, et leur fréquence augmente bien au-delà de cinq ans après le diagnostic, en particulier concernant le risque d'apparition d'une épilepsie (30,31). Dans une étude rétrospective nord-américaine (Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)) menée auprès de 1877 survivants d'une TCP pédiatrique à cinq ans, 33 % des patients qui n'avaient initialement pas eu de crise épileptique, avaient eu un premier épisode au-delà de la cinquième année (30). Dans cette même cohorte, une dose d'irradiation cérébrale supérieure ou égale à 30 Gy (Gray) sur un quelconque segment du cortex cérébral était statistiquement corrélée à un doublement du risque de développer une épilepsie tardive (risque relatif de 2,7 avec intervalle de confiance à 95% (IC95%) : [1,3 ; 5,7]). L'apparition d'une épilepsie était également liée à un plus jeune âge au diagnostic (32).

## 2. Traitement de l'épilepsie chez les patients pédiatriques atteints de tumeur cérébrale

### 2.1. Traitement de l'épilepsie

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations précises et spécifiques quant aux modalités de prescription d'un traitement de l'épilepsie liée aux TCP pédiatriques. De nombreux facteurs sont à considérer avant la mise en place d'un traitement antiépileptique dans ce contexte.

Dans les études pédiatriques, les patients atteints d'une TCP sont généralement considérés comme épileptiques dès la première CE sans facteur déclenchant retrouvé en raison du risque majoré de récurrence. Ce diagnostic sera d'autant renforcé, qu'il existe des anomalies intercritiques à l'EEG (électroencéphalogramme) (4). Par conséquent et bien que ce ne soit

pas indiqué chez les patients ne présentant pas de tumeur cérébrale, un traitement antiépileptique (TAE) pourra être indiqué dès la première CE chez un enfant atteint de TCP, et ce en raison du risque majoré de récurrence (33).

Pourtant, peu de données sont disponibles sur les conditions du diagnostic d'épilepsie chez les enfants atteints de TCP.

A l'opposé, un TAE prophylactique, n'est généralement pas recommandé (34). En effet, des effets secondaires des TAE sont décrits chez 20 à 40 % des patients d'oncologie pédiatrique (34). Les TAE ont pour effets secondaires connus un risque de myélosuppression, de réaction cutanéomuqueuse ou d'altérations cognitives. Ce risque est d'autant plus élevé que les TAE sont prescrits conjointement à de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. Il est notamment décrit une augmentation du risque de syndrome de Stevens-Johnson en cas de radiothérapie concomitante à un traitement par oxcarbazépine (35,36).

De nombreux TAE sont inducteurs des cytochromes P450 (CYP450) hépatiques et sont par conséquent susceptibles d'interagir avec le métabolisme des chimiothérapies ou des corticoïdes (34,35). Ces interactions peuvent mener soit à une toxicité accrue des traitements soit à un mauvais contrôle de la tumeur ou de l'épilepsie. Les TAE inducteurs du CYP450 peuvent ainsi réduire l'efficacité de chimiothérapies de différentes classes : antimétabolites (taxanes, vinca-alcaloïdes), antimétabolites (méthotrexate), inhibiteurs de topoisomérase I et II (topotécan, irinotécan, étoposide) ou corticoïdes. Les mêmes effets ont été observés avec certains inhibiteurs des tyrosines kinases, comme l'imatinib (37) ou le sorafénib (38), dont les concentrations thérapeutiques semblent diminuées par la prise concomitante de TAE. Il n'est en revanche pas décrit d'interactions avec des thérapies antiangiogéniques telles le bévacizumab.

Les TAE inducteurs des CYP450 sont principalement des TAE de première génération (carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne) (39). Ce sont des médicaments de spectre d'action large utilisés de longue date. Parmi les TAE de deuxième génération introduits sur le marché nord-américain depuis 1993 (felbamate, gabapentine, lamotrigine, topiramate, prégabaline, oxcarbazépine ou lévétiracétam) (40), le lévétiracétam, la gabapentine ou le lacosamide ne semblent pas partager les mêmes voies métaboliques (34). Ils sont donc dorénavant favorisés par les neuro-oncologues d'adultes (41). Basée sur les études chez

l'adulte et malgré le manque d'études pédiatriques spécifiques sur le sujet, la même prise en charge était préconisée en 2012 par *Wells et al.* pour les enfants atteints de TCP (4).

Pour valider ces pratiques, une étude publiée en 2009 avait montré que les enfants souffrant d'une épilepsie secondaire à une TCP et traités par un TAE de première génération avaient plus d'effets secondaires et une efficacité moindre du TAE que ceux traités par un TAE de seconde génération.(42) Il en résultait que les patients traités par un TAE de première génération voyaient leur traitement changer plus fréquemment, souvent au profit d'un TAE de seconde génération.(42)

## 2.2. Cas du valproate

Contrairement aux TAE de première génération préalablement cités, le valproate agit comme un inhibiteur à large spectre des CYP450. Il peut être responsable d'une augmentation de la toxicité hématologique d'agents cytotoxiques tels que le cisplatine, l'étoposide ou la fotémustine (43).

Parallèlement, le valproate aurait des propriétés antitumorales, via une inhibition des enzymes histone-déacétylases (HDAC). Les HDAC sont impliquées dans la régulation épigénétique de l'expression génique. Elles jouent de ce fait un rôle important dans la croissance et la prolifération cellulaire et donc sur les mécanismes responsables de la tumorigenèse. Les inhibiteurs des HDAC tels que le valproate ou le vorinostat, induisent dans certaines conditions un arrêt du cycle cellulaire, une différenciation cellulaire et/ou l'apoptose des cellules tumorales (44).

Des études *in vitro* et des modèles *in vivo* ont aussi montré que le valproate aurait une action radio-sensibilisante dans les glioblastomes. Celle-ci passerait par une inhibition du gène de l'enzyme de réparation de l'ADN, O<sup>6</sup>-Méthylguanine-DNA-méthyltransférase (MGMT). Le valproate modifierait le statut de méthylation du promoteur du gène, entraînant sa répression (45,46).

De ce fait, *Vecht et al.* recommandaient en 2003 le valproate en première ligne dans le traitement de l'épilepsie associée aux TCP chez l'adulte, réservant la gabapentine ou le lévétiracétam seuls ou en association avec le valproate en cas d'épilepsie non contrôlée par la monothérapie (35). Dans les suites de la parution d'un consensus de l'International League Against Epilepsy (ILAE) (47), ces mêmes auteurs recommandaient en 2016 le valproate ou le lévétiracétam en première intention, avec en cas d'inefficacité une association des deux antiépileptiques (48).

### 2.3. Effet antiépileptique des thérapeutiques anticancéreuses

Sherman *et al.* ont publié en 2011 une étude rétrospective dans laquelle des patients adultes atteints de gliomes de bas grade et recevant un traitement par témozolomide voyaient leur épilepsie mieux contrôlée que les patients sans témozolomide. Cet effet était indépendant du contrôle tumoral ou de l'adaptation des TAE (49). Bien qu'aucune vérification expérimentale n'ait confirmé leurs résultats, les auteurs postulaient que l'amélioration du contrôle de l'épilepsie pouvait être secondaire à des changements biologiques dans les tissus tumoral et para-tumoral.

## 3. Objectifs de l'étude

Dans ce contexte d'absence de recommandations établies, le but de cette étude était d'évaluer les pratiques de prescription des TAE reçus par les enfants diagnostiqués d'une TCP au Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) et au Centre Oscar Lambret (COL) de Lille entre janvier 2000 et décembre 2014.

### 3.1. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était de décrire la population des patients ayant reçu un TAE au cours de la prise en charge d'une TCP.

### 3.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude étaient :

- La description des critères diagnostiques d'épilepsie chez les patients atteints de TCP,
- La description des critères diagnostiques considérés comme décisionnels pour la prescription initiale d'un TAE,
- La description des modalités pratiques de la prescription initiale d'un TAE, le type de molécule choisie,
- L'étude de l'éventuelle prescription concomitante de TAE et de chimiothérapie,
- L'analyse des facteurs de risque associés à l'apparition d'une épilepsie chez les patients atteints de TCP.

## **Matériels et Méthodes**

### **1. Caractéristiques générales de l'étude**

Il s'agissait d'une étude de cohorte, observationnelle, rétrospective, bicentrique entre le CHRU de Lille et le COL, centre régional de lutte contre le cancer de la région Nord-Pas-de-Calais. La période d'inclusion s'étendait sur 15 ans, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014.

### **2. Critères d'inclusion et de non-inclusion**

L'étude portait sur les patients atteints de TCP dont le diagnostic avait été porté sur la période de l'étude. Les patients inclus dans l'étude étaient ceux adressés en neurochirurgie au CHRU pour la découverte d'une TCP. Il s'agissait en effet de la première étape dans le parcours de soins des patients atteints d'une TCP dans la région Nord-Pas-de-Calais, et ce, que la prise en charge ultérieure soit chirurgicale ou non. Les patients éligibles étaient ceux dont le suivi tumoral était réalisé au CHRU de Lille et/ou au COL, âgés de moins de 18 ans au diagnostic de TCP.

Les critères d'exclusion étaient :

- Les patients adressés en neurochirurgie au CHRU pour prise en charge chirurgicale de leur TCP mais non suivis par la suite au CHRU de Lille et/ou au COL.  
Il s'agissait principalement de patients adressés ponctuellement par les Centres Hospitaliers Universitaires de Reims et d'Amiens.
- Les patients adressés pour prise en charge en neurochirurgie au CHRU d'une tumeur cérébrale non primitive (métastase d'autre tumeur),
- Une histologie tumorale non dérivée du système nerveux central.

### **3. Recrutement des patients**

La liste exhaustive des patients hospitalisés en neurochirurgie au CHRU de Lille pour diagnostic de TCP sur la période de recueil avait été fournie par le Pr VINCHON, neurochirurgien et chef du service de neurochirurgie pédiatrique du CHRU de Lille.

Cette base de données Excel<sup>®</sup> incluait les noms et prénoms des patients, leur date de naissance et la date d'hospitalisation. Les patients de cette liste qui ne correspondaient pas aux critères d'inclusion ou d'exclusion de l'étude étaient exclus.

### 3.1. Recueil des données

Les données étaient recueillies sur une fiche de recueil standardisée, anonymisée, établie pour l'étude (ANNEXE 1). Il était affecté à chaque patient un numéro d'anonymisation selon l'ordre d'inclusion. La liste de correspondance entre l'anonymisation et les coordonnées des patients était conservée dans un bureau fermé du COL, accessible uniquement aux promoteurs de l'étude.

Les données étaient recueillies à partir des bases médicales informatiques du CHRU de Lille (logiciel SILLAGE<sup>®</sup>) et du COL (logiciels DxCARE<sup>®</sup> et Chimio<sup>®</sup>). Tous les comptes rendus d'hospitalisation et de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de neuro-oncologie pédiatrique, courriers informatisés et résultats d'examens complémentaires disponibles (imagerie) dans les bases informatiques étaient analysés.

Une fois recueillies, les données étaient saisies pour l'étude statistique dans un tableur Excel<sup>®</sup> de façon anonymisée en utilisant le numéro attribué à chaque patient. Le fichier Excel<sup>®</sup> était enregistré sur un ordinateur du COL accessible uniquement aux promoteurs de l'étude.

### 3.2. Fiche de recueil standardisée

La fiche de recueil comportait des variables anamnestiques du patient permettant de décrire ses antécédents, la maladie tumorale, son traitement et son évolution. Concernant une éventuelle épilepsie, les variables recueillies concernaient sa description clinique et paraclinique, les examens complémentaires effectués, les traitements mis en œuvre et l'évolution de l'épilepsie sous traitement.

Les données collectées comprenaient :

- Données anamnestiques et démographiques du patient : numéro d'inclusion affecté au patient, sexe et âge du patient (en années), antécédents médico-chirurgicaux personnels et familiaux notables (notamment maladie neurologique),
  
- Données cliniques correspondant à la TCP et sa caractérisation :
  - Date du diagnostic de TCP,
  - **Histologie** de la TCP,
  - **Localisation** de la TCP : définie par les examens d'imagerie et/ou les comptes rendus opératoires. Elle était classée selon quatre groupes : localisation sous-tentorielle, du tronc ou cérébelleuse, localisation hémisphérique corticale,

- localisation hémisphérique non-corticale (ventriculaire), localisation sur la ligne médiane (troisième ventricule (V3) et structures adjacentes, selle turcique, chiasma optique) (50),
- Présence d'une hydrocéphalie au diagnostic ou d'un effet de masse tumoral (décrits sur les examens d'imagerie),
  - Présence de **métastases** au diagnostic et leur localisation selon les quatre groupes définis précédemment, auxquels s'ajoutait le caractère éventuellement diffus de la maladie (métastases multiples sus- et sous-tentorielles, méningite carcinomateuse, envahissement du liquide cérébro-spinal (LCS)),
  - Date du premier symptôme ayant permis de mener au diagnostic de TCP,
  - Périmètre crânien au diagnostic,
  - **Symptômes présents au diagnostic** de TCP : diagnostic fortuit, syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC), vomissements, céphalées, torticolis, signes neurologiques focaux, anomalies ophtalmologiques, altération de la conscience (sommolence, coma, confusion), modification du comportement, altération cognitive, retard des acquisitions (intellectuelles ou motrices), anomalie métabolique ou endocrinienne, altération de l'état général, ou autre signe clinique. Les anomalies métaboliques pouvaient correspondre à un syndrome polyuropolydypsiq, une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou un syndrome de Russel. L'atteinte endocrinienne pouvait résulter en une anomalie de la croissance staturale ou pondérale. Une telle atteinte était donc codée dans ce groupe.
- Données concernant le traitement de la TCP :
    - Traitement corticoïde, le cas échéant avec date de début, de fin et dose du traitement,
    - **Prise en charge tumorale chirurgicale** : délai entre diagnostic de TCP et prise en charge chirurgicale, type d'intervention initiale (exérèse ou biopsie tumorale), voie d'abord chirurgicale, présence ou non d'un reliquat tumoral post-chirurgical. La présence d'un **reliquat tumoral** macroscopique était établie d'après les données per-opératoires, les données de la première imagerie par résonance magnétique (IRM) post-opératoire et de la première IRM de suivi, les données des RCP neuro-oncologiques post-opératoires.

Etaient aussi relevées les éventuelle(s) reprise(s) chirurgicale(s), leur cause, le délai entre la reprise chirurgicale et la prise en charge chirurgicale initiale.

- **Mise en place ou non d'une dérivation du LCS** par ventriculo-cysternostomie (ou septostomie) ou par pose d'une valve mécanique de dérivation,
- **Traitement par chimiothérapie** : nombre de lignes de traitement par chimiothérapie, date de début et fin des différentes lignes de chimiothérapie, classes des traitements de chimiothérapie (antimétabolite, alkylant, sel de platine, inhibiteur de topoisomérase, poison du fuseau, antiangiogénique, thérapie ciblée). Les doses reçues de chaque chimiothérapie avaient été recueillies mais n'étaient pas conservées pour l'étude.
- **Radiothérapie** conformationnelle, localisation de l'irradiation thérapeutique (focale sur le lit tumoral ou cérébro-spinal), dose reçue (en Gray) par les différentes structures, délai entre diagnostic et prise en charge par radiothérapie. La dosimétrie en Gray était celle établie par les radiothérapeutes en charge du patient. Elle était calculée selon les critères en valeur au moment de la prise en charge.
- Radiothérapie complémentaire (endocavitaire ou gamma-knife).
- 
- Données concernant l'évolution et le devenir du patient :
  - **Evolution de la pathologie tumorale** au moment de la dernière date de suivi à partir des derniers examens d'imagerie.
  - **Existence ou non d'une rechute tumorale** : nombre de rechutes, délai entre diagnostic initial de TCP et la ou les rechutes, localisation de la rechute (locale ou à distance de la localisation initiale). Les progressions tumorales sous traitement n'étaient pas considérées comme des rechutes.
  - **Devenir du patient** à la fin du suivi ou de la période de l'étude : patient vivant en rémission complète (RC), vivant avec reliquat ou décédé.
  - **Durée de suivi**. La fin du suivi pouvait correspondre :
    - au décès du patient,
    - à une décision d'arrêt du suivi (par exemple à dix ans de la RC),
    - à une perte de vue du patient.
    - à la dernière donnée de suivi à l'arrêt du recueil le 31/12/2015.



La dernière donnée de suivi était soit la date de dernière consultation (d'un oncologue pédiatre ou d'un neurochirurgien), soit la date de dernière imagerie de suivi, soit la date de dernière RCP.

En cas de décès, il était spécifié si celui-ci était d'origine tumorale ou autre.

- Données permettant l'analyse de l'épilepsie :
  - Présence d'une **épilepsie au diagnostic** de la tumeur cérébrale, définie comme la présence d'une ou plusieurs CE précédant le diagnostic de TCP (3). Le délai entre la première CE et le diagnostic de TCP était calculé. La présence d'un traitement antiépileptique au diagnostic de TCP était notifiée.
  - Présence d'une **épilepsie secondaire**, définie comme la présence d'une ou plusieurs CE une fois porté le diagnostic de TCP (50). Le délai entre la première CE et le diagnostic de TCP était calculé.
  - Réalisation ou non d'un électroencéphalogramme (EEG), avec son délai par rapport à la CE et la présence ou non de signe d'épilepsie à l'examen,
  - Type de CE, classé selon la classification du CEN (Collège Français des Enseignants de Neurologie) et de l'International League Against Epilepsy (ILAE) (51), et symptomatologie clinique,
  - Fréquence des crises (si récidivantes) : (pluri)quotidienne, (pluri)hebdomadaire, (pluri)mensuelle, crise récidivante unique ou moins fréquente que mensuelle, indéterminée en cas de données rapportées insuffisantes.

En cas de persistance de CE au-delà du diagnostic (chez un patient ayant présenté des CE avant le diagnostic de la TCP), la survenue de nouvelles CE n'était pas notée comme un événement nouveau si la symptomatologie des crises ne se modifiait pas (50).
  - Facteur déclenchant de la crise. Les facteurs déclenchant les crises ayant suivi le diagnostic de TCP étaient classés en cause chirurgicale, cause tumorale, cause métabolique, effet secondaire des traitements (autres que chirurgical), autre cause définie.
  - S'il était porté un diagnostic d'épilepsie, il était noté le médecin ayant porté le diagnostic parmi neurochirurgien, neurologue (d'adulte), neuropédiatre, oncopédiatre, pédiatre, urgentiste ou réanimateur, autre).

- Données de description du traitement antiépileptique (TAE) :
  - Nom de la (ou des) molécule(s) prescrites (en dénomination commune internationale),
  - Date de début et fin du ou des différents TAE, délai entre initiation du TAE et diagnostic de TCP,
  - Type de médecin ayant prescrit le TAE,
  - Prescription peropératoire d'un TAE,
  - Motif de prescription du TAE (curatif, préventif, échec du traitement précédent, ou indéterminé) ainsi que le motif d'arrêt éventuel du TAE (inefficacité, effets secondaires, arrêt des CE, arrêt des CE secondairement à la prise en charge neurochirurgicale).

Les traitements utilisés pour le traitement aigu des CE ou des états de mal épileptiques n'étaient pas recueillis.

#### **4. Définitions utilisées pour l'étude**

Sauf mention contraire, les définitions sur l'épilepsie étaient celles du CEN (52).

##### 4.1. Concernant l'épilepsie

###### 4.1.1. *Crise d'épilepsie et épilepsie*

CRISE EPILEPTIQUE : « manifestation de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe de neurones corticaux et de son éventuelle propagation, qui se caractérise par une modification rapide de l'état de conscience et/ou des phénomènes moteurs et/ou sensitifs, sensoriels, psychiques, végétatifs, et/ou une altération de la réponse de l'individu à son environnement. »

EPILEPSIE : « maladie neurologique chronique (marquée) par la survenue sans facteur déclenchant d'une CE associée à la persistance d'un facteur de récurrence, (...) la répétition spontanée ou non de CE ».

###### 4.1.2. *Crise généralisée et crise partielle*

Crise GENERALISEE : « décharge d'emblée généralisée à l'ensemble du cortex. La crise ne comporte aucun signe critique, post- ou intercritique pouvant la rattacher à une zone corticale précise. Les signes moteurs sont d'emblée bilatéraux et symétriques. Ils peuvent être

toniques, cloniques, tonico-cloniques, atoniques ou myocloniques. La crise s'accompagne d'une perte de connaissance. »

Crise PARTIELLE : la décharge intéresse initialement un secteur cortical limité avant de s'étendre, ou non, à d'autres réseaux neuronaux. La crise partielle peut être simple ou complexe. « La crise partielle simple peut être associée à des signes soit moteurs, soit sensitifs ou sensoriels, soit végétatifs. La crise partielle complexe associe une rupture de contact et/ou une amnésie à une modification du comportement moteur. »

#### 4.1.3. *Etat de mal épileptique*

ETAT DE MAL EPILEPTIQUE (EDME) (*status epilepticus*) : l'EDME était défini selon les critères de l'ILAE comme « un épisode unique de crise épileptique durant plus de 30 minutes ou une série de crises épileptiques sur une période de 30 minutes avec persistance pendant la phase intercritique d'une altération de la conscience (et/ou de signes neurologiques traduisant un épuisement neuronal des aires corticales spécifiques impliquées dans les décharges électriques) » (53). Des définitions variables existent cependant. Le CEN en réduit par exemple la durée à 20 minutes. Dans une revue récente, Freilich *et al.* désignaient comme un EDME menaçant (ou imminent) une crise de plus de cinq à 10 minutes chez l'enfant et comme EDME établi une crise de plus de 30 minutes (54). La définition de l'ILAE était maintenue pour l'étude car elle correspondait aux pratiques cliniques en vigueur lors du traitement des patients.

#### 4.1.4. *Epilepsie pharmaco-résistante*

EPILEPSIE PHARMACO-RESISTANTE : la définition retenue était celle donnée dans la Conférence de Consensus sur les épilepsies partielles pharmaco-résistantes de mars 2004 de la Haute Autorité de Santé (Anaes) (55). Une épilepsie était dite pharmaco-résistante après l'utilisation en monothérapie séquentielle d'au moins deux TAE majeurs de profils pharmacologiques différents et d'au moins une association de deux TAE pendant une durée suffisante pour en apprécier l'efficacité.

## 4.2. Concernant les tumeurs cérébrales

### 4.2.1. *Classification tumorale*

Les tumeurs cérébrales étaient classées selon la classification internationale des tumeurs cérébrales de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2007 (ANNEXE 2) (56). Cette classification distingue les tumeurs d'origine neuroépithéliale, les tumeurs développées aux dépens des nerfs crâniens, les tumeurs des méninges, les tumeurs germinales, les tumeurs de la région sellaire et les lymphomes primitifs du système nerveux central (57).

Les DIPG (*diffuse intrinsic pontine glioma* - gliome infiltrant du tronc cérébral) non considérés comme une catégorie différenciée dans la classification de l'OMS étaient individualisés dans cette classification. Ce sont des tumeurs gliales diffuses du tronc cérébral concernant spécifiquement la protubérance. Bien qu'elles correspondent sur le plan histologique à des tumeurs d'origine astrocytaire (astrocytomes diffus, astrocytomes anaplasiques, glioblastomes), elles constituent un type tumoral particulier en pédiatrie de par leur localisation et leur profil moléculaire spécifique (58). Généralement de grade OMS III ou IV, elles peuvent occasionnellement être de grade II. Leur localisation les rendant le plus souvent inopérable, elle restent considérées toujours de haut grade et de mauvais pronostic.(58)

De même, les xanthoastrocytomes pléomorphes (59,60) et les gliomes des voies optiques étaient individualisés, en raison de leur profil histopathologique et moléculaire particuliers, ou de leur localisation spécifique.

### 4.2.2. *Grade OMS de classification tumorale*

GRADE OMS DE CLASSIFICATION TUMORALE : le *grading* de la tumeur, codé de I à IV, est une échelle de malignité indiquant le comportement biologique des entités tumorales de même grade (57,60).

TUMEURS DE HAUT ET BAS GRADE : les tumeurs à évolution lente ou tumeurs de bas grade, regroupent les tumeurs de grade OMS I et II. Les tumeurs de grade I sont circonscrites tandis que les tumeurs de grade II sont de limites imprécises ou d'extension diffuse. Les tumeurs de haut grade sont le plus souvent caractérisées par une croissance rapide, soit dans une grande partie ou dans l'ensemble de la masse tumorale, soit au sein de foyers d'anaplasie apparaissant dans une tumeur de bas grade (tumeur de grade OMS III et IV). L'apparition de foyers d'anaplasie dans une tumeur de grade OMS I ou II lui confère le grade III.

#### 4.2.3. *Evolution et rechute tumorale*

EVOLUTION TUMORALE : elle était définie soit comme une rémission complète (RC), soit comme une réponse partielle ou stabilisation tumorale, soit comme une progression tumorale. Une catégorie supplémentaire était ajoutée en cas de surveillance tumorale simple, sans traitement oncologique spécifique effectué.

RECHUTE TUMORALE : Une tumeur était considérée en rechute quand réapparaissait une maladie tumorale après que le patient ait été déclaré, lors d'une RCP de neuro-oncologie pédiatrique, en RC ou en maladie stable durable (cas des gliomes de bas grade).

### **5. Aspects réglementaires**

Un accord du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) était obtenu pour la réalisation de l'étude sous le numéro de dossier 16-085 (ANNEXE 3).

La recherche était conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Cette étude n'impliquait pas de modification de la prise en charge habituelle des patients. Les données relatives aux personnes provenaient des dossiers médicaux. Il s'agissait de données strictement nécessaires et pertinentes au regard des finalités de l'étude. La charte des établissements (COL et CHRU de Lille) stipulait aux patients et parents la possibilité d'utiliser les données cliniques à des fins de recherche dans le cadre du soin courant.

Une déclaration simplifiée auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), selon une méthodologie de référence, était effectuée compte tenu de la constitution d'un fichier informatisé contenant des informations personnelles et conformément aux dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. La déclaration était enregistrée sous le numéro vDF1767836r (ANNEXE 4).

### **6. Analyse statistique**

Une analyse descriptive des données était réalisée. Les paramètres qualitatifs étaient décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques (ou quantitatifs) étaient décrits en termes de médiane et d'étendue [minimum ; maximum], de moyenne et

d'écart-type (ET). La normalité des paramètres numériques avait été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'incidence cumulée de la survenue de CE était estimée en utilisant un modèle à risques compétitifs et en considérant le décès comme événement compétitif. L'incidence cumulée de la survenue de CE était estimée en utilisant l'approche de Kalbfleisch et Prentice. Le modèle de régression de Fine-Gray était utilisé pour tester l'influence de chaque paramètre. L'effet de la rechute et de la chirurgie étaient analysés en incluant dans les modèles de Fine-Gray une variable dépendante du temps. Le rapport des risques instantanés (*hazard ratio*, HR) et leurs intervalles de confiance à 95% étaient calculés à partir des modèles de Fine-Gray pour décrire la taille des associations.

Les comparaisons de patients avec et sans CE au diagnostic de TCP étaient réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux pour les paramètres qualitatifs nominaux, à l'aide d'un test de Cochran-Armitage pour les paramètres qualitatifs ordinaux et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus.

Le niveau de significativité était fixé à cinq pourcents. Les analyses statistiques étaient effectuées à l'aide des logiciels SAS (SAS® Institute version 9.4) et Excel® (Microsoft® Excel® for Mac 2011 version 15.5.8).

## Résultats

### 1. Caractéristiques générales de la population

Un total de 736 patients était adressé en neurochirurgie au CHRU de Lille sur la période définie pour le recueil. Parmi eux, 48 n'étaient pas inclus car suivis dans un autre centre que ceux définis pour l'étude. Quarante-neuf patients avaient été adressés pour une pathologie tumorale non située dans le système nerveux central (comme la base du crâne) et 94 étaient exclus car la lésion présentée n'était pas une TCP (par exemple, histiocytose ou métastase d'autre tumeur solide). Vingt-quatre patients aux antécédents de sclérose tubéreuse de Bourneville étaient exclus en raison de la particularité épileptogène intrinsèque de leur maladie.

Au total 521 patients étaient inclus, pour un total de 522 épisodes tumoraux (cas d'un méningiome radio-induit).

Les résultats sont exprimés dans le Tableau I et détaillés en ANNEXE 5.

La cohorte de patients comprenait 243 filles (46,6 %) et 279 garçons (53,4 %), soit un sex ratio fille/garçon de 0,87. L'âge médian au diagnostic était de 7,61 ans [0,00 ; 17,87].

#### 1.1. Antécédents des patients

Dans l'ensemble de la population, 68 patients (13,0 %) avaient des antécédents personnels neurologiques et 33 (6,3 %) des antécédents familiaux neurologiques.

Les antécédents personnels neurologiques étaient variés :

- neurofibromatose de type I (NF1) chez 20 patients soit 29,4 % des patients avec antécédent neurologique ou 3,8 % des patients inclus,
- retard des acquisitions ou troubles du développement chez 17 patients, (respectivement 25,0 % et 3,3 %),
- crise convulsive fébrile chez trois patients (respectivement 4,4 % et 0,6 %), dont pour un, un antécédent de crise fébrile complexe,
- épilepsie chez deux patients (respectivement 2,9 % et 0,4 %). Il s'agissait dans un premier cas d'un patient ayant été diagnostiqué d'une épilepsie temporale cinq ans avant le diagnostic de TCP (gangliogliome temporal droit). La tumeur était diagnostiquée suite à une recrudescence de crise de symptomatologie différente de celle connue chez le patient. Le second patient avait eu une épilepsie non étiquetée

traitée par valproate sept ans avant le diagnostic d'un médulloblastome de fosse postérieure. Le TAE avait été arrêté sans reprise de la symptomatologie.

Les autres antécédents neurologiques étaient variés, tels que migraines ou infirmité motrice cérébrale.

Parmi les antécédents neurologiques familiaux, il s'agissait :

- d'un antécédent d'épilepsie au premier ou second degré dans six cas (respectivement 18,2 % et 1,2 %),
- d'un antécédent de NF1 dans six cas (respectivement 18,2 % et 1,2 %),
- d'antécédents de TCP chez les apparentés au premier ou au second degré dans dix cas (respectivement 30,3 % et 1,9 %), dont trois cas dans l'enfance.

## 1.2. Caractéristiques tumorales

### 1.2.1. Histologie tumorale

Dans la classification de l'OMS, un des groupes de TCP les plus nombreuses et variées dans leur histologie est le groupe des tumeurs neuroépithéliales. Il contient notamment les tumeurs astrocytaires, les tumeurs oligodendrogiales, les gliomes mixtes ou les tumeurs épendymaires.

Parmi les tumeurs astrocytaires, les patients étaient atteints :

- d'un astrocytome de bas grade, astrocytome pilocytique (grade I) ou astrocytome diffus (grade II), dans 154 cas (29,5 %). Il s'agissait des TCP les plus fréquentes.
- d'une tumeur astrocytaire de haut grade, astrocytome anaplasique (grade III) ou glioblastome (grade IV) dans 23 cas (4,4 %),
- d'un xanthoastrocytome pléomorphe dans six cas (1,1 %),
- d'une DIPG dans 18 cas (3,4 %).

Les tumeurs oligodendrogiales, oligodendrogliomes de grade II et III étaient regroupées. Elles étaient présentes chez 15 patients (2,9 %).

Les autres histologies tumorales étaient détaillées dans le tableau I et l'ANNEXE 5.



**Tableau I** : Description de la population des patients atteints d'une tumeur cérébrale primitive diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU et au COL de Lille

		Ensemble de la cohorte	
		<i>n</i>	%
Population	Total	522	
	Fille	243	46,6
	Âge médian au diagnostic [min ; max]	7,61 ans [0,00 ; 17,87]	
	Antécédent personnel neurologique	68	13,1
	Antécédent familial neurologique	33	6,3
Caractéristiques tumorales			
	Astrocytome grade 1/2	154	29,5
	Xanthoastrocytome pléomorphe	6	1,1
	Gliome des voies optiques	27	5,2
	Gliome/ tumeur astrocytaire de haut grade (grade III/IV)	23	4,4
	DIPG	18	3,4
	Oligodendrogliome	15	2,9
	Gliomes mixtes	25	4,8
	Gangliogliome, gangliocytome	42	8,0
	DNET	16	3,1
	Ependymome	38	7,3
	Papillome / carcinome du plexus choroïde	18	3,4
	Médulloblastome	58	11,1
	PNET	7	1,3
	ATRT	13	2,5
	Méningiome	7	1,3
	Craniopharyngiome	22	4,2
	Tumeurs des cellules germinales	22	4,2
	Pas d'anatomopathologie disponible	11	2,1
	<b>TCP de haut grade</b>	183	35,1
	<b>TCP de bas grade</b>	338	64,9
	<b>Lésion sus-tentorielle</b>	242	46,4
	<b>Lésion métastatique</b>	66	12,7
	<b>Hydrocéphalie</b>	249	47,7
	<b>Effet de masse</b>	210	40,2
Symptomatologie au diagnostic			
	<b>CE au diagnostic</b>	79	15,2

CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; DNET : *dysembryoplastic neuro-epithelial tumor* - tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique; DIPG : *diffuse intrinsic pontine glioma* - gliome infiltrant du tronc cérébral ; PNET : *primitive neuroectodermal tumor* - tumeur neuroectodermique primitive ; ATRT : *atypical teratoid rhabdoid tumor* - tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

**Tableau I** : suite

		Ensemble de la cohorte	
		<i>n</i>	%
Evolution tumorale	<b>CE à distance du diagnostic</b>	84	16,1
	<b>Rechute tumorale</b>	104	20,0
	<b>Décès</b>	120	23,0
	dont décès de cause tumorale	110	91,7
	Vivant en rémission complète	255	48,9
	Vivant avec reliquat	143	27,4
	<b>Durée médiane de suivi (ET)</b>	55,6 mois [0,1 ; 189,0]	

CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; DNET : *dysembryoplastic neuro-epithelial tumor* - tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique; DIPG : *diffuse intrinsic pontine glioma* - gliome infiltrant du tronc cérébral ; PNET : *primitive neuroectodermal tumor* - tumeur neuroectodermique primitive ; ATRT : *atypical teratoid rhabdoid tumor* - tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

Les gliomes mixtes, oligoastrocytomes de grade II et III, étaient aussi regroupés. Il en était diagnostiqué chez 25 patients (4,8 %).

Les tumeurs épendymaires étaient représentées dans la cohorte uniquement par des épendymomes, présents chez 38 patients (7,3 %).

Des tumeurs des plexus choroïdes, papillome ou carcinome, étaient diagnostiquées chez 18 patients (3,4 %).

Les tumeurs mixtes glio-neurales étaient divisées en gangliocytomes et gangliogliomes d'une part, et DNET d'une autre (DNET : *dysembryoplastic neuroepithelial tumor* – tumeur dysembryoplasique neuroépithéliale). Les DNET se distinguent notamment par l'absence du transcrite de fusion KIAA-BRAF (61,62). Quarante-deux patients (8,0 %) étaient atteints d'un gangliogliome ou d'un gangliocytome (41 gangliogliomes) et 16 d'une DNET (3,1 %).

Les tumeurs neuroépithéliales embryonnaires étaient :

- 58 médulloblastomes (11,1 %),
- sept PNET non médulloblastome (*primitive neuroectodermal tumor* - tumeur neuroectodermique primitive) (1,3 %),
- 13 ATRT (*atypical teratoid rhabdoid tumor* - tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique) (2,5 %).

Le groupe des tumeurs méningées primitives était représenté par sept cas (1,3 %) de méningiomes.

Le groupe des tumeurs de la région sellaire comportait 22 cas (4,2 %) de craniopharyngiome.

Les gliomes des voies optiques, uniquement de localisation intracrânienne selon les critères d'inclusion de l'étude, étaient au nombre de 27 (5,2 %).

Les tumeurs germinales malignes (tératome, germinome, choriocarcinome, carcinome embryonnaire, tumeurs du sac vitellin) étaient au nombre de 22 (4,2 %).

Enfin, 11 tumeurs (2,1 %) du tronc cérébral n'avaient pas été biopsiées, le plus souvent en raison d'un aspect typique en IRM évoquant un DIPG.

Il y avait une majorité de lésions de bas grade (338 soit 64,9 %) dans la population étudiée et une minorité de lésions de haut grade (183 soit 35,1 %).

La répartition selon les grades tumoraux de l'OMS était en faveur d'une majorité de lésions de grade I avec 207 événements (48,4 %). Il y avait 76 lésions (17,8 %) de grade II, 52 (12,1 %) de grade III et 93 (21,7 %) de grade IV

### *1.2.2. Localisation tumorale*

Plus de la moitié des TCP de la population étudiée, 282 (54,0 %), étaient de localisation sous-tentorielle (TCP cérébelleuse, du tronc cérébral, du quatrième ventricule (V4)).

Les autres TCP se répartissaient en :

- 99 TCP (19,0 %) de localisation hémisphérique avec possible atteinte corticale,
- 22 TCP (4,2 %) de localisation hémisphérique sans atteinte corticale (ventriculaires),
- 119 TCP (22,8 %) de la ligne médiane.

Au total, 242 TCP (46,4 %) avaient une localisation sus-tentorielle. Certaines tumeurs de primitif sous-tentoriel pouvaient en effet avoir une extension sus-tentorielle.

L'imagerie considérée au diagnostic était toujours une IRM.

La présence d'une hydrocéphalie était présente au diagnostic chez 249 patients (47,7 %). Dans 210 cas (40,2 %), la tumeur exerçait en outre un effet de masse sur les structures adjacentes.

Au diagnostic de TCP, 66 patients (12,6 %) avaient une tumeur métastatique.

La ou les localisations métastatiques étaient :

- sous-tentorielle ou cérébelleuse dans 23 cas (35,9 %),
- hémisphériques (corticales) dans trois cas (4,7 %),

- hémisphériques non corticales dans trois cas (4,7 %),
- sur la ligne médiane à huit occasions (12,5%).

Pour 27 patients (42,2 %), l'atteinte était d'emblée diffuse ou le LCS était envahi.

### 1.3. Symptomatologie au diagnostic

Le délai entre le premier signe clinique évocateur de la TCP et le diagnostic de TCP était très variable, en médiane de 32 jours [0 ; 5267]. La tumeur était au plus tardivement diagnostiquée le jour même de l'apparition des signes clinique. Les premiers signes étaient apparus au plus tôt 5267 jours avant le diagnostic (soit 14,4 ans).

Dans 49 cas (9,4 %), la TCP avait été de diagnostic fortuit, le plus souvent par une imagerie réalisée dans les suites d'un traumatisme crânien ou dans le suivi d'une pathologie chronique connue (telle qu'une NF1).

Soixante-dix-neuf patients avaient eu au moins une CE avant le diagnostic de TCP, soit 15,1 % des patients de la cohorte.

La TCP était révélée par des symptômes d'HTIC chez 215 patients (41,2 %). Deux cent quarante-sept patients (47,3 %) avaient des vomissements au diagnostic, 248 (47,5 %) des céphalées. Un œdème papillaire était objectivé chez 106 patients (20,3 %).

Un signe neurologique focal, quel qu'il soit, était noté chez 273 patients (52,3 %). Il ne s'agissait pas dans cette étude d'en faire le détail. Ceux-ci étaient variés et liés à la localisation tumorale.

Devant la fréquence de signes ophtalmologiques au diagnostic, ceux-ci étaient individualisés des signes neurologiques focaux. Ils étaient présents chez 155 patients (29,7 %).

Une altération de l'état de conscience était présente au diagnostic chez 49 patients (9,4 %), allant de la désorientation au coma aréactif. Cinquante-huit patients (11,1 %) avaient présenté une modification du comportement avant le diagnostic de TCP. Des troubles des acquisitions étaient notés chez 19 patients (3,6 %) et une régression des acquisitions chez 34 (6,5 %).

Une anomalie métabolique ou endocrinienne était présente dans 27 cas (5,2 %) au diagnostic. Aucun syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) n'avait été diagnostiqué au diagnostic de TCP.

Une altération de l'état général était notée chez 108 patients (20,7 %) sans que celle-ci ne soit jamais rapportée par un score clinique (Lansky ou score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de l'OMS).

Enfin, un torticolis ou une anomalie de la stature cervicale étaient notés chez 46 patients (8,8 %).

D'autres signes cliniques étaient présents, mais avec de faibles effectifs individuels (inférieurs à 10) chez 58 patients (11,1 %).

Des informations sur le périmètre crânien des patients au diagnostic n'étaient disponibles (à la relecture des courriers) que de façon partielle, à savoir chez 38 patients (7,3 %). Une notion de décrochage de la courbe de périmètre crânien apparaissait alors dans 16 cas (42, %).

#### 1.4. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des TCP dans la population de l'étude est décrite dans le Tableau II et l'ANNEXE 5.

**Tableau II** : Prise en charge des patients atteints d'une tumeur cérébrale primitive diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU et au COL de Lille

		Ensemble de la cohorte	
		<i>n</i>	%
Chirurgie tumorale		485	92,9
	Exérèse tumorale	403	83,1
	Reliquat tumoral	169	41,9
	Reprise chirurgicale	86	17,7
	Dérivation du LCS	231	44,3
Chimiothérapie		236	45,2
Radiothérapie	Radiothérapie conventionnelle	200	38,3
	Radiothérapie endocavitaire	6	1,1
	Gamma Knife	11	2,1

CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; LCS : liquide cérébro-spinal ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

##### 1.4.1. *Prise en charge chirurgicale*

Dans la population de l'étude, 485 patients (92,9 %) nécessitaient une prise en charge chirurgicale. Il s'agissait dans 403 cas (83,1 %) d'une chirurgie d'exérèse tumorale et dans 82 cas (16,9 %) d'une chirurgie pour biopsie tumorale à visée diagnostique.

La voie d'abord la plus courante était la craniotomie (193 occurrences, 39,8 %), suivie de la craniectomie (71 occurrences, 14,6 %). Une chirurgie stéréotaxique était réalisée dans 42 cas (8,7 %) et une endoscopie dans 15 cas (3,1 %).

Un reliquat tumoral macroscopique après exérèse chirurgicale était décrit dans 169 cas (41,9 % des chirurgies d'exérèse).

Quatre-vingt-six patients (17,7 %) nécessitaient au moins une intervention de reprise chirurgicale tumorale. Le nombre de reprises chirurgicales était en médiane d'une reprise, avec un maximum de six reprises pour un patient. Une reprise chirurgicale pouvait par exemple être indiquée pour exérèse de reliquat ou reprise évolutive de la TCP.

Deux cent trente et un patients (44,3 %) requéraient une chirurgie de dérivation du LCS. Il s'agissait :

- D'une ventriculocysternostomie endoscopique (ou septostomie) dans 160 cas (44,3 %).
- De la pose d'une valve ventriculo-péritonéale de dérivation du LCS chez 41 patients (17,7 %). Les reprises de valve n'étaient pas comptabilisées.
- De la pose d'une dérivation externe du LCS dans 27 cas (11,7 %), éventuellement concomitamment à la pose d'un autre type de valve ou d'une ventriculocysternostomie,
- De la pose d'une valve de dérivation sous-duro-péritonéale chez 13 patients (5,6 %).

#### 1.4.2. *Traitement par chimiothérapie*

Un traitement par chimiothérapie était réalisé chez 236 patients (45,2 %).

La médiane du délai entre la première ligne de chimiothérapie et le diagnostic de TCP était de 1,3 mois [ $<0,1$  ; 128,8 mois].

Le traitement était réalisé de façon néo-adjuvante à la chirurgie dans 63 cas (26,7 %) et de façon adjuvante à celle-ci dans 141 cas (59,8 %).

Les patients traités par chimiothérapie avaient reçu en médiane une ligne de traitement [1 ; 6].

Au moins une des différentes lignes de (poly)chimiothérapies avait contenu (ANNEXE 5):

- un agent alkylant dans 176 cas (74,6 %),
- un sel de platine dans 175 cas (74,2 %),
- un agent inhibiteur de topoisomérase dans 127 cas (53,8 %),
- un traitement par poison du fuseau dans 129 cas (54,7 %),

- un agent antimétabolite pour 27 patients (11,4 %),
- un traitement antiangiogénique dans 25 cas (10,6 %),
- une thérapie ciblée dans 22 cas (9,3 %).

#### 1.4.3. *Traitement par radiothérapie*

Deux cent patients de l'étude (38,3 %) recevaient un traitement par radiothérapie conventionnelle, i.e. par radiothérapie conformationnelle multifractionnée. Les techniques exactes de radiothérapie étaient variables selon que le patient avait bénéficié des avancées technologiques récentes (radiothérapie conformationnelle par tomothérapie à partir de 2011). La radiothérapie était le plus souvent effectuée à raison de séances quotidiennes, cinq jours par semaine, de 1,8 à deux Gy. Tous les patients recevaient très probablement une radiothérapie ciblée sur la lésion initiale (198 patients, 99,0 %) bien que la localisation de l'irradiation ne puisse être confirmée pour deux patients (donnée manquante (DM)).

Cinquante-huit patients (29,0 %) recevaient une radiothérapie complémentaire sur l'axe cérébro-spinal et/ou le cervelet.

La dose moyenne de radiothérapie délivrée sur la lésion initiale était en médiane de 54,0 Gy [1,8 ; 69,0]. Les doses délivrées étaient toujours maximales sur la lésion initiale (ou le lit tumoral). Les doses reçues par l'axe cérébro-spinal ou par les autres régions cérébrales étaient recueillies mais non rapportées.

Le délai moyen entre le diagnostic et l'initiation de la radiothérapie était en médiane de 3,2 mois [0,1 ; 121,0].

Parmi les patients de l'étude, 13 recevaient une seconde irradiation (6,5 % des 200 patients ayant reçu une irradiation conventionnelle).

D'autres techniques de radiothérapie avaient pu être utilisées dans le traitement des patients de l'étude.

Six patients (1,1 %) avaient reçu une à deux lignes de traitement par irradiation endocavitaire (brachythérapie par instillation intrakystique de Rhénium).

Treize patients avaient bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique, dont 11 (2,1 %) par radiochirurgie (Gamma Knife).

### 1.5. Evolution de la pathologie tumorale et devenir du patient

L'évolution sous traitement se faisait vers :

- la RC pour 266 patients (51,0 %),
- la rémission partielle avec stabilisation tumorale pour 101 patients (19,3 %),
- la progression tumorale pour 127 patients (24,3 %).
- L'évolution tumorale n'était pas connue pour 5 patients (DM :1,0 %).

Vingt-deux patients (4,2 %) relevaient d'une simple surveillance tumorale, sans traitement oncologique spécifique effectué.

Quatre-vingt-quatre patients (16,1 %) avaient eu au moins une CE après le diagnostic de TCP.

Cent quatre patients (19,9 %) avaient eu au moins un épisode de rechute tumorale. Le délai entre le diagnostic de TCP et de rechute tumorale était en médiane de 19,2 mois [1,7 ; 160,7]. Les patients ayant eu une rechute tumorale avaient eu jusque six épisodes de rechute, et en médiane, une rechute.

Le temps moyen de suivi par les médecins en charge du suivi oncologique était en médiane de 55,6 mois [0,1 ; 189,0].

La fin du suivi correspondait au décès du patient dans 120 cas (23,0 %). Le décès était de cause tumorale chez 110 patients (91,7 %).

A la fin du suivi :

- 255 patients (48,9 %) étaient vivants en RC,
- 143 patients (27,4 %) étaient vivants avec présence d'un reliquat tumoral, évolutif ou non. Le reliquat était dit évolutif dans deux cas.

Quatre patients étaient perdus de vue (0,8%).

A la dernière imagerie disponible, 26 patients (5,0 %) avaient des lésions cérébrales radio-induites de type cavernome ou micro-bleeds. Ces lésions étaient donc présentes chez 13,0 % des patients ayant reçu une radiothérapie

## 2. Patients ayant eu au moins une CE : caractéristiques de la sous-population

Parmi les patients inclus, 156 avaient eu au moins une CE, soit 29,9 %.



## 2.1. Antécédents des patients

Il s'agissait de 75 filles (48,1 %) et de 81 garçons (51,9 %) (Tableau III et ANNEXE 5).

**Tableau III** : Antécédents des patients ayant eu au moins un crise d'épilepsie dans la population des patients atteints d'une tumeur cérébrale primitive diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU et au COL de Lille

	Patients avec CE		Patients sans CE	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Population				
Total	156	29,9	366	70,1
Fille	75	48,1	168	45,9
Garçon	81	51,9	198	54,1
Âge médian au diagnostic [min ; max]	7,93 ans [0,07 ; 17,87]		7,37 ans [0,00 ; 17,57]	
Antécédent personnel neurologique	17	10,9	51	13,9
Antécédent familial neurologique	8	5,1	25	6,8

CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

Dix-sept (10,9 %), avaient des antécédents neurologiques personnels. Il s'agissait :

- d'un antécédent de NF1 chez quatre patients (2,6 %),
- d'antécédents de trouble des acquisitions chez deux patients (1,3 %),
- d'un antécédent de crise convulsive fébrile chez deux patients (1,3 %),
- d'un antécédent d'épilepsie chez un patient (cas du patient ayant été diagnostiqué d'épilepsie temporale).

Huit patients, soit 5,1 %, avaient des antécédents neurologiques familiaux. Il s'agissait :

- d'un antécédent d'épilepsie au premier ou second degré dans quatre cas (2,6 %),
- de TCP chez des apparentés au premier ou second degré dans deux cas (1,3 %) (dont un cas dans l'enfance).

## 2.2. Caractéristiques tumorales

Les caractéristiques tumorales des patients ayant eu au moins une CE dans la population de l'étude étaient exprimées dans le Tableau IV.

**Tableau IV** : Caractéristiques tumorales chez les patients ayant eu au moins un crise d'épilepsie dans la population des patients atteints d'une tumeur cérébrale primitive diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU et au COL de Lille

	Patients avec CE		Patients sans CE	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Histologie tumorale de la TCP</b>				
Astrocytome grade 1/2	27	17,3	127	34,7
Xanthoastrocytome pléomorphe	5	3,2	1	0,3
Gliome des voies optiques	5	3,2	22	6,0
Gliome/ tumeur astrocytaire de haut grade (grade III/IV)	8	5,1	15	4,1
DIPG	2	1,3	16	4,4
Oligodendrogliome	11	7,1	4	1,1
Gliomes mixtes	13	8,3	12	3,3
Gangliogliome, gangliocytome	26	16,7	16	4,4
DNET	13	8,3	3	0,8
Ependymome	4	2,6	34	9,3
Papillome / carcinome du plexus choroïde	5	3,2	13	3,6
DNET	13	8,3	3	0,8
Médulloblastome	15	9,6	43	11,7
PNET	5	3,2	2	0,5
ATRT	5	3,2	8	2,2
Méningiome	2	1,3	5	1,4
Craniopharyngiome	5	3,2	17	4,6
Tumeurs des cellules germinales	3	1,9	19	5,2
Pas d'anatomopathologie disponible	2	1,3	9	2,5
<b>TCP de haut grade</b>	<b>51</b>	<b>32,9</b>	<b>132</b>	<b>36,1</b>
<b>TCP de bas grade</b>	<b>105</b>	<b>67,7</b>	<b>233</b>	<b>63,7</b>
<b>Grade OMS de la TCP</b>				
Grade I	61	44,9	146	39,9
Grade II	29	21,3	47	12,8
Grade III	17	12,5	35	9,6
Grade IV	29	21,3	64	17,5
<b>Localisation de la TCP</b>				
Sous-tentorielle / cérébelleuse	38	24,4	244	66,7
Hémisphérique (corticale)	75	48,1	24	6,6
Hémisphérique non corticale / ventriculaire	9	5,8	13	3,6
Ligne médiane	34	21,8	85	23,2

CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; DNET : *dysembryoplastic neuro-epithelial tumor* - tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique; DIPG : *diffuse intrinsic pontine glioma* - gliome infiltrant du tronc cérébral ; PNET : *primitive neuroectodermal tumor* - tumeur neuroectodermique primitive ; ATRT : *atypical teratoid rhabdoid tumor* - tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; CE : crise d'épilepsie ; LCS : liquide cérébro-spinal ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

Tableau IV : suite

	Patients avec CE		Patients sans CE	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Lésion sus-tentorielle</b>	119	76,3	123	33,6
<b>Lésion métastatique</b>	25	16,0	41	11,2
<b>Localisation métastatique</b>				
Sous-tentorielle / cérébelleuse	10	41,7	13	31,7
Hémisphérique (corticale)	3	12,5	0	
Hémisphérique non corticale / ventriculaire	0		3	7,3
Ligne médiane	0		8	19,5
Diffuse, méningite carcinomateuse	11	45,8	16	39,0
<b>Hydrocéphalie</b>	47	30,1	202	492,7
<b>Effet de masse</b>	52	33,3	158	385,4

CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; DNET : *dysembryoplastic neuro-epithelial tumor* - tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique; DIPG : *diffuse intrinsic pontine glioma* - gliome infiltrant du tronc cérébral ; PNET : *primitive neuroectodermal tumor* - tumeur neuroectodermique primitive ; ATRT : *atypical teratoid rhabdoid tumor* - tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; LCS : liquide cérébro-spinal ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

### 2.2.1. Histologie tumorale

Dans la population de patients ayant eu au moins une CE, le groupe des tumeurs astrocytaires était composé :

- de 27 astrocytomes de bas grade (17,3 %),
- de huit tumeurs astrocytaires de haut grade (5,1 %),
- de cinq xanthoastrocytomes pléomorphes (3,2 %),
- de deux DIPG (1,3 %).

Le groupe des tumeurs oligodendrogiales comprenait 11 patients (7,1 %) et celui des gliomes mixtes, 13 patients (8,3 %).

Quatre patients (2,6 %) étaient diagnostiqués d'un épépendymome.

Cinq patients (3,2 %) avaient une tumeur des plexus choroïdes.

Les tumeurs mixtes glio-neurales étaient pourvoyeuses d'épilepsie, avec :

- 26 patients (16,7 %) atteints de gangliogliome (ou gangliocytome),
- 13 patients (8,3 %) atteints de DNET.

Parmi les autres tumeurs embryonnaires, avaient eu au moins un épisode de CE :

- 15 patients (9,6 %) aux antécédents de médulloblastome,
- cinq patients (3,2 %) avec une PNET,
- cinq (3,2 %) avec une ATRT.

Deux patients (1,3 %) atteints de méningiome avaient convulsé.

Cinq patients étaient atteints de craniopharyngiome (3,2 %).

Cinq patients (3,2 %) avaient un gliome des voies optiques.

Trois patients (1,9 %) avaient une tumeur des cellules germinales.

Dans deux cas (1,3 %), l'histologie tumorale n'avait pas été recherchée.

Les TCP de bas grade étaient plus représentées (105 patients, 67,3 %) que les TCP de haut grade (51 patients, 32,7 %) parmi les patients ayant eu au moins un épisode de CE. La répartition selon les grades tumoraux de l'OMS était de 61 tumeurs de grade I (44,9 %), 29 (21,3 %) grade II, 17 (12,5 %) grade III et 29 (21,3 %) grade IV.

### 2.2.2. Localisation tumorale

La localisation de la TCP était :

- sous-tentorielle chez 38 patients (24,4 %),
- hémisphérique (corticale) chez 75 patients (48,1 %),
- hémisphérique non corticale chez neuf patients (5,8 %),
- sur la ligne médiane dans 34 cas (21,8 %).

La TCP était d'emblée métastatique chez 25 patients (16,0 %).

La localisation métastatique était :

- sous-tentorielle pour 10 patients (41,7 %),
- hémisphérique (corticale) pour trois patients (12,5 %),
- diffuse à 11 reprises (45,8 %).

Aucune lésion métastatique hémisphérique non corticale ou de la ligne médiane n'était notée dans ce groupe.

L'imagerie initiale objectivait une hydrocéphalie dans 47 cas (30,1 %) et un effet de masse dans 52 cas (33,3 %).

## 2.3. Symptomatologie au diagnostic

La symptomatologie chez les patients ayant eu au moins une CE était présentée dans le tableau V.

**Tableau V** : Symptomatologie au diagnostic chez les patients ayant eu au moins un crise d'épilepsie dans la population des patients atteints d'une tumeur cérébrale primitive diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU et au COL de Lille

	Patients avec CE		Patients sans CE	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Délai</b> médian entre le premier signe clinique et le diagnostic de TCP [min ; max]	37 jours [0 ; 5267]		31 jours [0 ; 3828]	
Diagnostic fortuit	8	5,1	41	11,2
<b>CE au diagnostic</b>	79	50,6		
Hypertension intra-crânienne	42	26,9	173	47,3
Vomissement	55	35,3	192	52,5
Céphalées	54	34,6	194	53,0
Signe neurologique focal	55	35,3	218	59,6
Anomalie ophtalmologique	33	21,2	122	33,3
Œdème papillaire	24	15,4	82	22,4
Altération de l'état de conscience	16	10,3	33	9,0
Modification du comportement	20	12,8	38	10,4
Trouble des acquisitions	3	1,9	16	4,4
Régression des acquisitions	9	5,8	25	6,8
Anomalie métabolique ou endocrinienne	8	5,1	19	5,2
Altération de l'état général	32	20,5	76	20,8
Torticolis	4	2,6	42	11,5
Autre signe clinique	14	9,0	56	15,3

CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; DNET : *dysembryoplastic neuro-epithelial tumor* - tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique; DIPG : *diffuse intrinsic pontine glioma* - gliome infiltrant du tronc cérébral ; PNET : *primitive neuroectodermal tumor* - tumeur neuroectodermique primitive ; ATRT : *atypical teratoid rhabdoid tumor* - tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; CE : crise d'épilepsie ; LCS : liquide cérébro-spinal ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

Soixante-dix-neuf patients avaient eu au moins une CE avant le diagnostic de TCP, soit 50,6 % des 156 patients ayant eu au moins une CE au cours de l'ensemble de l'évolution de la maladie tumorale.

Chez ces patients, d'autres signes cliniques pouvaient être initialement présents et / ou avoir mené au diagnostic de TCP.

Le diagnostic de TCP était fortuit dans huit cas (5,1 %).

Une HTIC était présente chez 42 patients (26,9 %), des vomissements chez 55 patients (35,3 %), des céphalées chez 54 patients (34,6 %) et un œdème papillaire chez 24 patients (15,4 %).

Cinquante-cinq patients (35,3 %) avaient une atteinte neurologique focale au diagnostic de TCP, 33 (21,2 %) une atteinte ophtalmologique.

La TCP était à l'origine d'une altération de l'état de conscience dans 16 cas (10,3 %) et d'une modification du comportement dans 20 cas (12,8 %). Des troubles des acquisitions étaient notés chez trois patients (1,9 %) et une régression des acquisitions chez neuf patients (5,8 %).

Huit patients avaient une atteinte métabolique ou endocrinienne au diagnostic.

Une altération de l'état général était notée chez 32 patients (20,5 %).

Quatre patients avaient un torticolis (2,6 %) et 14 un autre signe clinique (9,0 %).

#### 2.4. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des patients ayant eu au moins une CE était présentée dans le Tableau VI (et ANNEXE 5).

##### 2.4.1. *Prise en charge chirurgicale*

Parmi les patients ayant eu au moins une CE, 153 (98,1 %) avaient eu une chirurgie tumorale. Il s'agissait dans 130 cas (85,0 %) d'une chirurgie d'exérèse tumorale et dans 23 cas (15 %) d'une chirurgie pour biopsie tumorale.

Un reliquat tumoral était décrit chez 65 patients (42,5 %). Trente-deux patients (20,9 %) requéraient une reprise chirurgicale. Le nombre médian de reprise médian était d'une reprise (maximum : 4 reprises).

Cinquante-huit patients (37,9 %) avaient nécessité une dérivation chirurgicale du LCS, dont :

- 31 (19,9 %) par ventriculocysternostomie,
- 15 (25,9 %) par dérivation ventriculo-péritonéale,
- huit (13,8 %) par dérivation sous-duro-péritonéale,
- huit (13,8 %) par dérivation externe.

Tableau VI : Prise en charge des patients ayant eu au moins un crise d'épilepsie dans la population des patients atteints d'une tumeur cérébrale primitive diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU et au COL de Lille

	Patients avec CE	
	<i>n</i>	%
Chirurgie tumorale	153	98,1
<b>Reprise chirurgicale</b>	32	20,9
<b>Dérivation du LCS</b>	58	37,9
Ventriculocysternostomie	31	19,9
Dérivation ventriculo-péritonéale	15	25,9
Dérivation sous-duro-péritonéale	8	13,8
Dérivation externe	8	13,8
Chimiothérapie	68	43,6
Nombre médian de lignes de chimiothérapie [min ; max]	1 [1 ; 6]	
Antimétabolite	8	11,8
Alkylant	54	79,4
Sel de platine	49	72,1
Inhibiteur de topoisomérase	43	63,2
Poison du fuseau	36	52,9
Thérapie ciblée	7	10,3
Antiangiogénique	11	16,2
Radiothérapie		
<b>Radiothérapie conventionnelle</b>	50	32,1
Radiothérapie focale	50	100,0
Dose de radiothérapie médiane sur la TCP [min ; max]	54,0 Gy [40,0 ; 68,0]	
<b>Radiothérapie endocavitaire</b>	2	1,3
<b>Gamma Knife</b>	3	1,9

CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; LCS : liquide cérébro-spinal ; Gy : Gray ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

#### 2.4.1. Traitement par chimiothérapie

Parmi les patients qui avaient eu au moins une CE, 68 (43,6 %) avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie.

Il s'agissait dans 22 cas (32,3 %) d'un traitement néo-adjuvant et dans 41 cas (60,3 %) d'un traitement adjuvant.

Le traitement avait été débuté dans un délai médian de 1,3 mois [0,1 ; 128,8 mois]. Le nombre médian de lignes de chimiothérapie reçues était de deux lignes de traitement [1 ; 6].

Les classes de chimiothérapie contenues dans les différentes lignes de chimiothérapies étaient, par ordre décroissant :

- un agent alkylant (54 cas, 79,4 %),
- un sel de platine (49 cas, 72,1 %),
- un inhibiteur de topoisomérase (43 cas, 63,2 %),
- un poison du fuseau (36 cas, 52,9 %),
- un agent antimétabolite (8 cas, 11,8 %),
- un traitement antiangiogénique (11 cas, 16,2 %),
- une thérapie ciblée (7 cas, 10,3 %).

#### 2.4.2. *Traitement par radiothérapie*

Parmi les 156 patients ayant eu au moins une CE, 50 (32,1 %) recevaient une irradiation conformationnelle sur la tumeur initiale. Seize patients (32,7 %) recevaient une irradiation complémentaire.

La dose d'irradiation délivrée était en médiane de 54,0 Gy [40,0 ; 68,0].

Le délai médian entre le diagnostic de TCP et l'initiation de la radiothérapie était de 4,4 mois [0,5 ; 121,0].

Quatre patients (8,0 %) avaient reçu une seconde ligne de radiothérapie conventionnelle.

Deux patients (1,3 %) recevaient au moins une dose d'irradiation endocavitaire et trois (1,9 %) un traitement par radiochirurgie.

#### 2.5. *Evolution de la pathologie tumorale et devenir du patient*

L'évolution de la pathologie tumorale et le devenir du patient pour les patients ayant eu au moins une CE était présentée dans le Tableau VII (et ANNEXE 5).



**Tableau VII** : Evolution de la pathologie tumorale et devenir des patients ayant eu au moins un crise d'épilepsie dans la population des patients atteints d'une tumeur cérébrale primitive diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU et au COL de Lille

	Patients avec CE		Patients sans CE	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Evolution tumorale</b>				
Rémission complète	79	50,6	187	51,1
Rémission partielle / stabilisation tumorale	23	14,7	79	21,6
Progression tumorale	49	31,4	78	21,3
Surveillance sans traitement	5	3,2	17	4,6
Inconnue/indéterminée	0		5	1,4
<b>CE à distance du diagnostic</b>	84	53,8	0	
<b>Rechute tumorale</b>	40	25,6	64	17,5
<b>Lésion radio-induite</b>	3	1,9	23	6,3
<b>Décès</b>	46	29,5	74	20,2
dont décès de cause tumorale	44	95,7	66	89,2
<b>Délai médian</b> entre le diagnostic de TCP et le décès [min ; max]	16,1 mois [0,1 ; 110,9]		10,9 mois [1,7 ; 175,3]	
Vivant en rémission complète	74	47,4	181	49,5
Vivant avec reliquat	35	22,4	108	29,5
Perdu de vue	1	0,6	3	0,8
<b>Durée médiane de suivi (ET)</b>	55,1 mois [0,1 ; 175,1]		56,2 mois [0,1 ; 189,0]	

CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

Parmi les 156 patients ayant eu au moins un épisode de CE, l'évolution se faisait :

- vers la RC dans 79 cas (50,6 %),
- vers une rémission partielle dans 23 cas (14,7 %),
- vers une progression tumorale dans 49 cas (31,4 %).

Cinq patients (3,2 %) n'avaient qu'une surveillance tumorale et aucun traitement oncologique spécifique.

Quatre-vingt-quatre patients (16,1 %) avaient eu au moins une CE après le diagnostic de TCP.

Quarante patients de ce groupe (25,6 %) avaient eu au moins une rechute tumorale, dans un délai moyen de 25,5 mois (ET : 21,3), médian de 20,2 mois [3,3 ; 99,5].

Le temps de suivi pour les patients ayant eu au moins une CE était en médiane de 55,1 mois [0,1 ; 175,1]. A la fin du suivi, l'évolution s'était faite vers le décès pour 46 patients (29,5

%), dont 44 fois pour cause tumorale (95,7 %) Soixante-quatorze patients de ce groupe (47,4 %) étaient vivants en RC et 35 (22,4 %) vivants avec un reliquat. Un unique patient de ce groupe avait été perdu de vue.

### **3. Episodes de crise épileptique AVANT le diagnostic de TCP**

#### 3.1. Description des crises épileptiques

Soixante-dix-neuf patients (15,1 %) avaient eu au moins une CE ayant précédé le diagnostic de TCP (Tableau VIII). La symptomatologie de la première crise était recueillie. Il s'agissait :

- d'une CE d'emblée généralisée dans 29 cas (36,7 %),
- de CE partielles simples dans huit cas (10,1 %),
- de CE partielles complexes dans 40 cas (50,6 %),
- d'un état de mal épileptique dans un cas (1,3 %).

Dans un cas (DM : 1,3 %), la sémiologie et le type de crise n'étaient pas détaillés.

Un facteur déclenchant la crise était décrit dans six cas (7,6 %). Il s'agissait quatre fois d'une hyperthermie. Dans les deux autres cas, la majoration de l'HTIC était mise en cause.

Les CE récidivaient chez 55 patients (69,6 %). Les récurrences étaient :

- quotidiennes à pluriquotidiennes chez 17 patients (30,9 %),
- hebdomadaires à pluri-hebdomadaires chez cinq patients (9,1 %),
- mensuelles à pluri-mensuelles chez trois patients (5,5 %),
- unique ou rares (de deux à sept fois) dans neuf cas (11,4 %) (la récurrence était unique dans six cas),
- La donnée était manquante dans 21 cas (8,2 %).
- La fréquence de récurrence des CE ne pouvait être déterminée chez 21 patients (DM : 38,2 %).

**Tableau VIII** : Crises épileptiques ayant précédé le diagnostic de TCP : description chez les patients suivis pour TCP diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU ou au COL de Lille

		CE avant le diagnostic de TCP	
		<i>n</i>	%
		79	
Type de CE	Généralisée	29	36,7
	Partielle simple	8	10,1
	Partielle complexe	40	50,6
	Etat de mal	1	1,3
	Autre/indéterminé	1	1,3
Facteur déclenchant retrouvé pour la CE		6	7,6
Récidive de CE		55	69,6
	(pluri)quotidienne	17	30,9
	(pluri)hebdomadaire	5	9,1
	(pluri)mensuelle	3	5,5
	Indéterminée	21	38,2
	Uniques ou rares	9	16,4
	<i>somme</i>	55	100,0
Réalisation d'un EEG		63	79,7
	Signe EEG d'épilepsie	30	47,6
CE ayant mené au diagnostic		74	94,9
Délai médian entre la première crise et le diagnostic de TCP [min ; max]		55 jours [0 ; 5267]	
Diagnostic d'épilepsie		65	82,3
Médecin ayant porté le diagnostic			
	Pédiatre	6	9,2
	Neuropédiatre	23	35,4
	Neurochirurgien	3	4,6
	Urgentiste/réanimateur	3	4,6
	Neurologue	1	1,5
	Indéterminé	29	44,6

TCP : tumeur cérébrale primitive ; CE : crise épileptique ; EEG : électroencéphalogramme ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

La première CE avait donné lieu à la réalisation d'un EEG dans 63 cas (79,7 %). Une activité critique était visible à l'EEG dans moins de la moitié des cas (30 cas soit 47,6 %).

Par ailleurs, 20 patients, qui n'avaient pas eu de symptomatologie critique avant ou au diagnostic de TCP, avaient eu un EEG au moment du diagnostic. Ces EEG étaient motivés en premier lieu par d'éventuels troubles de conscience et montraient la présence d'une souffrance cérébrale sans crise dans 10 cas. Les autres motivations pour la réalisation des EEG étaient variées. Il s'agissait par exemple de signes neurologiques focaux non épileptiques (dystonies), de céphalées ou d'un retard des acquisitions.

Les CE survenues avant le diagnostic de TCP avaient mené 74 fois au diagnostic de TCP (94,9 %). Le délai entre la première CE et le diagnostic de TCP était en médiane de 55 jours [0 ; 5267].

Suite à la première CE, un diagnostic d'épilepsie avait été porté chez 65 patients (82,3 %). A 23 occasions (35,4 %), ce diagnostic avait été porté par un neuro-pédiatre (du CHRU ou d'un hôpital de proximité). Les autres spécialistes ayant pu porter ce diagnostic étaient moins représentés, avec six pédiatres (hôpitaux de proximité), trois neurochirurgiens, trois urgentistes ou réanimateurs et un neurologue (praticien libéral). Dans la majorité des cas, la spécialité du médecin ayant porté le diagnostic n'était pas précisée (DM : 29 cas, 44,6 %).

### 3.2. Facteurs de risque de crise épileptique AVANT le diagnostic de TCP

En analysant les caractéristiques de la sous-population des patients ayant fait au moins une CE avant le diagnostic de TCP, il n'apparaissait ni différence significative selon l'âge des patients au diagnostic, ( $p = 0,06$ ) ni selon leur sexe ( $p = 0,62$ ) (Tableau IX).

Un antécédent neurologique n'était pas un facteur de risque significatif ( $p = 0,11$ ).

Parmi les caractéristiques tumorales, les facteurs de risque significatifs d'avoir une CE précédant le diagnostic étaient :

- une tumeur de bas grade ( $p < 0,001$ ),
- une localisation tumorale sus-tentorielle ( $p < 0,001$ ),
- l'absence d'hydrocéphalie ( $p < 0,001$ ),
- l'absence d'effet de masse tumoral ( $p < 0,001$ ),
- l'absence de symptomatologie d'HTIC au diagnostic ( $p < 0,001$ ).

Plus le grade OMS de la TCP était faible, plus le risque de développer une CE avant le diagnostic était élevé ( $p < 0,001$  avec comparaison deux à deux des grades OMS).

La présence de métastases au diagnostic de TCP n'était pas un facteur de risque significatif ( $p = 0,07$ ).

**Tableau IX** : Facteurs de risques associés aux crises épileptiques avant le diagnostic de TCP chez les patients suivis pour TCP diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU ou au COL de Lille

		CE avant le diagnostic de TCP		absence de CE avant le diagnostic de TCP		Test du Chi-deux
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>p</i>
		79		443		
Population	Âge médian au diagnostic [min ; max]	10,31 ans [0,07 ; 16,94]		7,24 ans [0,00 ; 17,87]		0,057
	Fille	39	49,4	204	46,0	
	Garçon	40	50,6	239	54,0	0,622
	Antécédent personnel neurologique	6	7,6	62	14,0	0,114
Caractéristiques tumorales						
	TCP de haut grade	8	10,1	175	39,6	<b>&lt; 0,001</b>
	<b>Grade OMS</b>					<b>&lt; 0,001</b>
	Grade I	44	61,1	163	45,8	
	Grade II	21	29,2	55	15,4	
	Grade III	5	6,9	47	13,2	
	Grade IV	2	2,8	91	25,6	
	Lésion sustentorielle	73	92,4	169	38,1	<b>&lt; 0,001</b>
	Lésion métastatique	5	6,3	61	13,8	0,070
	Hydrocéphalie	6	7,6	243	55,4	<b>&lt; 0,001</b>
	Effet de masse	16	20,3	194	44,3	<b>&lt; 0,001</b>
Symptomatologie au diagnostic						
	Hypertension intracrânienne	7	8,9	208	47,0	<b>&lt; 0,001</b>

TCP : tumeur cérébrale primitive ; CE : crise épileptique ; EEG : électro-encéphalogramme ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

#### 4. Episodes de crises épileptiques apparues APRÈS le diagnostic de TCP

##### 4.1. Description des crises épileptiques

Quatre-vingt-quatre patients avaient eu au moins une CE après le diagnostic de TCP (Figure 1).

Les CE apparues après le diagnostic de TCP étaient décrites dans le Tableau X. Il s'agissait :

- de CE généralisées d'emblée dans 21 cas (25,0 %),
- de CE partielles simples dans 23 cas (27,4 %),
- de CE partielles complexes dans 24 cas (28,6 %),
- d'un état de mal épileptique dans cinq cas (6,0 %).
- La nature de la crise n'était pas déterminée dans 11 cas (DM : 13,1 %).

Sept patients qui avaient eu une ou des CE avant le diagnostic de TCP étaient aussi inclus dans le sous-groupe de ceux qui avaient eu une ou des CE après le diagnostic de TCP car les CE étaient considérées d'apparition nouvelle. Il s'agissait de patients pour lesquels la symptomatologie des CE devait s'être modifiée et pour lesquels l'intervalle libre de CE devait être important.

Un facteur déclenchant était décrit pour la première CE à 57 occasions (67,9 %).

La cause la plus fréquente donnée à l'apparition de CE après le diagnostic de TCP était tumorale (40 description de causes tumorales, 70,2 %). Il s'agissait :

- dans 31 cas (77,5 % des causes tumorales) d'une progression tumorale,
- dans cinq cas (12,5 %) d'une hémorragie intratumorale indépendamment de toute progression,
- dans quatre cas (10 %) de causes autres : localisation du reliquat tumoral, dysplasie associée à la TCP, hydrocéphalie aiguë sur dysfonction de valve.

En corrélant l'occurrence d'une CE avec la progression tumorale, il apparaissait que dans 30 cas (75 %), les CE se produisaient dans un contexte de maladie évolutive diffuse, en rechute ou non.

Dans neuf cas (22,5 %), l'occurrence d'une CE était concomitante d'une rechute tumorale, quelle que soit son étendue.

Le second facteur pourvoyeur de CE après le diagnostic de TCP était la chirurgie tumorale. Vingt et un cas de CE dont l'étiologie était liée à la chirurgie (25,0 %) étaient rapportés. Il s'agissait :

- dans 14 cas (66,7 % des causes chirurgicales) d'une CE péri-opératoire, i.e. survenue pendant ou dans les jours suivant la chirurgie,
- dans cinq cas (23,8 %), d'une cicatrice épileptogène de la chirurgie,
- dans deux cas (9,5 %), d'une collection sous-durale.

Une cause métabolique était donnée à la CE dans sept cas (12,3 %). Il s'agissait :

- dans cinq cas (71,4 % des causes métaboliques), d'hyponatrémies en contexte de SIADH péri-opératoire,
- dans un cas (14,3 %) d'une hypocalcémie d'origine médicamenteuse,
- dans un cas (14,3 %) d'une déshydratation sévère avec hypernatrémie.

La cause donnée à la CE était autre dans cinq cas (6,0 %).

Dans un cas parmi les cinq, une épilepsie focale débutante sans lien avec la pathologie tumorale était évoquée, chez un enfant ayant par ailleurs un trouble autistique du développement.

Les CE récidivaient dans la moitié des cas (42 cas, 50 %). Les récurrences étaient :

- quotidiennes à pluriquotidiennes dans 10 cas (23,8 %),
- hebdomadaires à pluri-hebdomadaires dans trois cas (7,1 %),
- mensuelles à pluri-mensuelles dans deux cas (4,8 %),
- unique ou rares dans 17 cas (40,5 %).
- La fréquence de récurrence était indéterminée dans 10 cas (DM : 23,8 %).

**Tableau X** : Crises épileptiques apparues après le diagnostic de TCP : description chez les patients suivis pour TCP diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU ou au COL de Lille

		CE après le diagnostic de TCP	
		<i>n</i>	%
		84	
Type de CE	Généralisée	21	25
	Partielle simple	23	27,4
	Partielle complexe	24	28,6
	Etat de mal	5	6
	Autre/indéterminé	11	13,1
Facteur déclenchant retrouvé pour la CE		57	67,9
Cause donnée à l'épilepsie distale			
	<b>Cause chirurgicale</b>	<b>21</b>	<b>25,0</b>
	Crise périopératoire	14	66,7
	Cicatrice épileptogène	5	23,8
	Hématome / collection	2	9,5
	<b>Cause tumorale</b>	<b>40</b>	<b>70,2</b>
	Progression tumorale	31	77,5
	Hémorragie tumorale	5	12,5
	CE concomitante d'une rechute tumorale	9	22,5
	CE dans un contexte de maladie tumorale diffuse	30	75
	Autre	4	10
	<b>Cause métabolique</b>	<b>7</b>	<b>12,3</b>
	<b>Autre cause</b>	<b>5</b>	<b>8,8</b>
Récidive de CE		42	50
	(pluri)quotidienne	10	23,8
	(pluri)hebdomadaire	3	7,1
	(pluri)mensuelle	2	4,8
	Indéterminée	10	23,8
	Uniques ou rares	17	40,5
	<i>somme</i>	42	100,0
Réalisation d'un EEG		50	59,5
	Signe EEG d'épilepsie	13	26,0
Délai médian entre la première crise et le diagnostic de TCP [min ; max]		469 jours [1 ; 4670]	
Diagnostic d'épilepsie		33	39,3
Médecin ayant porté le diagnostic			
	Pédiatre	2	6,1
	Neuropédiatre	10	30,3
	Neurochirurgien	5	15,2
	Urgentiste / réanimateur	1	3
	Neurologue	3	9,1
	Autre	1	3
	Oncopédiatre	5	15,2
	Indéterminé	6	18,2

*n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; CE : crise épileptique ; EEG : électroencéphalogramme

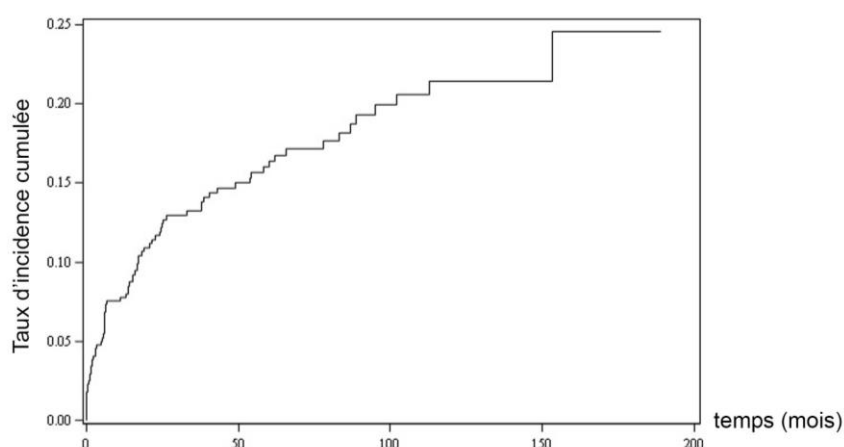


Un EEG avait été réalisé après la première CE à 50 occasions (59,5 %). Il objectivait des signes d'épilepsie à 13 occasions (26 %).

Vingt-six patients parmi les 366 n'ayant jamais eu de CE (7,1 %) avaient eu un EEG au décours du diagnostic de TCP. Les raisons en étaient variées. Il s'agissait par exemple de l'exploration de troubles comportementaux ou des acquisitions, d'une catalepsie et de troubles du sommeil, de malaises ou de mouvements anormaux non épileptiques.

Le délai entre le diagnostic de TCP et la première CE était en médiane de 15,4 mois [0,03 mois (1 jour) ; 153,1 mois].

Le taux d'incidence cumulée de l'apparition des CE après le diagnostic est représenté dans la Figure 1.



**Figure 1** : Taux d'incidence cumulée de l'apparition des crises d'épilepsie après le diagnostic de tumeur cérébrale primitive chez les patients suivis pour TCP diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU ou au COL de Lille

Un diagnostic d'épilepsie était porté chez 33 patients (39,3 %). Il avait été porté par un neuro-pédiatre dans 10 cas (30,3 % des diagnostics d'épilepsie), par un neurochirurgien et par un oncopédiatre dans cinq cas chacun (15,2 %). Les autres spécialités étaient représentées de façon plus anecdotique.

#### 4.2. Facteurs de risque de crise épileptique APRÈS le diagnostic de TCP

En analysant les caractéristiques de la sous-population des patients ayant fait au moins une CE après le diagnostic de TCP, il n'apparaissait ni de différence significative selon l'âge des patients au diagnostic ( $p = 0,229$ ), ni selon leur sexe ( $p = 0,892$ ) (Tableau XI).

Un antécédent neurologique, tel que ceux recherchés, n'était pas un facteur de risque significatif ( $p = 0,551$ ).

Parmi les caractéristiques tumorales, les facteurs de risque significatifs d'avoir une CE après le diagnostic de TCP étaient :

- une tumeur de haut grade ( $p < 0,01$ ),
- une lésion sus-tentorielle ( $p < 0,001$ ),
- la présence d'une lésion métastatique au diagnostic ( $p = 0,001$ ),
- la présence d'un reliquat tumoral post-chirurgical ( $p < 0,001$ ),
- une rechute tumorale ( $p < 0,001$ ).

Les caractéristiques tumorales qui n'étaient pas retrouvées comme facteur de risque de CE après le diagnostic de TCP étaient :

- la présence d'une hydrocéphalie ( $p = 0,97$ ) ou d'une HTIC au diagnostic ( $p = 0,74$ ),
- la présence d'un effet de masse tumoral au diagnostic ( $p = 0,31$ ),
- une prise en charge chirurgicale ( $p = 0,57$ ), qu'il s'agisse d'une chirurgie d'exérèse tumorale ( $p = 0,41$ ) ou d'une biopsie tumorale ( $p = 0,29$ ).

**Tableau XI** : Crise épileptique après le diagnostic : Facteurs associés chez les patients suivis pour TCP diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU ou au COL de Lille

		CE après le diagnostic de TCP		absence de CE après le diagnostic de TCP		HR (IC95%)	p
		n	%	n	%		
Population		84		438			
	Âge médian au diagnostic [min ; max]	6,49 ans [0,26 ; 17,87]		7,66 ans [0,00 ; 17,57]			
	Âge au diagnostic de TCP					0,969 (0,920 ; 1,020)	0,229
	Fille	39	46,4	204	46,6		
	Garçon	45	53,6	234	53,4	1,032 (0,656 ; 1,623)	0,892
	Antécédent personnel neurologique	12	14,3	56	12,8	0,811 (0,406 ; 1,617)	0,551
Caractéristiques tumorales	TCP de haut grade	45	53,6	138	31,6	1,959 (1,239 ; 3,096)	0,004
	Lésion sus-tentorielle	52	61,9	190	43,4	2,393 (1,501 ; 3,817)	< 0,001
	Lésion métastatique	20	24,1	46	10,5	2,345 (1,397 ; 3,937)	0,001
	Hydrocéphalie	41	49,4	208	47,8	0,991 (0,627 ; 1,567)	0,970
	Effet de masse	37	45,1	173	39,8	1,269 (0,801 ; 2,009)	0,310
Symptomatologie au diagnostic	Hypertension intracrânienne	37	44,1	178	40,6	0,925 (0,586 ; 1,459)	0,736
Prise en charge chirurgicale		81	96,4	404	92,2		0,567
	non					1,000 (ref.)	-
	Exérèse tumorale	63	77,8	340	84,2	1,517 (0,558 ; 4,128)	0,414
	Biopsie tumorale	18	22,2	64	15,8	1,797 (0,604 ; 5,350)	0,292
	Reliquat tumoral	46	70,8	123	35,5	3,288 (1,808 ; 5,979)	< 0,001
Evolution tumorale	Rechute tumorale	34	40,5	70	16,1	6,276 (3,658 ; 10,769)	< 0,001

n : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; IC95% : intervalle de confiance à 95 % ; min : minimum ; max : maximum ; HR : hazard ratio – rapport des risques instantanés ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; CE : crise épileptique ; ref. : référence ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

## 5. Prescriptions des traitements antiépileptiques

Un total de 206 prescriptions de TAE avait pu être recueilli (Tableau XII).

Les molécules les plus fréquemment prescrites étaient :

- le lévétiracétam, dans 52 cas (25,2 %),
- le valproate, dans 51 cas (24,8 %),
- la carbamazépine dans 34 cas (16,5 %),
- l'oxcarbazépine dans 20 cas (9,7 %),
- la lamotrigine dans 18 cas (8,7 %).

Les autres traitements avaient été prescrits avec des occurrences inférieures à 10.

### 5.1. TAE prescrits en première intention

Un TAE était prescrit chez 116 patients de l'étude (22,2 %) et chez 111 patients (71,2 %) ayant eu au moins une CE.

Les traitements prescrits en première ligne étaient décrits précisément dans le Tableau

IV. Les TAE prescrits le plus fréquemment étaient :

- le valproate, dans 38 cas (32,8 %),
- le lévétiracétam, dans 33 cas (28,4 %),
- la carbamazépine, dans 24 cas (20,7 %).

Sept patients (6,0 %) recevaient de l'oxcarbazépine en première intention et six patients (5,2 %) de la lamotrigine.

#### 5.1.1. Indication de la première ligne de TAE

La prescription du TAE de première ligne se faisait à but curatif dans 105 cas (90,5 %). Dans huit cas, l'indication de la prescription du TAE était autre ou n'était pas clairement explicitée.

La prescription du TAE se faisait à but curatif dans 105 cas (90,5 %). Elle était faite à but préventif dans trois cas (2,6 %), dont une unique fois en période péri-opératoire. Dans huit cas, la motivation de la prescription du TAE n'était pas directement retrouvée. Parmi les 116 patients qui recevaient un TAE au cours de l'histoire de leur maladie, 39 en recevaient un au diagnostic de TCP, soit 7,5 % des patients de l'étude et 48,1 % des patients qui avaient eu au moins une crise avant le diagnostic de TCP.

**Tableau XII** : Prescription des traitements antiépileptiques chez les patients suivis pour TCP diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU ou au COL de Lille

	<i>n</i>	%
Prescription d'une première ligne de TAE		
Patients de l'étude ( <i>n</i> = 522)	116	22,2
Patients avec CE ( <i>n</i> = 156)	111	71,2
Carbamazépine	24	20,7
Lamotrigine	6	5,2
Lévétiracétam	33	28,4
Oxcarbazépine	7	6,0
Valproate	38	32,8
Autre ( $\leq 2$ )	5	4,3
Motif de prescription de la première ligne de TAE		
Curatif	105	90,5
Prophylactique	3	2,6
Autre / indéterminé	8	6,9
Délai médian de prescription de la première ligne de TAE par rapport au diagnostic de TCP [min ; max]		
TAE prescrits avant le diagnostic de TCP	104 jour [0 ; 5150]	
TAE prescrits après le diagnostic de TCP	(-)45 jours [-3884 ; -1]	
Médecin prescripteur de la première ligne de TAE		
Pédiatre	7	6,0
Neuropédiatre	51	44,0
Neurochirurgien	24	20,7
Urgentiste / réanimateur	7	6,0
Neurologue	6	5,2
Autre	0	-
Indéterminé	10	8,6
Oncopédiatre	11	9,5
TAE au diagnostic de TCP		
Patients de l'étude ( <i>n</i> = 522)	39	7,5
Patients avec CE après le diagnostic ( <i>n</i> = 84)	1	1,2
Patients avec CE avant le diagnostic ( <i>n</i> = 79)	38	48,1
Prescription d'une deuxième ligne de TAE		
Carbamazépine	7	15,9
Clobazam	2	4,5
Lamotrigine	4	9,1
Lévétiracétam	10	22,7
Oxcarbazépine	6	13,6
Valproate	8	18,2
Autre ( $\leq 2$ )	9	20,5

TCP : tumeur cérébrale primitive ; CE : crise épileptique ; TAE : traitement antiépileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

**Tableau XII** : suite

	<i>n</i>	%
Motif de prescription de la deuxième ligne de TAE		
Curatif	39	88,6
Prophylactique	0	0,0
Echec du traitement précédent	31	70,5
Autre / indéterminé	7	15,9
Nombre médian de ligne de TAE [min ; max]	1 [1 ; 8]	
Prescription totale de TAE	206	
Amitriptyline	1	0,5
Carbamazépine	34	16,5
Clobazam	7	3,4
Diphémanil	1	0,5
Gabapentine	1	0,5
Eslicarbazépine	1	0,5
Lacosamide	3	1,5
Lamotrigine	18	8,7
Lévétiracétam	52	25,2
Oxcarbazépine	20	9,7
Phénytoïne	4	1,9
Topiramate	4	1,9
Valproate	51	24,8
Vigabatrin	6	2,9
Zonisamide	2	1,0
<i>somme</i>	205	99,5
Motif d'arrêt des TAE		
Arrêt suivi / décès patient	58	27,1
Mauvaise tolérance / toxicité	22	10,3
Inefficacité / échappement	46	21,5
Arrêt des crises / décroissance du traitement	63	29,4
Autre / indéterminé	26	12,1
Evolution de l'épilepsie sous traitement		
Arrêt	65	56,0
dont arrêt post-chirurgie	36	31,0
Stabilisation	17	14,7
Pharmaco-résistante	9	7,8
Indéterminée	25	21,6
Durée médiane du TAE (quand arrêt des CE)( <i>n</i> = 50) [min ; max]	20,8 mois [3,5 ; 80,8]	

TCP : tumeur cérébrale primitive ; CE : crise épileptique ; TAE : traitement antiépileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

Un patient qui n'avait pas eu de CE au moment du diagnostic mais devait en développer plus tard était traité au diagnostic par un TAE en raison de troubles du comportement.

Cinq patient recevaient un TAE en l'absence de CE objectivée. Les motivations de ce traitement étaient variables :

- dans un premier cas, il s'agissait d'un patient de 17 ans ayant eu un malaise avec noyade, suspect de CE, mais pour lequel le diagnostic de CE n'avait jamais été confirmé. Le traitement était instauré dans un service de réanimation.
- dans un second cas, le TAE était prescrit pour des troubles du comportement chez un patient de 12 ans,
- dans trois cas (2,6 %), il s'agissait d'un TAE mis en place dans un but préventif, dont une unique fois en période péri-opératoire.

#### *5.1.2. Prescripteur de la première ligne de TAE*

Le médecin prescripteur de la première ligne de TAE était le plus souvent un neuropédiatre (51 cas, 44 %). Il s'agissait dans les autres cas :

- d'un neurochirurgien dans 24 cas (20,7 %),
- d'un oncopédiatre dans 11 cas (9,5 %),
- d'un pédiatres dans sept cas (6,0 %),
- d'un urgentiste ou réanimateur dans sept cas (6,0 %),
- d'un neurologue (d'adulte) dans six cas par (5,2 %).

#### *5.1.3. Moment de prescription de la première ligne de TAE*

Dans la population des patients chez qui un TAE avait été débuté avant le diagnostic de TCP, le délai entre le diagnostic de TCP et la prescription de la première ligne de TAE était en médiane de 45 jours [1 ; 3884].

Le délai entre le diagnostic de TCP et la prescription de la première ligne de TAE était en médiane de 104 jours [0 ; 5150] chez les patients dont le TAE avait été débuté après le diagnostic de TCP.

#### 5.1.4. Prescription d'une deuxième ligne de TAE

Une deuxième ligne de TAE était nécessaire chez 44 patients, soit 37,9 % des patients ayant reçu une première ligne. Il s'agissait, sauf dans un cas, de patients ayant eu au moins une CE au cours de la maladie tumorale.

Le traitement le plus prescrit en deuxième intention était le lévétiracétam, dans 10 cas (22,7 %). Le valproate avait été prescrit huit fois en deuxième intention (18,2 %), la carbamazépine sept fois (15,9 %) et l'oxcarbazépine six fois (13,6 %).

L'indication d'une deuxième ligne de TAE était curative dans 39 cas (88,6 %), motivée par un échec du traitement précédent dans 31 cas (70,5 %).

Les patients recevaient en médiane une ligne de traitement par TAE au cours de la période de l'étude [1 ; 8].

#### 5.2. Prescription concomitante d'un TAE et d'une chimiothérapie

Un TAE était prescrit concomitamment à de la chimiothérapie chez 29 patients (5,6 % des patients de l'étude). Vingt-huit de ces patients avaient eu au moins une CE (soit 17,9 % des patients ayant eu au moins une CE) (Tableau V.1).

Parmi les patients dont la CE était survenue AVANT le diagnostic de TCP et traités par TAE :

- quatre (5,1 %) recevaient un TAE au moment du diagnostic de TCP,
- huit (10,1 %) recevaient encore un TAE lors de la chimiothérapie.

Parmi les patients dont la CE était survenue APRÈS le diagnostic de TCP, 22 (26,2 %) recevaient un TAE lors de la chimiothérapie.

Une fois le diagnostic de TCP connu, 53 prescriptions de TAE étaient relevées. Les TAE les plus prescrits étaient, par ordre de fréquence :

- le lévétiracétam, dans 16 cas (30,2 %),
- le valproate, dans 13 cas (24,5 %),
- la carbamazépine dans six cas (11,3 %),
- l'oxcarbazépine dans cinq cas (9,4 %),
- la lamotrigine dans cinq cas (9,4 %).

Par la suite, ne sont explicités que les résultats obtenus chez les patients dont les CE apparaissaient après le diagnostic de TCP (et dont le TAE avait par conséquent été



débuté après le diagnostic de TCP). Les résultats pour l'ensemble des patients sont explicités dans le Tableau XIII.

Dans cette sous-catégorie de patients, 43 prescriptions de TAE étaient relevées (Tableau XIII). Les TAE les plus prescrits étaient, par ordre de fréquence :

- le lévétiracétam, dans 13 cas (30,2 %),
- le valproate, dans 11 cas (25,6 %),
- la carbamazépine dans cinq cas (5,6 %),
- la lamotrigine dans cinq cas (11,6 %),
- l'oxcarbazépine dans trois cas (7,0 %).

Les TAE les plus prescrits en première intention étaient, par ordre de fréquence (Tableau XIV) :

- le lévétiracétam, dans 7 cas (31,8 %),
- le valproate, dans 7 cas (31,8 %),
- la carbamazépine dans quatre cas (18,2 %).

**Tableau XIII** : Traitement antiépileptique concomitant à la chimiothérapie chez les patients suivis pour TCP diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU ou au COL de Lille

	Tous patients (n = 522)		Patients avec CE (n = 156)		Patients avec CE survenue avant le diagnostic de TCP (n = 79)		Patients avec CE survenue après le diagnostic de TCP (n = 84)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TAE au diagnostic de TCP	29	5,6	28	17,9	8	10,1	<b>22</b>	<b>26,2</b>
Délai médian entre la prescription du premier TAE et le diagnostic de TCP [min ; max]	118 jours [-341 ; 5150]		104 jours [-341 ; 3117]		(-)127 jours [-2196 ; -29]		208 jours [6 ; 3117]	
Nombre médian de ligne de TAE [min ; max]	1 [1 ; 6]		1,5 [1 ; 6]		2,5 [1 ; 6]		<b>1 [1 ; 5]</b>	
Prescription totale de TAE une fois le diagnostic de TCP connu								
Amitriptyline	1	1,9	1	1,9	-	-	<b>1</b>	<b>2,3</b>
Carbamazépine	6	11,3	6	11,5	2	10,5	<b>5</b>	<b>11,6</b>
Clobazam	2	3,8	2	3,8	2	10,5	<b>1</b>	<b>2,3</b>
Lacosamide	2	3,8	2	3,8	2	10,5	<b>1</b>	<b>2,3</b>
Lamotrigine	5	9,4	5	9,6	1	5,3	<b>5</b>	<b>11,6</b>
Lévétiracétam	16	30,2	15	28,8	3	15,8	<b>13</b>	<b>30,2</b>
Oxcarbazépine	5	9,4	5	9,6	4	21,1	<b>3</b>	<b>7,0</b>
Phénytoïne	1	1,9	1	1,9	-	-	<b>1</b>	<b>2,3</b>
Topiramate	1	1,9	1	1,9	-	-	<b>1</b>	<b>2,3</b>
Valproate	13	24,5	13	25,0	4	21,1	<b>11</b>	<b>25,6</b>
Zonisamide	1	1,9	1	1,9	1	5,3	<b>1</b>	<b>2,3</b>
<b>somme</b>	<b>53</b>	<b>100,0</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>	<b>19</b>	<b>100,0</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>

TCP : tumeur cérébrale primitive ; CE : crise épileptique ; TAE : traitement antiépileptique ; n : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

**Tableau XIII : suite**

		Tous patients (n = 522)		Patients avec CE (n = 156)		Patients avec CE survenue avant le diagnostic de TCP (n = 79)		Patients avec CE survenue après le diagnostic de TCP (n = 84)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Motif d'arrêt des TAE	Arrêt suivi / décès patient	26	43,3	25	42,4	8	30,8	<b>20</b>	<b>44,4</b>
	Mauvaise tolérance / toxicité	9	15,0	9	15,3	7	26,9	<b>8</b>	<b>17,8</b>
	Inefficacité / échappement	11	18,3	11	18,6	6	23,1	<b>7</b>	<b>15,6</b>
	Arrêt des crises / décroissance du traitement	4	6,7	4	6,8	2	7,7	<b>2</b>	<b>4,4</b>
	Autre / indéterminé	10	16,7	10	16,9	3	11,5	<b>8</b>	<b>17,8</b>

TCP : tumeur cérébrale primitive ; CE : crise épileptique ; TAE : traitement antiépileptique ; n : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire ; COL : Centre Oscar Lambret

**Tableau XIV** : Prescription concomitante de traitements antiépileptiques chez les patients ayant eu une crise d'épilepsie après le diagnostic de TCP, chez les patients suivis pour TCP diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU ou au COL de Lille

	Patients avec CE survenue après le diagnostic de TCP	
	<i>n</i>	%
	22	
TAE de première intention		
Carbamazépine	4	18,2
Lamotrigine	2	9,1
Lévétiracétam	7	31,8
Oxcarbazépine	1	4,5
Phénytoïne	1	4,5
Valproate	7	31,8
Motif de prescription de la première ligne de TAE		
Curatif	17	77,3
Prophylactique	1	4,5
Autre / indéterminé	4	18,2
Prescription de TAE après l'initiation de la chimiothérapie antitumorale		
Amitriptyline	1	5,3
Carbamazépine	2	10,5
Lévétiracétam	9	47,4
Oxcarbazépine	2	10,5
Topiramate	1	5,3
Valproate	4	21,1
<i>somme</i>	19	100,0
Médecin prescripteur du TAE après l'initiation de la chimiothérapie antitumorale		
Pédiatre	3	15,8
Neuropédiatre	6	31,6
Urgentiste / réanimateur	2	10,5
Neurologue	1	5,3
Oncopédiatre	5	26,3
Indéterminé	2	10,5

TCP : tumeur cérébrale primitive ; CE : crise épileptique ; TAE : traitement antiépileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage

La première ligne de TAE avait été prescrite à but curatif dans 17 cas (77,3 %) et prophylactique dans un cas (4,5 %).

Dix-neuf TAE chez 12 patients différents avaient été prescrits après l'initiation de la chimiothérapie, soit 45,2 % des prescriptions de TAE dans cette sous-catégorie de patients. Les traitements prescrits étaient, par ordre de fréquence :

- le lévétiracétam, dans neuf cas (47,4 %),
- le valproate, dans quatre cas (21,1 %),
- la carbamazépine dans deux cas (10,5 %),
- l'oxcarbazépine dans deux cas (10,5 %)
- l'amitriptyline et le topiramate, dans un cas chacun (5,3 %).

Les médecins prescripteurs des TAE après l'initiation de la chimiothérapie étaient, par ordre de fréquence :

- neuropédiatre dans six cas (31,6 %),
- oncopédiatre dans cinq cas (26,3 %),
- pédiatre dans trois cas (15,8 %),
- réanimateur ou urgentiste deux cas (10,5 %),
- neurologue dans un cas (5,3 %).

### 5.3. Motif d'arrêt du TAE

La première cause de suspension des TAE, dans 63 cas (29,4 %), était l'arrêt des CE. L'arrêt du suivi du patient, ou son décès, était la seconde cause de suspension du TAE (58 cas, 27,1%).

L'inefficacité du TAE ou la récurrence des CE avait été à l'origine de l'arrêt du traitement dans 46 cas (21,5 %).

Dans 26 cas (12,1 %), la cause d'arrêt du TAE était autre ou ne pouvait être déterminée.

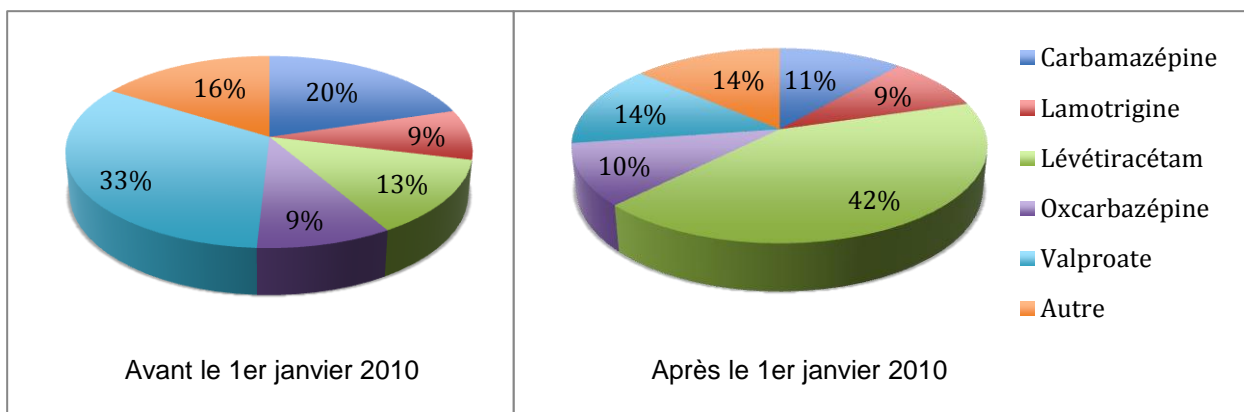
### 5.4. Evolution de l'épilepsie sous TAE

Les CE étaient contrôlées par les TAE dans 65 cas (56,0 %). Parmi ces derniers, elles étaient résolutive après la chirurgie tumorale dans 36 cas (31 %) et le TAE pouvait être suspendu. La durée médiane de maintien du TAE était de 20,8 mois [3,5 ; 80,8] chez les patients pour lesquels l'arrêt avait été possible secondairement à l'arrêt des crises.

Une stabilisation de l'épilepsie sous TAE était obtenue pour 17 patients (14,7 %) et l'épilepsie était pharmaco-résistante chez neuf patients (7,8 %). Enfin, l'évolution de l'épilepsie ne pouvait être déterminée chez 25 patients (21,6 %), soit en raison de leur décès, soit en raison de l'arrêt du suivi (perdus de vue).

### 5.5. Modification des prescriptions des TAE sur la période de l'étude

En supposant l'arrivée plus tardive sur le marché des TAE de deuxième génération, une analyse des TAE prescrits à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2010 était réalisée (Figure 2).



**Figure 2 :** Prescription des antiépileptiques selon la période de l'étude chez les patients suivis pour TCP diagnostiquée entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au CHRU ou au COL de Lille

Sur les 88 TAE prescrits, il s'agissait :

- du lévétiracétam dans 37 cas (42,0 %),
- du valproate dans 12 cas (13,6 %),
- de la carbamazépine dans 10 cas (11,4 %),
- de l'oxcarbazépine dans 9 cas (10,2 %),
- de la lamotrigine dans 8 cas (9,1 %).

Les 38 TAE prescrits en première intention après le 1<sup>er</sup> janvier 2010 étaient :

- le lévétiracétam dans 24 cas (57,1 %),
- le valproate dans huit cas (19,0 %),
- la carbamazépine dans six cas (14,3 %),
- la lamotrigine dans trois cas (7,1 %),
- l'oxcarbazépine dans un cas (2,4 %).

## Discussion

L'étude portait sur une population pédiatrique conséquente de 521 patients suivis pour 522 épisodes de TCP. Elle décrivait distinctement le groupe des patients ayant eu, avant ou après le diagnostic de TCP, une ou plusieurs CE.

Soixante-dix-neuf patients (15 % des patients de la cohorte) avaient eu au moins une CE avant le diagnostic de TCP. Il s'agissait majoritairement de crises partielles complexes (51 %) ou généralisées (37 %), pluriquotidiennes. L'EEG montrait des signes d'épilepsie dans la moitié des cas (48 %). Les CE étaient apparues dans un délai médian de 55 jours avant le diagnostic de TCP, auquel elles avaient mené dans 95 % des cas. Les facteurs de risque significatifs de CE avant le diagnostic de TCP étaient une TCP de bas grade, une localisation sus-tentorielle de la TCP, une absence d'hydrocéphalie, d'effet de masse et de symptomatologie d'HTIC au diagnostic. Plus le grade OMS de la TCP était faible, plus le risque d'avoir une CE avant le diagnostic était élevé.

Quatre-vingt-quatre patients (16 % des patients de la cohorte) avaient eu au moins une CE après le diagnostic de TCP. Les CE étaient partielles dans 56 % des cas et avaient été uniques ou rares à 41 %. Une cause tumorale était suspectée pour la majorité des crises, le plus souvent une progression tumorale et/ou des lésions diffuses. Les facteurs de risques significatifs de CE apparaissant après le diagnostic de TCP étaient une tumeur de haut grade, une localisation tumorale sus-tentorielle, une TCP d'emblée métastatique au diagnostic, la présence d'un reliquat post-chirurgical d'exérèse tumorale et une rechute tumorale.

Un TAE antiépileptique avait été prescrit chez 111 patients (71 %) ayant eu au moins une CE. Au total, 206 prescriptions de TAE étaient étudiées. Les TAE les plus prescrits en première et deuxième intention étaient le lévétiracétam, le valproate et la carbamazépine. Le TAE était prescrit à 91 % dans un but curatif. L'arrêt des CE était obtenu dans la majorité des cas, le plus souvent grâce à la chirurgie tumorale.

Vingt-neuf patients avaient reçu un TAE en même temps que de la chimiothérapie, dont 22 parmi ceux dont les CE étaient apparues après le diagnostic de TCP. Le TAE avait été débuté chez un patient recevant déjà une chimiothérapie dans 19 cas.

## 1. Comparaison de notre cohorte aux séries publiées

Dans notre série, 15% des patients avaient eu au moins une CE avant le diagnostic de TCP, ce qui est en adéquation avec les chiffres cités précédemment dans les séries publiées (5,6). La prépondérance de CE partielles paraissait moindre dans notre étude par rapport aux chiffres publiés, de 85 à 100 % (5,8–12). Les cohortes pédiatriques précédentes étaient toutefois de taille réduite, d'une vingtaine à quelques dizaines d'enfants. La méta-analyse publiée par Wilne *et al.*(6) en 2007 insistait aussi sur le fait que certaines études ne considéraient parfois qu'un certain sous-type histologique spécifique. La cohorte décrite dans cette thèse est de ce point de vue l'une des plus importantes jusque-là décrite.

Un des biais de l'étude était son caractère rétrospectif. Les CE étaient décrites dans les comptes rendus d'hospitalisation de façon souvent brève. Le type de CE, parfois non spécifié distinctement, était déduit de la symptomatologie décrite quand cela était possible. Un autre biais dans la description exacte des CE consistait dans le fait que l'hospitalisation initiale des enfants ne se faisait jamais directement en neurochirurgie pédiatrique. Elle était le fruit d'un parcours de soins en plusieurs étapes, typiquement : consultation éventuelle du médecin traitant, consultation dans un service d'urgence d'un hôpital de proximité, hospitalisation aux urgences et / ou à l'hospitalisation de courte durée pédiatriques du CHRU de Lille, avant l'hospitalisation en neurochirurgie pédiatrique. Les comptes rendus d'hospitalisation au CHRU étaient disponibles sur informatique et relus, ceux des centres hospitaliers de proximité, non disponibles sur informatique, n'avaient pas été consultés.

Le même biais s'appliquait au recueil des antécédents, notamment neurologiques et familiaux des patients. Ceux-ci étaient repris de façon succincte dans les différents courriers. Selon le signataire du courrier et sa spécialité, les antécédents étaient orientés. Par exemple, les courriers d'oncologie comprenaient les antécédents oncologiques familiaux, ce qui n'était que rarement le cas par ailleurs. Le fait d'avoir disposé au COL d'une base informatique supplémentaire, avec notamment l'accessibilité par informatique à une grande partie des courriers de périphérie, était aussi à l'origine d'un biais d'information. Un plus grand nombre de données était disponible pour les patients suivis au COL.

Un biais d'information pouvait aussi être présent dans le cas où le patient était suivi en neurologie pédiatrique au CHRU. La neurologie pédiatrique est une sur-spécialité qui, à l'inverse de l'oncologie pédiatrique ou de la neurochirurgie pédiatrique, est



moins centralisée en centre hospitalo-universitaire ou équivalent. Des neuropédiatres exercent dans les services de pédiatrie des centres hospitaliers de proximité. Le recueil des informations concernant le diagnostic, le suivi ou le traitement de l'épilepsie s'en trouvait être plus parcellaire pour les patients (nombreux) suivis par un neuro-pédiatre en périphérie.

La réalisation d'un EEG pour exploration d'une CE survenue sans diagnostic connu de TCP était réalisée chez 80 % des patients. Des signes électroencéphalographiques d'épilepsie n'étaient retrouvés que chez 48 % des patients ayant eu une crise avant le diagnostic de TCP. L'activité électrique tumorale n'est pas constante et il n'existe pas de pattern électroencéphalographique spécifique connu pour les TCP (36). Des anomalies focales à type d'activité épileptiforme ou de ralentissement sont décrites dans la zone tumorale, mais l'EEG peut aussi être normal ou montrer des anomalies focales dans une zone différente de la localisation tumorale (5,63). Une étude pédiatrique rétrospective récente de Preuß *et al.* (64) ne retenait plus d'intérêt à l'EEG dans le diagnostic des TCP et indiquait la nécessité de ne pas se fier à un EEG normal en cas de doute diagnostique. Cette attitude est à ne pas confondre avec l'intérêt croissant porté en neurochirurgie à l'électrocorticographie intraopératoire (ECoG – *intraoperative electrocorticography*) (65).

## **2. Facteurs de risque de crise épileptique avant le diagnostic**

La présence d'une épilepsie au diagnostic de TCP dépend principalement de la localisation et de l'histologie tumorale (4), mais elle est aussi liée à d'autres facteurs. La physiopathologie de l'apparition de l'épilepsie, complexe et multifactorielle, n'est encore que partiellement comprise. Les différentes hypothèses énoncées dans la littérature proposent des mécanismes variés, tels que des altérations du microenvironnement tumoral et du tissu péri-tumoral (modifications des neurotransmetteurs, du métabolisme ou du pH), la localisation aberrante de cellules nerveuses, des changements d'expression enzymatique et/ou protéique des cellules gliales ou neuronales (14,18).

Dans notre étude, les facteurs de risque de CE avant le diagnostic de TCP ne pouvaient être établis pour l'ensemble des critères recueillis. Le faible effectif de chaque histologie tumorale aurait rendu une analyse statistique peu fiable. Une analyse physiopathologique des mécanismes épileptogènes n'était pas envisageable.

L'absence d'hydrocéphalie et de symptômes d'HTIC étaient retrouvés comme facteurs de risque de CE avant le diagnostic. Ceci coïncidait avec la localisation tumorale et la présence plus fréquente de CE en cas de lésion sus-tentorielle. La présence d'une hydrocéphalie et d'une HTIC sont en effet liées plus fréquemment aux tumeurs sous-tentorielles (3,6,66). Ceci peut aussi expliquer le fait qu'un effet de masse apparaissait comme un facteur protecteur de l'apparition d'une CE. Il n'était pas fait de différence dans l'analyse statistique entre un effet de masse sur le V4 ou un effet de masse dans une localisation tumorale sus-tentorielle. Or, un effet de masse était plus fréquemment décrit dans les tumeurs sous-tentorielles : parmi 154 descriptions d'effet de masse, 132 (86 %) l'étaient pour des tumeurs sous-tentorielles. Une analyse dédiée aurait été nécessaire pour approfondir sur le sujet.

L'histologie de bas grade était un autre facteur de risque de CE avant le diagnostic de TCP. Ce fait est rapporté dans des publications et l'épilepsie semble liée aux tumeurs infiltrantes et/ou à croissance lente. Les tumeurs à croissance lente isoleraient des régions cérébrales par des effets vasculaires et mécaniques. La déafférentation partielle de régions corticales circonscrites serait à l'origine d'une hypersensibilité de dénervation et d'un milieu épileptogène (67,68). Les DNET (69) ou les astrocytomes pilocytiques, de bas grades et de limites précises, sont par exemple pourvoyeurs d'épilepsie chez l'enfant (70,71). Le caractère infiltrant des tumeurs à croissance rapide pourrait quant à lui endommager le réseau sous-cortical essentiel à la transmission de l'influx nerveux (18). De telles lésions seraient à l'origine de CE, de la propagation d'influx nerveux aberrants et/ou du caractère complexes de certaines CE partielles (72).

### **3. Crises épileptiques apparaissant après le diagnostic de TCP**

L'apparition de CE après le diagnostic de TCP se faisait dans 56 % sous la forme de CE partielles. Les CE étaient uniques ou rares dans 40 % des cas et l'EEG ne montrait des signes d'épilepsie que dans 26 % des cas.

#### **3.1. Facteurs de risque d'épilepsie après le diagnostic de TCP**

Contrairement à d'autres études (50), l'apparition de CE après le diagnostic de TCP n'était pas individualisée selon que les CE apparaissait à distance ou non du traitement tumoral. La méthodologie de l'étude avec l'inclusion de patients ayant un suivi de longueur variable était un élément ne permettant pas cette distinction. La

variabilité de la longueur du suivi était de ce fait intégrée au modèle statistique utilisé pour la recherche des facteurs de risques de CE après le diagnostic. Cette inégalité de longueur de suivi se notait aussi dans le fait que la plupart des variables continues n'avaient pas de distribution gaussienne, ce qui explique l'utilisation des médianes comme variable de comparaison des données continues.

La localisation sus-tentorielle de la lésion tumorale, une rechute tumorale ou la présence d'un reliquat tumoral étaient des facteurs de risque significatifs de CE à distance du diagnostic. Ces facteurs de risque étaient comparables à ceux publiés (13). Un ensemble de facteurs de risque étaient distincts, suivant que les premières CE se produisaient avant ou après le diagnostic. :

- la présence de métastase comptait parmi les facteurs de risque de CE après le diagnostic, qui ne faisaient pas partie des facteurs de risque de CE avant le diagnostic de TCP,
- les tumeurs de haut grade étaient plus à risque de CE après le diagnostic alors que les tumeurs de bas grade étaient un facteur de risque de CE avant le diagnostic,
- l'hydrocéphalie, un effet de masse ou des symptômes d'HTIC au diagnostic n'étaient plus des facteurs protecteurs de CE significatifs après le diagnostic.

Pris conjointement, ces facteurs étaient probablement expliqués par le fait que les tumeurs de haut grade étaient plus pourvoyeuses de rechutes tumorales et plus souvent liées à des métastases. A fortiori, la progression tumorale, prise isolément, n'était pas un facteur étudié par l'analyse statistique mais il s'agissait d'une cause donnée par le clinicien à 78 % des CE d'origine tumorale (soit à 55 % des CE suivant le diagnostic de TCP et pour lesquelles une cause était retrouvée).

L'hydrocéphalie et les symptômes d'HTIC, étaient liés aux tumeurs sous-tentorielles. La chirurgie n'apparaissait pas statistiquement pourvoyeuse de CE, qu'il s'agisse d'un geste de biopsie ou d'exérèse tumorale. Une CE péri-chirurgicale était décrite chez 14 patients, soit 3 % des patients ayant été opéré. Ce chiffre était proche, bien que légèrement inférieur, aux données publiées par Hardesty *et al.* en 2011 (73).

Enfin, l'âge ou le sexe n'étaient des facteurs de risque de CE ni avant ni après le diagnostic de TCP, confirmant les données récentes publiées (50).

#### 4. Traitement de l'épilepsie

##### 4.1. Prescription des traitements antiépileptiques chez les patients de l'étude

La cohorte pédiatrique de 522 enfants présentée étudiait un grand intervalle de temps pendant lequel les TAE de seconde génération avaient connu une plus large distribution dans la population pédiatrique. L'intérêt porté au lévétiracétam ou au valproate apparaissait de plus en plus net dans les études publiées sur cette période chez l'adulte et dans les rares études chez l'enfant. Ces deux molécules étaient les plus prescrites dans la population étudiée, de façon globale ainsi qu'en première intention. D'autres antiépileptiques prescrits fréquemment étaient la carbamazépine, un antiépileptique de première génération, ou la lamotrigine et l'oxcarbazépine, antiépileptiques de deuxième génération.

Après 2010, la part prise par le lévétiracétam augmentait de 13 à 42 % alors que la place du valproate diminuait de 33 à 14 %. La prescription de carbamazépine diminuait, mais de façon moindre et celles de lamotrigine ou de l'oxcarbazépine semblaient stables. La tendance était la même parmi les traitements prescrits en première ou deuxième ligne.

Le nombre assez faible de patients sous TAE ne permettait pas de conclure à des pratiques systématiques, mais la tendance observée montrait l'augmentation de la prescription d'un nouvel antiépileptique jugé efficace, le lévétiracétam, aux dépens d'un antiépileptique plus ancien, le valproate.

Aucune indication stricte n'apparaît dans la littérature et les TAE à initier dépendent aussi de données intrinsèques au patient (âge, sexe, poids, risque d'effets secondaires ou d'interactions médicamenteuses) (48). Ces données n'étaient pas relevées dans l'étude. Leur recueil aurait été rendu d'autant plus compliqué que les prescripteurs exacts des TAE restaient difficiles à identifier. Il semblait d'après les données recueillies que le médecin prescripteur était le plus fréquemment un neuro-pédiatre. Cependant, le médecin prescripteur identifié était généralement le signataire du courrier. Le médecin prescripteur était donc plutôt le reflet du contexte dans lequel s'était faite la prescription. La prescription sur avis spécialisé par exemple ne pouvait pas être prise en compte dans l'étude.

Les patients traités par TAE recevaient en médiane une ligne de traitement. Certains avaient pu recevoir jusqu'à huit traitements pour obtenir une réduction du nombre de

CE. L'arrêt des crises était obtenu sous traitement dans 56 % des cas et 29 % des TAE étaient suspendus pour arrêt des crises. Une unique étude pédiatrique de 2009 était disponible pour comparaison (42). Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 32 patients traités entre 2000 et 2007 dans deux centres new-yorkais. L'arrêt des crises n'était obtenu que dans 12 % des cas sur cette petite cohorte. Des publications chez l'adulte rapportent pourtant une efficacité du lévétiracétam sur le contrôle des crises chez 60 à 100 % des patients atteints de gliomes et traités pour CE (48). Le valproate serait efficace dans 55 à 78 % des cas chez ces mêmes patients. La validité d'une quelconque comparaison avec la cohorte de cette étude resterait toutefois très incertaine, notamment par le fait que les tumeurs de l'adulte pourraient être de physiopathologie différente que les tumeurs pédiatriques (fréquence plus importante des tumeurs de haut grade).

La prise en charge chirurgicale, quand elle est possible, demeure la prise en charge tumorale de première intention des TCP (74). Si elle n'est pas réalisée dans un but premier de traitement des CE, la prise en charge chirurgicale en représente aussi un traitement de choix (36). L'arrêt des TAE était secondaire à l'arrêt des crises après la chirurgie tumorale dans 55 % des cas relevés dans l'étude.

L'alternative thérapeutique aux TAE pour certaines épilepsies pharmaco-résistantes peut aussi être la chirurgie à visée antiépileptique. Une étude internationale de l'International League Against Epilepsy's Pediatric Epilepsy Surgery Task Force sur 543 patients traités en 2004 avait ainsi montré que les tumeurs du lobe temporal et les dysplasies corticales frontales représentaient le pourcentage le plus élevé des chirurgies pour épilepsie (75). Toutefois, aucune prise en charge chirurgicale de la TCP dans un but spécifique de contrôle de l'épilepsie n'était notée chez les patients de notre étude.

L'épilepsie secondaire à une TCP et pharmaco-résistante varie selon les études entre 17 et 26 % (patients majoritairement atteints de tumeurs supratentorielles) (42,76). Dans notre étude, l'épilepsie était jugée pharmaco-résistante dans 8 % des cas. L'évolution de l'épilepsie était cependant indéterminée dans 22% des cas, soit pour arrêt du suivi (dont décès), soit pour manque d'information (données manquantes).

La prescription concomitante de TAE et de chimiothérapie pourrait être à l'origine d'effets secondaires plus fréquents ou d'une baisse d'efficacité des thérapeutiques

(antitumorales ou antiépileptiques) (34). La suspension du TAE pour effets secondaires n'était en fréquence que la quatrième cause d'arrêt des TAE dans l'étude. Il n'était pas possible d'étudier en détail les effets secondaires mais un effet secondaire grave (syndrome de Lyell) n'était rapporté que dans un cas. Cet effet secondaire s'était produit alors que le patient n'était pas encore traité pour la TCP et ne recevait donc aucun traitement oncologique spécifique.

Sur 84 patients ayant eu des CE une fois le diagnostic de TCP posé, 22 (26 %) recevaient un traitement antiépileptique concomitant à de la chimiothérapie. Ce faible effectif ne permettait pas d'établir de relation statistique entre les motifs d'arrêt des TAE dans cette sous-catégorie de la population.

En analysant plus précisément la prescription des TAE chez ces patients, il apparaissait que parmi les 43 prescriptions de TAE, 19 avaient été débutés après l'initiation de la chimiothérapie. Le TAE prescrit était la carbamazépine dans deux cas, ce qui aurait pu mener à des interactions thérapeutiques. Il s'agissait en définitif de cas très rares sur les 15 ans de recueil de l'étude. Il n'était pas possible de déduire de ces cas une éventuelle baisse d'efficacité de la chimiothérapie par les TAE.

La prescription concomitante de TAE et de corticoïdes, qui peut aussi être à l'origine d'interactions, était probablement plus fréquente. Un des faits marquant du recueil était toutefois la difficulté à établir les doses et les périodes exactes de traitement par corticoïdes reçu par les patients. Des doses non négligeables de corticoïdes (plus de 1 mg/kg/jour) pouvaient ainsi être administrées régulièrement pendant la période péri-opératoire, à visée antiémétique ou sur de longues périodes pour le traitement de l'HTIC. Ces doses n'apparaissent que rarement dans les courriers. Leur étude n'était pas poursuivie devant le nombre de données manquantes qui constituait un biais d'information trop important.

#### 4.2. Le cas des gliomes

L'activité épileptique est liée pour partie à un défaut de la balance de signaux excitateurs et inhibiteurs dans le tissu cérébral. Le développement d'un foyer épileptogène est le fruit d'une augmentation des signaux excitateurs glutamatergiques et d'une altération des signaux médiés par l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) (21). D'une part, la perte sélective d'interneurones inhibiteurs, des changements dans les caractéristiques des récepteurs ou une activité diminuée des synapses inhibitrices seraient à l'origine de modification des voies GABAergiques. Des voies de

signalisation cellulaire, incluant la voie mTOR (*molecular target of Rapamycin*), contribueraient d'autre part à la formation de réseaux neuronaux aberrants dans des syndromes épileptiques tels que ceux rencontrés dans la sclérose tubéreuse de Bourneville (21).

Les gliomes semblent induire une activité épileptogène dans le cortex péri-tumoral, dépendante de voies de signalisation glutamatergiques et GABAergiques (77). La proximité des cellules tumorales d'origine gliale induirait une expression accrue de récepteurs au glutamate, une activité glutamatergique augmentée et une diminution de l'expression des récepteurs au GABA dans le tissu cérébral adjacent à la tumeur (78). S'il a été suggéré que la croissance tumorale stimulerait les CE, l'inverse serait également vrai et l'augmentation de l'activité épileptogène stimulerait aussi la croissance tumorale. L'accumulation de glutamate dans le milieu péri-tumoral des gliomes en serait une des raisons (79,80).

Le glutamate agirait comme facteur de croissance autocrine par la stimulation des récepteurs glutamatergiques au NMDA (*N*-méthyl-D-Aspartate) des cellules gliomateuses (ANNEXE 6). Ceci entraînerait une prolifération et une augmentation de la mobilité des cellules tumorales, ainsi qu'une cytotoxicité sur les neurones adjacents, permettant une expansion plus aisée des cellules tumorales.

Une autre voie responsable de cette interdépendance entre CE et cellules tumorales serait la voie mTOR. L'hyperactivation de la voie mTOR induirait une augmentation de la synthèse de récepteurs au NMDA immatures et une altération de la régulation de canaux  $Cl^-$  à l'origine de la dépolarisation neuronale en réponse au GABA. Ces mécanismes affecteraient la différenciation, la migration et l'excitabilité neuronale, la croissance axonale et dendritique (81). Or, des mutations activatrices variées de la voie des kinases RAS-RAF-MAPK (mitogen-activated protein kinase) activant la voie mTOR sont fréquentes dans les cellules gliomateuses (48).

Suivant ce postulat d'interdépendance entre croissance tumorale et CE, certains TAE pourraient améliorer le contrôle tumoral. Les effets les mieux documentés concernent le valproate, dont l'action pharmacologique antiépileptique serait consécutive à une inhibition de l'enzyme de dégradation du GABA et à des modifications de l'excitabilité membranaire via des effets sur les canaux sodiques (82). Cette action serait complétée par un effet inhibiteur des HDAC : en stimulant l'acétylation des histones, le valproate contribuerait à un déroulement de la chromatine rendant l'ADN

plus accessible et donc plus sensible aux effets de la radiothérapie ou des chimiothérapies, dont le témozolomide (83).

Enfin, le valproate et le lévétiracétam pourraient aussi avoir des effets bénéfiques dans le traitement des TCP par une inhibition de la transcription du gène de l'enzyme de réparation de l'ADN, la MGMT.

Plusieurs études de phase 1 et 2 chez l'adulte ont montré des réponses tumorales sous valproate, en monothérapie ou en combinaison, dans le traitement de tumeurs solides ou hématologiques (84–86). Dans le cadre des TCP, il a été démontré que le valproate aurait un effet positif sur la survie en combinaison au témozolomide dans le traitement des glioblastomes de l'adulte (87). Dans d'autres études chez l'adulte, un traitement par valproate associé à la radiothérapie aurait apporté une augmentation de la survie globale de deux à dix mois, indépendamment du traitement par témozolomide (88,89). Ces derniers résultats, issus d'une analyse rétrospective d'essais contrôlés, n'ont cependant pas été retrouvés dans une méta-analyse récente et resteraient à contrôler par une étude dédiée d'envergure (90).

Deux études pédiatriques prospectives sur de petits échantillons (respectivement 26 et 34 patients) avaient par ailleurs étudié la tolérance et l'efficacité du valproate chez les patients atteints de gliomes de haut grade réfractaires (91) ou de tumeurs solides variées (92). Les résultats étaient également encourageants : bonne tolérance du valproate aux doses thérapeutiques nécessaires à l'inhibition des HDAC, obtention d'une réponse complète chez un patient dans la première étude, amélioration de 30 % du taux de survivants à cinq ans dans la seconde étude. La dose nécessaire à l'inhibition des HDAC était proche des seuils maximum tolérés et donc supérieure aux doses utilisées dans l'épilepsie. D'autres petites cohortes rétrospectives auraient aussi montré un effet bénéfique du valproate dans le traitement de TCP de haut grade, mais la faible taille des échantillons limitait leur puissance statistique (93,94).

Enfin, des données précliniques ont également suggéré l'intérêt du valproate dans des modèles *in vivo* de xénogreffes de médulloblastome (95).

Pour confirmer ces hypothèses, de nombreux essais étudiant l'efficacité du valproate dans les TCP de l'adulte et de l'enfant sont actuellement en cours (plus de 70 essais répertoriés dans la base de données du U.S. National Institutes of Health, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Par exemple, l'étude européenne de la SIOP récemment ouverte aux inclusions et portant sur le traitement des épendymomes de l'enfant, prévoit l'utilisation randomisée du valproate en association avec la chimiothérapie,



puis en traitement d'entretien chez les enfants de moins de 12 mois. Les recommandations actuelles de la SFCE prévoient également l'utilisation du valproate en traitement d'entretien des tumeurs rhabdoïdes et térétoïdes atypiques (ATRT). Dans ces deux indications, le valproate est proposé pour ses propriétés inhibitrices des HDAC.

Concernant le lévétiracétam, une seule étude rétrospective dans le traitement du glioblastome chez 103 patients adultes en a montré un effet thérapeutique en combinaison à la radiothérapie et à une chimiothérapie par témozolomide. La survie sans progression semblait améliorée de trois mois par l'adjonction de lévétiracétam au traitement classique et la survie globale de neuf mois (96).

Le lévétiracétam et le valproate ont démontré leur efficacité dans le traitement des CE liées au TCP chez l'adulte. De ce fait, et dans l'hypothèse de leur éventuelle efficacité antitumorale, leur utilisation fait actuellement consensus pour le traitement symptomatique des CE apparaissant chez les patients adultes atteints de TCP (48,97) : une monothérapie par lévétiracétam ou valproate est recommandée en première intention et, en cas d'échec de monothérapie, une association de ces deux traitements. Par analogie, mais en l'absence d'étude solide, une attitude similaire est préconisée chez l'enfant (4).

#### 4.3. Traitement antiépileptique péri-chirurgical

Un seul patient de l'étude avait reçu un TAE prophylactique péri-chirurgical, de façon très transitoire (48 heures), faisant poser la question de la motivation réelle de l'initiation du traitement chez ce patient qui n'avait par ailleurs jamais présenté de CE, mais dont la tumeur avait été diagnostiquée sur un syndrome confusionnel.

Si le traitement prophylactique de l'épilepsie n'est globalement pas recommandé, la question se pose parfois de mettre en place un traitement dans certaines situations à risque, dont fait partie la chirurgie tumorale (première ou récidivante). Le sur-risque d'épilepsie dans la chirurgie tumorale n'est cependant que peu clairement prouvé et se base plutôt sur le risque démontré élevé d'épilepsie lors de la neurochirurgie post-traumatique. Bauer et al. recommandent de ce fait un arrêt rapide de la thérapeutique anticonvulsivante péri-chirurgicale en l'absence de crise (41). Cette pratique n'était pas en œuvre chez les patients de l'étude. Cette décision semblait raisonnable devant le taux faible de CE dans la population étudiée. Elle impliquait bien sûr une vigilance

péri-opératoire attentionnée, notamment des facteurs métaboliques (comme les dysnatrémies), par des équipes spécialisées et entraînées à la surveillance de ce type rare de chirurgie.

#### 4.4. Arrêt du traitement antépileptique

La durée médiane de traitement était de 21 mois pour les 50 patients de notre étude ayant pu être sevré de TAE pour arrêt des crises. Une récurrence de crise était notée chez deux patients.

Il n'existe pas de recommandations ou d'études pédiatriques claires sur la durée de maintien du TAE chez les enfants atteints de TCP (4). Le risque de récurrence de CE était de 27 % dans une étude de 2006 sur 157 patients survivants de TCP diverses et atteints d'épilepsie (98). Parmi 62 patients chez qui le TAE avait été arrêté, 17 patients avaient une récurrence des CE dans un délai médian de 0,8 ans. Les facteurs de risque retrouvés pour cette récurrence des CE étaient des résections tumorales multiples et une radiothérapie encéphalique.

Wells *et al.* recommandaient un arrêt du TAE trois mois après la chirurgie tumorale, pour les patients (pédiatriques) ayant eu des crises pré-opératoires et en cas d'absence de récurrence de CE dans la période post-opératoire (4). En cas de persistance de crise, ils recommandaient d'arrêter le traitement en cas d'absence de CE pendant deux ans mais insistaient sur le risque élevé de récurrence de CE dans cette population. Ce risque serait d'autant plus élevé que persisteraient des facteurs favorisant l'épilepsie, qu'il s'agisse par exemple d'un reliquat tumoral, d'une cicatrice épileptogène ou d'un antécédent de radiothérapie crâniale. La décision de l'arrêt éventuel des traitements antiépileptiques dans un tel contexte devrait ainsi rester une décision de spécialiste, éventuellement à discuter de façon collégiale.

#### 4.5. Crises épileptiques, tumeurs cérébrales et radiothérapie

Le risque de CE suivant la radiothérapie ne pouvait être analysé dans l'étude. Un modèle statistique fiable n'était pas envisageable en raison de la durée trop inégale du suivi des patients. Il reste que la radiothérapie, si elle est une pierre angulaire du traitement des TCP (74), est aussi la première cause d'effets secondaires à long terme du traitement des TCP pédiatriques (2). La radiothérapie est notamment la cause d'effets secondaires cognitifs marqués (99,100). Les TAE peuvent aussi être

pourvoyeurs d'effets secondaires sur le développement cognitif (101). Ces effets sont connus pour le phénobarbital et les benzodiazépines. Le valproate semblerait ne pas altérer les fonctions cognitives à des dosages thérapeutiques contrôlés. Le lévétiracétam quant à lui n'aurait pas d'effets secondaires sur la cognition. L'oxcarbazépine ou la lamotrigine pourrait avoir des effets bénéfiques sur l'attention (102).

La prise en compte des effets secondaires des TAE, au même titre que les interactions médicamenteuses, serait un élément à prendre en compte dans leur choix chez les patients suivis pour TCP, d'autant qu'il s'agit de patient aux médications et comorbidités multiples.

#### 4.6. Quel futur pour quels traitements antiépileptique dans les TCP de l'enfant ?

Aucune recommandation ni essai de grande ampleur n'ont été publiés concernant le traitement de l'épilepsie chez les patients pédiatriques atteints de TCP. La prise en charge de l'épilepsie en cas de TCP chez l'adulte est encore discutée, alors même que les prises en charges pédiatriques actuelles s'en inspirent. Le fait de calquer la prise en charge de l'épilepsie chez les enfants porteurs d'une tumeur cérébrale sur celle des patients adultes est d'ailleurs tout à fait discutable dans la mesure où le type de tumeurs rencontrées dans ces deux populations diffère sur plusieurs points. En effet, les répartitions des différents sous-types histologiques, le profil biologique des tumeurs rencontrées ainsi que leurs localisations sont très différents. Ce mimétisme de prise en charge est largement lié au manque de données spécifiques disponibles chez l'enfant.

Le lévétiracétam et le valproate font consensus à l'heure actuelle, pour leur efficacité antiépileptique, leur moindre risque d'interactions médicamenteuses, leurs faibles effets secondaires et leurs potentielles activités antinéoplasiques. Ils devraient être utilisés en priorité mais leur efficacité serait à confirmer par des études dédiées.

Le valproate notamment, en l'absence de contre-indication, devrait probablement être priorisé par exemple chez certains patients atteints de gliomes ou d'ATRT, maladies pour lesquelles les preuves de son efficacité semblent les plus nombreuses. Le dosage des taux sanguins de valproate étant accessible et de pratique courante pour le contrôle de l'activité antiépileptique, il serait aussi à monitorer pour atteindre des taux suffisant à l'inhibition des HDAC.

L'avancée des connaissances sur la physiopathologie de l'épilepsie liée aux TCP, notamment dans le cas des gliomes, pourrait aussi ouvrir la voie à de nouvelles pratiques thérapeutiques. Les inhibiteurs de mTOR comme la rapamycine sont utilisés chez les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville à la fois pour le traitement des pathologies tumorales et pour le traitement de l'épilepsie. La généralisation de telles pratiques est à l'étude pour le traitement de certains syndromes épileptiques acquis ou d'origine génétique (103). Elle pourrait être étudiée chez les patients atteints de gliomes dont la tumorigenèse s'avère dépendante de cette voie de signalisation cellulaire.

## Conclusion

L'épilepsie dans les TCP est une comorbidité majeure et fréquente, que l'EEG n'objectivait qu'imparfaitement dans l'étude. La physiopathologie des CE dans les TCP est complexe et la description des crises reste probablement un outil majeur de leur évaluation.

Le lévétiracétam ou le valproate apparaissent comme des traitements de choix de l'épilepsie liée aux TCP. Des études prospectives à plus grande échelle seraient nécessaires pour confirmer en population pédiatrique les résultats obtenus chez l'adulte.

La pratique clinique dans les centres de l'étude semblait s'être faite en faveur d'un choix de plus en plus fréquent du lévétiracétam, semble-t-il aux dépens du valproate. Ce dernier, connu pour ses effets antinéoplasique ne devrait pas être négligé pour autant et pourrait être privilégié chez les patients atteints de gliomes ou d'ATRT, voire de médulloblastomes. L'instauration prophylactique d'un TAE chez les enfants atteints de TCP ne fait pas consensus et devrait être arrêtée.

Un TAE serait à envisager dès la première crise, d'autant plus qu'existeraient des facteurs de risque de récurrence évidents, tels une résection tumorale incomplète ou une localisation tumorale initiale sus-tentorielle. Le choix du TAE nécessiterait probablement une discussion multidisciplinaire, impliquant les différents acteurs de la prise en charge de ces patients et au minimum neurochirurgiens, neuropédiatres et oncologues, pourquoi pas à l'occasion des RCP de neuro-oncologie pédiatrique. Un intérêt particulier devrait y être porté sur l'évolution attendue de la maladie tumorale et les traitements envisagés pour le patient (radiothérapie, chimiothérapies), notamment pour diminuer le risque de devoir changer de TAE en cas d'interactions attendues.

L'arrêt du TAE enfin, semblerait pouvoir être précoce (quelques mois) en cas de CE pré-opératoire suivie d'une résection tumorale complète et en l'absence de récurrence de CE post-opératoire. Dans tous les autres cas, il s'agirait d'une décision spécialisée.

Des recommandations nationales pour le traitement des CE chez les patients de moins de 18 ans atteints de TCP pourraient aussi être établies.

## Bibliographie

1. Lacour B, Goujon S, Guissou S, Guyot-Goubin A, Desmée S, Désandes E, et al. Childhood cancer survival in France, 2000–2008: *Eur J Cancer Prev*. 2014 Sep;23(5):449–57.
2. Pollack IF, Jakacki RI. Childhood brain tumors: epidemiology, current management and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2011 Sep;7(9):495–506.
3. Ullrich NJ. Neurologic Sequelae of Brain Tumors in Children. *J Child Neurol*. 2009 Nov 1;24(11):1446–54.
4. Wells EM, Gaillard WD, Packer RJ. Pediatric brain tumors and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2012 Mar;19(1):3–8.
5. Fattal-Valevski A, Nissan N, Kramer U, Constantini S. Seizures as the Clinical Presenting Symptom in Children with Brain Tumors. *J Child Neurol*. 2013 Mar 1;28(3):292–6.
6. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007 Aug;8(8):685–95.
7. Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007 May;6(5):421–30.
8. Sjörs K, Blennow G, Lantz G. Seizures as the presenting symptom of brain tumors in children. *Acta Pædiatrica*. 1993 Jan 1;82(1):66–70.
9. Williams BA, Abbott KJ, Manson JI. Cerebral Tumors in Children Presenting With Epilepsy. *J Child Neurol*. 1992 Jul 1;7(3):291–4.
10. Ibrahim K, Appleton R. Seizures as the presenting symptom of brain tumours in children. *Seizure*. 2004 Mar;13(2):108–12.
11. Blume WT, Girivin JP, Kaufmann JCE. Childhood brain tumors presenting as chronic uncontrolled focal seizure disorders. *Ann Neurol*. 1982 Dec 1;12(6):538–41.
12. Patel H, Garg BP, Salanova V, Boaz JC, Luerssen TG, Kalsbeck JE. Tumor-Related Epilepsy in Children. *J Child Neurol*. 2001 Feb 1;16(2):141–5.
13. Shuper A, Yaniv I, Michowitz S, Kornreich L, Schwartz M, Goldberg-Stern H, et al. Epilepsy associated with pediatric brain tumors: the neuro-oncologic perspective. *Pediatr Neurol*. 2003 Sep;29(3):232–5.
14. Schaller B, Rüegg SJ. Brain Tumor and Seizures: Pathophysiology and Its Implications for Treatment Revisited. *Epilepsia*. 2003 Sep 1;44(9):1223–32.
15. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2008 Feb;108(2):227–35.
16. Aronica E, Yankaya B, Jansen GH, Leenstra S, Van Veelen CWM, Gorter JA, et al. Iontropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumours from patients with intractable epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2001 Jun 1;27(3):223–37.
17. Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurg Rev*. 2009 Feb 11;32(3):275–85.
18. You G, Sha Z, Jiang T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure*. 2012 Apr;21(3):153–9.

19. Hulkkonen J, Koskikallio E, Rainesalo S, Keränen T, Hurme M, Peltola J. The balance of inhibitory and excitatory cytokines is differently regulated in vivo and in vitro among therapy resistant epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2004 Apr;59(2–3):199–205.
20. Myers CT, Mefford HC. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med* [Internet]. 2015 Aug 25 [cited 2016 Mar 22];7(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549122/>
21. Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [cited 2016 Mar 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50785/>
22. Ivens S, Kaufer D, Flores LP, Bechmann I, Zumsteg D, Tomkins O, et al. TGF- $\beta$  receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. *Brain.* 2007 Feb 1;130(2):535–47.
23. Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, Leenstra S, Yankaya B, Troost D. Expression of connexin 43 and connexin 32 gap-junction proteins in epilepsy-associated brain tumors and in the perilesional epileptic cortex. *Acta Neuropathol (Berl).* 2001 May;101(5):449–59.
24. Villemure J-G, de Tribolet N. Epilepsy in patients with central nervous system tumors. *Curr Opin Neurol.* 1996 Dec;9(6):424–8.
25. Schaller B. Influences of brain tumor-associated pH changes and hypoxia on epileptogenesis. *Acta Neurol Scand.* 2005 Feb 1;111(2):75–83.
26. Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui C-H, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol.* 2008 Jan 1;19(1):178–84.
27. Murphy ES, Xie H, Merchant TE, Yu JS, Chao ST, Suh JH. Review of cranial radiotherapy-induced vasculopathy. *J Neurooncol.* 2015 Feb 12;122(3):421–9.
28. Passos J, Nzwalo H, Marques J, Azevedo A, Netto E, Nunes S, et al. Late Cerebrovascular Complications After Radiotherapy for Childhood Primary Central Nervous System Tumors. *Pediatr Neurol.* 2015 Sep 1;53(3):211–5.
29. Oi S, Kokunai T, Ijichi A, Matsumoto S, Raimondi AJ. Radiation-induced Brain Damage in Children. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1990;30(1):36–42.
30. Armstrong GT. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: The experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010 Jul;14(4):298–303.
31. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Huang S, Ness KK, Leisenring W, et al. Long-Term Outcomes Among Adult Survivors of Childhood Central Nervous System Malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Jul 1;101(13):946–58.
32. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, et al. Long-Term Neurologic and Neurosensory Sequelae in Adult Survivors of a Childhood Brain Tumor: Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 1;21(17):3255–61.
33. Haut S, Shinnar S. Considerations in the Treatment of a First Unprovoked Seizure. *Semin Neurol.* 2008 Jul;28(03):289–96.
34. Ruggiero A, Rizzo D, Mastrangelo S, Battaglia D, Attinà G, Riccardi R. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs in children with brain tumors: Is it time to change treatment? *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Feb 1;54(2):193–8.
35. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol.* 2003 Jul;2(7):404–9.

36. Guerrini R, Rosati A, Giordano F, Genitori L, Barba C. The medical and surgical treatment of tumoral seizures: Current and future perspectives. *Epilepsia*. 2013 Dec 1;54:84–90.
37. Taguchi K, Kouroki M, Ohmura T, Jono H, Endo F, Saito H. Carbamazepine–imatinib interaction in a child with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Int*. 2014 Aug 1;56(4):e33–6.
38. Reardon DA, Vredenburgh JJ, Desjardins A, Peters K, Gururangan S, Sampson JH, et al. Effect of CYP3A-inducing anti-epileptics on sorafenib exposure: results of a phase II study of sorafenib plus daily temozolomide in adults with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2011 Jan;101(1):57–66.
39. White HS, Smith MD, Wilcox KS. Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs. In: R. Eugene Ramsay JCC, Kevin M. Kelly, Ilo E. Leppik and Emilio Perucca, editor. *International Review of Neurobiology* [Internet]. Academic Press; 2007 [cited 2015 Jul 24]. p. 85–110. (The Neurobiology of Epilepsy and Aging; vol. 81). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774206810068>
40. Arzimanoglou A, Ben-Menachem E, Cramer J, Glauser T, Seeruthun R, Harrison M. The evolution of antiepileptic drug development and regulation. *Epileptic Disord*. 2010 Mar 1;12(1):3–15.
41. Treatment of epileptic seizures in brain tumors: a critical review - Springer. [cited 2014 Oct 9]; Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10143-014-0538-6/fulltext.html>
42. Sogawa Y, Kan L, Levy AS, Maytal J, Shinnar S. The Use of Antiepileptic Drugs in Pediatric Brain Tumor Patients. *Pediatr Neurol*. 2009 Sep;41(3):192–4.
43. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, Thomas P, Frenay M. Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: Increase of haematologic toxicity. *Ann Oncol*. 2001 Feb 1;12(2):217–9.
44. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone Deacetylase Is a Direct Target of Valproic Acid, a Potent Anticonvulsant, Mood Stabilizer, and Teratogen. *J Biol Chem*. 2001 Sep 28;276(39):36734–41.
45. Hosein AN, Lim YC, Day B, Stringer B, Rose S, Head R, et al. The effect of valproic acid in combination with irradiation and temozolomide on primary human glioblastoma cells. *J Neurooncol*. 2015 Feb 4;122(2):263–71.
46. Chie EK, Shin JH, Kim JH, Kim HJ, Kim IA, Kim IH. In Vitro and In Vivo Radiosensitizing Effect of Valproic Acid on Fractionated Irradiation. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. 2015 Jul;47(3):527–33.
47. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar 1;54(3):551–63.
48. Huberfeld G, Vecht CJ. Seizures and gliomas - towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol*. 2016 Mar 11;
49. Sherman JH, Moldovan K, Yeoh HK, Starke RM, Pouratian N, Shaffrey ME, et al. Impact of temozolomide chemotherapy on seizure frequency in patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2011 Jan 14;114(6):1617–21.
50. Ullrich NJ, Pomeroy SL, Kapur K, Manley PE, Goumnerova LC, Loddenkemper T. Incidence, risk factors, and longitudinal outcome of seizures in long-term survivors of pediatric brain tumors. *Epilepsia*. 2015 Aug 1;n/a – n/a.
51. Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia*. 2010 Apr 1;51(4):715–7.
52. Collège des enseignants de neurologie (CEN). *Neurologie*. 4ème édition. Elsevier Masson; 2012. 464 p. (Réussir les ECN).



53. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia*. 1993 Jul 1;34(4):592–6.
54. Freilich ER, Schreiber JM, Zelleke T, Gaillard WD. Pediatric status epilepticus: identification and evaluation. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Dec;26(6):655–61.
55. M. CLANET, J. PERRET. Conférence de consensus : Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. *Anaes*; 2004.
56. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Tumeurs cérébrales : Classification histologique et pathologie moléculaire. In: *Cancer et environnement* [Internet]. Les éditions Inserm; 2008. p. 889. Available from: <http://hdl.handle.net/10608/102>
57. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007 Aug;114(2):97–109.
58. Vanan MI, Eisenstat DD. DIPG in Children – What Can We Learn from the Past? *Front Oncol* [Internet]. 2015 Oct 21 [cited 2016 Mar 12];5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4617108/>
59. Kepes JJ. Pleomorphic xanthoastrocytoma: the birth of a diagnosis and a concept. *Brain Pathol Zurich Switz*. 1993 Jul;3(3):269–74.
60. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The New WHO Classification of Brain Tumours. *Brain Pathol*. 1993 Jul 1;3(3):255–68.
61. Gierke M, Sperveslage J, Schwab D, Beschorner R, Ebinger M, Schuhmann MU, et al. Analysis of IDH1-R132 mutation, BRAF V600 mutation and KIAA1549-BRAF fusion transcript status in central nervous system tumors supports pediatric tumor classification. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Jan;142(1):89–100.
62. Gajjar A, Pfister SM, Taylor MD, Gilbertson RJ. Molecular Insights into Pediatric Brain Tumors Have the Potential to Transform Therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2014 Nov 15;20(22):5630–40.
63. Suárez JC, Sfaello ZM, Guerrero A, Viano JC. Epilepsy and brain tumors in infancy and adolescence. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 1986;2(4):169–74.
64. Preuß M, Preiss S, Syrbe S, Nestler U, Fischer L, Merckenschlager A, et al. Signs and symptoms of pediatric brain tumors and diagnostic value of preoperative EEG. *Childs Nerv Syst*. 2015 Aug 7;31(11):2051–4.
65. Nagarajan L, Lee M, Palumbo L, Lee S, Shah S, Walsh P, et al. Seizure outcomes in children with epilepsy after resective brain surgery. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. [cited 2015 Jul 6]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379815001038>
66. Wilne SH, Dineen RA, Dommert RM, Chu TPC, Walker DA. Identifying brain tumours in children and young adults. *BMJ*. 2013 Oct 9;347:f5844.
67. Vecht CJ, Breemen M van. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12 suppl 4):S10–3.
68. Wolf HK, Roos D, Pietsch T, Wiestler OD. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1996;91(4):376–84.
69. Herman ST. Epilepsy after brain insult Targeting epileptogenesis. *Neurology*. 2002 Nov 12;59(9 suppl 5):S21–6.
70. Cascino GD. Epilepsy and Brain Tumors: Implications for Treatment. *Epilepsia*. 1990 Sep 1;31:S37–44.
71. Wells EM, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors: Contin Lifelong Learn *Neurol*. 2015 Apr;21:373–96.

72. Badawy RAB, Lai A, Vogrin SJ, Cook MJ. Subcortical epilepsy? *Neurology*. 2013 May 14;80(20):1901–7.
73. Hardesty DA, Sanborn MR, Parker WE, Storm PB. Perioperative seizure incidence and risk factors in 223 pediatric brain tumor patients without prior seizures. *J Neurosurg Pediatr*. 2011 Jun 1;7(6):609–15.
74. Mueller S, Chang S. Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2009 Jul;6(3):570–86.
75. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern GW, the Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*. 2008 Jan 1;49(1):146–55.
76. Khan RB, Hunt DL, Boop FA, Sanford RA, Merchant TE, Gajjar A, et al. Seizures in children with primary brain tumors: Incidence and long-term outcome. *Epilepsy Res*. 2005 May;64(3):85–91.
77. Pallud J, Quyen MLV, Bielle F, Pellegrino C, Varlet P, Labussiere M, et al. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci Transl Med*. 2014 Jul 9;6(244):244ra89–244ra89.
78. Kargiotis O, Markoula S, Kyritsis AP. Epilepsy in the cancer patient. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Feb 9;67(3):489–501.
79. Takano T, Lin JH-C, Arcuino G, Gao Q, Yang J, Nedergaard M. Glutamate release promotes growth of malignant gliomas. *Nat Med*. 2001 Sep;7(9):1010–5.
80. Venkatesh HS, Johung TB, Caretti V, Noll A, Tang Y, Nagaraja S, et al. Neuronal Activity Promotes Glioma Growth through Neuroligin-3 Secretion. *Cell*. 2015 May 7;161(4):803–16.
81. Lipton JO, Sahin M. The Neurology of mTOR. *Neuron*. 2014 Oct 22;84(2):275–91.
82. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2002;16(10):669–94.
83. Nifterik KAV, Berg JV den, Slotman BJ, Lafleur MVM, Sminia P, Stalpers LJA. Valproic acid sensitizes human glioma cells for temozolomide and  $\gamma$ -radiation. *J Neurooncol*. 2011 Oct 26;107(1):61–7.
84. Munster P, Marchion D, Bicaku E, Lacevic M, Kim J, Centeno B, et al. Clinical and Biological Effects of Valproic Acid as a Histone Deacetylase Inhibitor on Tumor and Surrogate Tissues: Phase I/II Trial of Valproic acid and Epirubicin/FEC. *Clin Cancer Res*. 2009 Apr 1;15(7):2488–96.
85. Atmaca A, Al-Batran S-E, Maurer A, Neumann A, Heinzl T, Hentsch B, et al. Valproic acid (VPA) in patients with refractory advanced cancer: a dose escalating phase I clinical trial. *Br J Cancer*. 2007 Jun 19;97(2):177–82.
86. Blum W, Klisovic RB, Hackanson B, Liu Z, Liu S, Devine H, et al. Phase I Study of Decitabine Alone or in Combination With Valproic Acid in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3884–91.
87. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, Bent MJ van den, Mason W, Belanger K, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology*. 2011 Sep 20;77(12):1156–64.
88. Barker CA, Bishop AJ, Chang M, Beal K, Chan TA. Valproic Acid Use During Radiation Therapy for Glioblastoma Associated With Improved Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jul 1;86(3):504–9.
89. Kerkhof M, Dielemans JCM, Breemen MS van, Zwinkels H, Walchenbach R, Taphoorn MJ, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro-Oncol*. 2013 Jul 1;15(7):961–7.

90. Happold C, Gorlia T, Chinot O, Gilbert MR, Nabors LB, Wick W, et al. Does Valproic Acid or Levetiracetam Improve Survival in Glioblastoma? A Pooled Analysis of Prospective Clinical Trials in Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):731–9.
91. Wolff JEA, Kramm C, Kortmann R-D, Pietsch T, Rutkowski S, Jorch N, et al. Valproic acid was well tolerated in heavily pretreated pediatric patients with high-grade glioma. *J Neurooncol*. 2008 Aug 5;90(3):309–14.
92. Su JM, Li X-N, Thompson P, Ou C-N, Ingle AM, Russell H, et al. Phase 1 study of valproic acid in pediatric patients with refractory solid or CNS tumors: a children’s oncology group report. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011 Feb 1;17(3):589–97.
93. Felix FHC, Trompieri NM, Araujo OL de, Trindade KM da, Fontenele JB. Potential Role for Valproate in the Treatment of High-Risk Brain Tumors of Childhood—Results from a Retrospective Observational Cohort Study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Sep 26;28(7):556–70.
94. Felix FHC, Araujo OL de, Trindade KM da, Trompieri NM, Fontenele JB. Retrospective evaluation of the outcomes of children with diffuse intrinsic pontine glioma treated with radiochemotherapy and valproic acid in a single center. *J Neurooncol*. 2013 Nov 30;116(2):261–6.
95. Shu Q, Antalffy B, Su JMF, Adesina A, Ou C-N, Pietsch T, et al. Valproic Acid Prolongs Survival Time of Severe Combined Immunodeficient Mice Bearing Intracerebellar Orthotopic Medulloblastoma Xenografts. *Clin Cancer Res*. 2006 Aug 1;12(15):4687–94.
96. Kim Y-H, Kim T, Joo J-D, Han JH, Kim YJ, Kim IA, et al. Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme. *Cancer*. 2015 Sep 1;121(17):2926–32.
97. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *The Oncologist*. 2014 Jul;19(7):751–9.
98. Khan RB, Onar A. Seizure Recurrence and Risk Factors after Antiepilepsy Drug Withdrawal in Children with Brain Tumors. *Epilepsia*. 2006 Feb 1;47(2):375–9.
99. Fukuda A, Fukuda H, Swanpalmer J, Hertzman S, Lannering B, Marky I, et al. Age-dependent sensitivity of the developing brain to irradiation is correlated with the number and vulnerability of progenitor cells. *J Neurochem*. 2005 Feb 1;92(3):569–84.
100. Spiegler BJ, Bouffet E, Greenberg ML, Rutka JT, Mabbott DJ. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Feb 15;22(4):706–13.
101. Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6):872–7.
102. Ijff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:707–18.
103. Citraro R, Leo A, Constanti A, Russo E, De Sarro G. mTOR pathway inhibition as a new therapeutic strategy in epilepsy and epileptogenesis. *Pharmacol Res*. 2016 Apr 2;107:333–43.

## Annexes

### 1. ANNEXE 1 : Fiche de recueil

Nom I_  Prénom I_	Tumeurs cérébrales pédiatriques et épilepsie: critères diagnostiques et traitement			N° d'inclusion I_ _
DDN (m/a) I_ _ /I_ _	Date Dg I_ _ /I_ _ /I_ _	Sexe	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
<b>Antécédents:</b>				
personnels et familiaux (épilepsie familiale, CCF, pathologie prédisposante - tumorale ou épileptique...):				
personels:				
familiaux:				
traitements:				
arbre généalogique de la famille établi: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>				
<b>Tumeur:</b>				
Localisation tumorale:				méta <input type="checkbox"/>
cortex <input type="checkbox"/>	ligne médiane <input type="checkbox"/>	fosse postérieure <input type="checkbox"/>	autre <input type="checkbox"/>	
sus-tentorielle	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>		
Résultats IRM :				hydrocéphalie: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Anatomopathologie :				
biopsie: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		malin <input type="checkbox"/> bénin <input type="checkbox"/>		
Bio-Moléculaire:				
Symptomatologie au diagnostic:		Date de début des signes: I_ _ /I_ _ /I_ _		
vomissements	<input type="checkbox"/>	Altération cognitive/scolaire <input type="checkbox"/>		
céphalées	<input type="checkbox"/>	Troubles du développement <input type="checkbox"/>		
modif. du comportement	<input type="checkbox"/>	Anomalie métabo		<input type="checkbox"/>
lesquelles:		SIADH		<input type="checkbox"/>
Signes neuro. focaux	<input type="checkbox"/>	autre:		
lesquels :				
HTIC	<input type="checkbox"/>	AEG:	<input type="checkbox"/>	
œdème papillaire	<input type="checkbox"/>	autre ?	<input type="checkbox"/> spécifier:	
PC	dernier connu: cm	au diag :	cm	
fontanelle:				
Statut clinique (Lansky/ECOG) (spécifier) :				
Crise convulsive (CE) : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		épilepsie ayant mené au dg de tumeur <input type="checkbox"/>		
		retard diagnostic :		oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
date de la première CE : I_ _ /I_ _ /I_ _				
symptomatologie (spécifier) :				
récidive des CE :		oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
fréquence des crises (/jours, /mois?) :				
EEG	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	date: I_ _ /I_ _ /I_ _		
pattern EEG:				
imagerie:	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	laquelle:		

Nom I\_I Prénom I\_I Tumeurs cérébrales pédiatriques et épilepsie: N° d'inclusion  
critères diagnostiques et traitement I\_I\_I\_I

diagnostic d'épilepsie: oui  non   
 \_ partielle:   
 \_ partielle secondairement généralisée:   
 \_ généralisée:   
 \_ EDME:

facteur(s) déclenchant(s) retrouvé(s) pour la CE princeps: oui  non   
 lesquels:  
 circonstance de survenue de la CE:  
 hospitalisation au moment de la CE:  service:

médecin ayant porté le diagnostic d'épilepsie :  
 onco ped  neuro ped  neurochir ped  pédiatre  autre .....

**Rechute:** rechute 1  Date: I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I imagerie:  
 reliquat  localisation 2nd   
 rechute 2  Date: I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I imagerie:  
 reliquat  localisation 2nd

**Traitement de la tumeur:**

corticothérapie:  
 1/..... DateDébut I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I DateFin I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I dose cumulée:  
 2/..... DateDébut I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I DateFin I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I dose cumulée:  
 3/..... DateDébut I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I DateFin I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I dose cumulée:  
 (en mg/kg/j)  
 protocole1: DateDébut I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I DateFin I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I  
 chimiothérapie: ttt 1: dose cumulée:  
 immunothérapie: ttt 2: dose cumulée:  
 néo-adjuvante: ttt 3: dose cumulée:  
 adjuvante: ttt 4: dose cumulée:  
 (en mg/m<sup>2</sup>)  
 protocole2: DateDébut I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I DateFin I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I  
 chimiothérapie: ttt 1: dose cumulée:  
 immunothérapie: ttt 2: dose cumulée:  
 néo-adjuvante: ttt 3: dose cumulée:  
 adjuvante: ttt 4: dose cumulée:

**Chirurgie**

date : I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I  
 exérèse : totale  subtotale   
 marges :  
 shunt ventriculaire   
 complication  préciser:  
 prophylaxie anti-convulsivante péri-chirurgicale:  laquelle: durée:  
 imagerie post-opératoire: scan  IRM  date: I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I  
 reliquat: oui  non   
 résultats:

reprise chirurgicale (1):

Nom I\_ Prénom I\_ Tumeurs cérébrales pédiatriques et épilepsie: N° d'inclusion  
critères diagnostiques et traitement I\_\_I

date : I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I IRM post-op: date: I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I  
cause : reliquat: oui  non   
reprise chirurgicale (2):  
date : I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I IRM post-op: date: I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I  
cause : reliquat: oui  non

**Radiothérapie**  DateDébut I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I DateFin I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I  
Axe cérébro-spinal  focale  zone IRR :  
Nombre de Gy (spécifier fractionnement...) :

**Evolution tumorale:**

Guérison  1ère ligne  2e ligne   
Stabilisation  Abstention   
Progression sous ttt  Progression à l'arrêt du ttt   
Evolution autre  Spécifier:  
Evolution neuro (déficit...):  
Date de dernière consultation/suivi: I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I  
Date de dernière imagerie: I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I Scan  IRM  Résultat:  
Décès:  Date: I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I  
Cause retenue: tumorale   
infectieuse   
autre (spécifier)

**EPILEPSIE apparue lors ou à distance du traitement:**

date de la première crise : I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I  
symptomatologie (spécifier):

récidive des CE: oui  non   
fréquence des crises (/jours, /mois?):

facteur(s) déclenchant(s) retrouvé(s) pour la crise: oui  non

lesquels:  
circonstance de survenue de la crise:  
hospitalisation au moment de la crise:  service:

Cause retenue:

Chirurgie:  Crise péri-opératoire   
Reliquat tumoral   
Voie d'abord   
cicatrice épileptogène   
autre  spécifier:  
Tumeur:  Progression tumorale   
Nécrose tumorale   
Récidive/métastase   
autre  spécifier:  
Effets secondaires des ttt  Radiothérapie   
Chimiothérapie   
Cicatrice épileptogène

Nom I\_ Prénom I\_ Tumeurs cérébrales pédiatriques et épilepsie: N° d'inclusion  
critères diagnostiques et traitement I\_\_I

Autre  autre  spécifier:  
Anomalie métabolique  spécifier:  
Autre  spécifier:

**Caractéristique de l'épilepsie**

EEG oui  non  date: I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I  
pattern EEG:

épilepsie \_ partielle:   
\_ partielle secondairement généralisée:   
\_ généralisée:   
\_ EDME:

médecin ayant porté le diagnostic d'épilepsie :  
onco ped  / neuro ped  / neurochir ped  / pédiatre  / autre .....

**Traitement de l'épilepsie**

Traitement 1: date initiation: I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I efficacité (nb arrêt   
date fin: I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I de crises): baisse   
dose (max)(mg/kg/j): idem   
augmentation

médecin ayant instauré le ttt: onco ped  / neuro ped  / neurochir ped  / pédiatre  / autre .....  
motif d'initiation : préventif  curatif  échec ttt précédent  autre:  
motif d'arrêt: toxicité  inefficacité  autre:  
préciser (tox hématologique...):

Traitement 2: date initiation: I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I efficacité (nb arrêt   
date fin: I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I de crises): baisse   
dose (max)(mg/kg/j): idem   
augmentation

médecin ayant instauré le ttt: onco ped  / neuro ped  / neurochir ped  / pédiatre  / autre .....  
motif d'initiation : préventif  curatif  échec ttt précédent  autre:  
motif d'arrêt: toxicité  inefficacité  autre:  
préciser (tox hématologique...):

Traitement 3: date initiation: I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I efficacité (nb arrêt   
date fin: I\_\_I/I\_\_I/I\_\_I de crises): baisse   
dose (max)(mg/kg/j): idem   
augmentation

médecin ayant instauré le ttt: onco ped  / neuro ped  / neurochir ped  / pédiatre  / autre .....  
motif d'initiation : préventif  curatif  échec ttt précédent  autre:  
motif d'arrêt: toxicité  inefficacité  autre:  
préciser (tox hématologique...):

**Evolution de l'épilepsie**

arrêt des crises   
épilepsie pharmaco-résistante   
stabilisation

2. ANNEXE 2 : Classification OMS 2007 et grade des tumeurs cérébrales

d'après Louis *et al.* (57)

	I	II	III	IV
<b>Astrocytic tumours</b>				
Subependymal giant cell astrocytoma	•			
Pilocytic astrocytoma	•			
Piloxyoid astrocytoma		•		
Diffuse astrocytoma		•		
Pleomorphic xanthoastrocytoma		•		
Anaplastic astrocytoma			•	
Glioblastoma				•
Giant cell glioblastoma				•
Gliosarcoma				•
<b>Oligodendroglial tumours</b>				
Oligodendroglioma		•		
Anaplastic oligodendroglioma			•	
<b>Oligoastrocytic tumours</b>				
Oligoastrocytoma		•		
Anaplastic oligoastrocytoma			•	
<b>Ependymal tumours</b>				
Subependymoma	•			
Myxopapillary ependymoma	•			
Ependymoma		•		
Anaplastic ependymoma			•	
<b>Choroid plexus tumours</b>				
Choroid plexus papilloma	•			
Atypical choroid plexus papilloma		•		
Choroid plexus carcinoma			•	
<b>Other neuroepithelial tumours</b>				
Angiocentric glioma	•			
Chordoid glioma of the third ventricle		•		
<b>Neuronal and mixed neuronal-glial tumours</b>				
Gangliocytoma	•			
Ganglioglioma	•			
Anaplastic ganglioglioma			•	
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	•			
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	•			

	I	II	III	IV
<b>Central neurocytoma</b>				
Central neurocytoma		•		
Extraventricular neurocytoma		•		
Cerebellar liponeurocytoma		•		
Paraganglioma of the spinal cord	•			
Papillary glioneuronal tumour	•			
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	•			
<b>Pineal tumours</b>				
Pineocytoma	•			
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation		•	•	
Pineoblastoma				•
Papillary tumour of the pineal region		•	•	
<b>Embryonal tumours</b>				
Medulloblastoma				•
CNS primitive neuroectodermal tumour (PNET)				•
Atypical teratoid / rhabdoid tumour				•
<b>Tumours of the cranial and paraspinal nerves</b>				
Schwannoma	•			
Neurofibroma	•			
Perineurioma	•	•	•	
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)		•	•	•
<b>Meningeal tumours</b>				
Meningioma	•			
Atypical meningioma		•		
Anaplastic / malignant meningioma			•	
Haemangiopericytoma		•		
Anaplastic haemangiopericytoma			•	
Haemangioblastoma	•			
<b>Tumours of the sellar region</b>				
Craniopharyngioma	•			
Granular cell tumour of the neurohypophysis	•			
Pituicytoma	•			
Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis	•			



### 3. ANNEXE 3 : Avis du CCTIRS



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,  
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

Comité consultatif sur le traitement de l'information  
en matière de recherche dans le domaine de la santé

Dossier n° 16-085

**Intitulé de la demande :** Traitement antiépileptique et tumeur cérébrale de l'enfant : quels critères diagnostiques et quel traitement pour quel patient ? Etude rétrospective d'évaluation des pratiques dans le Nord-Pas-de-Calais.

**Responsable scientifique :** Pierre LEBLOND

Centre Oscar Lambert  
Département d'oncopédiatrie  
3, rue Frédéric Combemale  
BP 307  
59020 LILLE Cedex

**Demandeur :**

**Bernard LECLERCQ**  
Centre Oscar Lambert, Centre de Lutte Contre le Cancer, COL  
3, rue Frédéric Combemale  
BP 307  
59020 LILLE Cedex

**Dossier reçu le :** 18 décembre 2015

**Dossier examiné le :** 11 février 2016

#### Avis du Comité consultatif :

##### **Avis favorable**

Toutefois, le comité demande de prendre en compte les remarques suivantes :

- 1.- Préciser (page 13 du protocole) que seuls le mois et l'année de naissance seront recueillis (en adéquation avec la fiche de recueil des données).
- 2.- Préciser le mode de circulation des données entre l'Hôpital Jeanne de Flandre vers le centre Oscar Lambert.
- 3.- Pour les patients en cours de suivi dans les centres, l'information des patients est fournie oralement et par une note d'information individuelle. Aucune information ne sera fournie aux parents des patients décédés, mais il conviendrait de demander à la CNIL une dérogation au devoir d'information pour les parents des perdus de vue. Une note d'information collective à afficher dans les services peut accompagner cette demande de dérogation.
- 4.- Si une information individuelle est nécessaire, il conviendrait de fournir une lettre d'information pour les enfants adaptée à leur âge.
- 5.- En outre, les lettres d'information devront être modifiées en ce qui concerne les points suivants :
  - Le comité rappelle que les termes « anonyme », « anonymat » et « anonymisé » tendent à être délaissés car juridiquement inexacts, les données restant indirectement identifiantes puisqu'une correspondance existe quelque part entre l'identité et le code patient dans la base de données. Il est préférable de notifier que les données sont « rendues confidentielles par un codage sans mention du nom et du prénom » ou « codées sans mention du nom et du prénom » ou simplement « codées ».
  - La lettre d'information doit notifier le droit d'être informé des résultats globaux de l'étude.
- 6.- Il n'est pas mentionné à quel moment l'information individuelle est fournie.

Fait à Paris, le 17 février 2016

Jean-Louis Serre  
Président du Comité consultatif

1, rue Descartes – 75231 Paris Cedex 05  
<http://www.recherche.gouv.fr>

4. ANNEXE 4 : Récépissé de la déclaration CNIL (page 1)

 <p>8 rue Vivienne 75083 Paris cedex 02 T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00 www.cnil.fr</p>	<p><b>Cadre réservé à la CNIL</b> N° d'enregistrement : <b>vDF1767836r</b></p>										
<p><b>DEMANDE D'AUTORISATION</b> <b>D'UN TRAITEMENT DE RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ</b> (Chapitre IX de la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004)</p>											
<p><b>1 Le demandeur (responsable du traitement / promoteur de la recherche)</b></p>											
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <b>Nom et prénom ou raison sociale :</b> CENTRE OSCAR LAMBRET                 </td> <td style="width: 50%;"> <b>Sigle (facultatif) :</b> COL <b>N° SIRET :</b> 783697345 00016                 </td> </tr> <tr> <td> <b>Service :</b> UNITÉ INTÉGRÉE DE RECHERCHE CLINIQUE                 </td> <td> <b>Code APE :</b> 8610Z Activités hospitalières                 </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <b>Adresse :</b> 3 RUE FRÉDÉRIC COMBEMALE                 </td> </tr> <tr> <td> <b>Code postal :</b> 59020 - <b>Ville :</b> LILLE CEDEX                 </td> <td> <b>Téléphone :</b> 0320295918                 </td> </tr> <tr> <td> <b>Adresse électronique :</b> C-DUFOUR@O-LAMBRET.FR                 </td> <td> <b>Fax :</b> 0320295896                 </td> </tr> </table>		<b>Nom et prénom ou raison sociale :</b> CENTRE OSCAR LAMBRET	<b>Sigle (facultatif) :</b> COL <b>N° SIRET :</b> 783697345 00016	<b>Service :</b> UNITÉ INTÉGRÉE DE RECHERCHE CLINIQUE	<b>Code APE :</b> 8610Z Activités hospitalières	<b>Adresse :</b> 3 RUE FRÉDÉRIC COMBEMALE		<b>Code postal :</b> 59020 - <b>Ville :</b> LILLE CEDEX	<b>Téléphone :</b> 0320295918	<b>Adresse électronique :</b> C-DUFOUR@O-LAMBRET.FR	<b>Fax :</b> 0320295896
<b>Nom et prénom ou raison sociale :</b> CENTRE OSCAR LAMBRET	<b>Sigle (facultatif) :</b> COL <b>N° SIRET :</b> 783697345 00016										
<b>Service :</b> UNITÉ INTÉGRÉE DE RECHERCHE CLINIQUE	<b>Code APE :</b> 8610Z Activités hospitalières										
<b>Adresse :</b> 3 RUE FRÉDÉRIC COMBEMALE											
<b>Code postal :</b> 59020 - <b>Ville :</b> LILLE CEDEX	<b>Téléphone :</b> 0320295918										
<b>Adresse électronique :</b> C-DUFOUR@O-LAMBRET.FR	<b>Fax :</b> 0320295896										
<p><b>2 Identification de l'investigateur et/ou du responsable de la recherche</b></p>											
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <b>Votre nom (ou raison sociale) :</b> CENTRE OSCAR LAMBRET                 </td> <td style="width: 50%;"> <b>Sigle (Facultatif) :</b> COL <b>N° SIRET :</b> 783697345 00016                 </td> </tr> <tr> <td> <b>Service :</b> UNITÉ INTÉGRÉE DE RECHERCHE CLINIQUE                 </td> <td> <b>Code NAF :</b> 8610Z Activités hospitalières                 </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <b>Adresse :</b> 3 RUE FRÉDÉRIC COMBEMALE                 </td> </tr> <tr> <td> <b>Code postal :</b> 59020 <b>Ville :</b> LILLE CEDEX                 </td> <td> <b>Téléphone :</b> 0320295918                 </td> </tr> <tr> <td> <b>Adresse électronique :</b> P-LEBLOND@O-LAMBRET.FR                 </td> <td> <b>Fax :</b> 0320295896                 </td> </tr> </table>		<b>Votre nom (ou raison sociale) :</b> CENTRE OSCAR LAMBRET	<b>Sigle (Facultatif) :</b> COL <b>N° SIRET :</b> 783697345 00016	<b>Service :</b> UNITÉ INTÉGRÉE DE RECHERCHE CLINIQUE	<b>Code NAF :</b> 8610Z Activités hospitalières	<b>Adresse :</b> 3 RUE FRÉDÉRIC COMBEMALE		<b>Code postal :</b> 59020 <b>Ville :</b> LILLE CEDEX	<b>Téléphone :</b> 0320295918	<b>Adresse électronique :</b> P-LEBLOND@O-LAMBRET.FR	<b>Fax :</b> 0320295896
<b>Votre nom (ou raison sociale) :</b> CENTRE OSCAR LAMBRET	<b>Sigle (Facultatif) :</b> COL <b>N° SIRET :</b> 783697345 00016										
<b>Service :</b> UNITÉ INTÉGRÉE DE RECHERCHE CLINIQUE	<b>Code NAF :</b> 8610Z Activités hospitalières										
<b>Adresse :</b> 3 RUE FRÉDÉRIC COMBEMALE											
<b>Code postal :</b> 59020 <b>Ville :</b> LILLE CEDEX	<b>Téléphone :</b> 0320295918										
<b>Adresse électronique :</b> P-LEBLOND@O-LAMBRET.FR	<b>Fax :</b> 0320295896										
<p><b>2 Service chargé de la mise en œuvre du traitement (lieu d'implantation)</b></p>											
<p><i>(Veuillez préciser quel est le service ou l'organisme qui effectue, en pratique, le traitement)</i> Si le traitement est assuré par un tiers (prestataire, sous-traitant) ou un service différent du déclarant, veuillez compléter le tableau ci-dessous :</p>											
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <b>Nom et prénom ou raison sociale :</b> CENTRE OSCAR LAMBRET                 </td> <td style="width: 50%;"> <b>Sigle (Facultatif) :</b> COL <b>N° SIRET :</b> 783697345 00016                 </td> </tr> <tr> <td> <b>Service :</b> UNITÉ INTÉGRÉE DE RECHERCHE CLINIQUE                 </td> <td> <b>Code NAF :</b> 8610Z Activités hospitalières                 </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <b>Adresse :</b> 3 RUE FRÉDÉRIC COMBEMALE                 </td> </tr> <tr> <td> <b>Code postal :</b> 59020 - <b>Ville :</b> LILLE CEDEX                 </td> <td> <b>Téléphone :</b> 0320295918                 </td> </tr> <tr> <td> <b>Adresse électronique :</b> C-DUFOUR@O-LAMBRET.FR                 </td> <td> <b>Fax :</b> 0320295896                 </td> </tr> </table>		<b>Nom et prénom ou raison sociale :</b> CENTRE OSCAR LAMBRET	<b>Sigle (Facultatif) :</b> COL <b>N° SIRET :</b> 783697345 00016	<b>Service :</b> UNITÉ INTÉGRÉE DE RECHERCHE CLINIQUE	<b>Code NAF :</b> 8610Z Activités hospitalières	<b>Adresse :</b> 3 RUE FRÉDÉRIC COMBEMALE		<b>Code postal :</b> 59020 - <b>Ville :</b> LILLE CEDEX	<b>Téléphone :</b> 0320295918	<b>Adresse électronique :</b> C-DUFOUR@O-LAMBRET.FR	<b>Fax :</b> 0320295896
<b>Nom et prénom ou raison sociale :</b> CENTRE OSCAR LAMBRET	<b>Sigle (Facultatif) :</b> COL <b>N° SIRET :</b> 783697345 00016										
<b>Service :</b> UNITÉ INTÉGRÉE DE RECHERCHE CLINIQUE	<b>Code NAF :</b> 8610Z Activités hospitalières										
<b>Adresse :</b> 3 RUE FRÉDÉRIC COMBEMALE											
<b>Code postal :</b> 59020 - <b>Ville :</b> LILLE CEDEX	<b>Téléphone :</b> 0320295918										
<b>Adresse électronique :</b> C-DUFOUR@O-LAMBRET.FR	<b>Fax :</b> 0320295896										
<p>N° CERFA 10769*02</p>	<p>CNIL – FORMULAIRE DEMANDE D'AUTORISATION RECHERCHE CHAPITRE IX PAGE 1 / 6</p>										

## 5. Annexe 5 : Caractéristiques de la population :

Patients atteints de tumeurs cérébrales primitives diagnostiquées entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2014 et suivis au Centre Hospitalier Universitaire Régional et au Centre Oscar Lambret de Lille

		Ensemble de la cohorte		Patients avec CE		Patients sans CE	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Population	Total	522		156	29,9	366	70,1
	Fille	243	46,6	75	48,1	168	45,9
	Garçon	279	53,4	81	51,9	198	54,1
	Âge médian au diagnostic [min ; max]	7,61 ans [0,00 ; 17,87]		7,93 ans [0,07 ; 17,87]		7,37 ans [0,00 ; 17,57]	
	Antécédent personnel neurologique	68	13,1	17	10,9	51	13,9
	Antécédent familial neurologique	33	6,3	8	5,1	25	6,8
Caractéristiques tumorales							
<b>Histologie tumorale de la TCP</b>							
	Astrocytome grade 1/2	154	29,5	27	17,3	127	34,7
	Gliome/ tumeur astrocytaire de haut grade (grade III/IV)	23	4,4	8	5,1	15	4,1
	Xanthoastrocytome pléomorphe	6	1,1	5	3,2	1	0,3
	DIPG	18	3,4	2	1,3	16	4,4
	Oligodendrogliome	15	2,9	11	7,1	4	1,1
	Gliomes mixtes	25	4,8	13	8,3	12	3,3
	Gliome des voies optiques	27	5,2	5	3,2	22	6,0
	Ependymome	38	7,3	4	2,6	34	9,3
	Papillome / carcinome du plexus choroïde	18	3,4	5	3,2	13	3,6
	Gangliogliome, gangliocytome	42	8,0	26	16,7	16	4,4
	DNET	16	3,1	13	8,3	3	0,8
	Médulloblastome	58	11,1	15	9,6	43	11,7

CE : crise épileptique ; n : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; DNET : *dysembryoplastic neuro-epithelial tumor* - tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique; DIPG : *diffuse intrinsic pontine glioma* - gliome infiltrant du tronc cérébral ; PNET : *primitive neuroectodermal tumor* - tumeur neuroectodermique primitive ; ATRT : *atypical teratoid rhabdoid tumor* - tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; LCS : liquide cérébro-spinal ; Gy : Gray

	Ensemble de la cohorte		Patients avec CE		Patients sans CE	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
PNET	7	1,3	5	3,2	2	0,5
ATRT	13	2,5	5	3,2	8	2,2
Méningiome	7	1,3	2	1,3	5	1,4
Craniopharyngiome	22	4,2	5	3,2	17	4,6
Tumeurs des cellules germinales	22	4,2	3	1,9	19	5,2
Pas d'anatomopathologie disponible	11	2,1	2	1,3	9	2,5
<i>somme</i>	522	100,0	156	100,0	366	100,0
<b>TCP de haut grade</b>	183	35,1	51	32,9	132	36,1
<b>TCP de bas grade</b>	338	64,9	105	67,7	233	63,7
<b>Grade OMS de la TCP</b>						
Grade I	207	48,3	61	44,9	146	39,9
Grade II	76	17,7	29	21,3	47	12,8
Grade III	53	12,4	17	12,5	35	9,6
Grade IV	93	21,7	29	21,3	64	17,5
<i>somme</i>	429	100,0	136	31,8	366	100,0
<b>Localisation de la TCP</b>						
Sous-tentorielle / cérébelleuse	282	54,0	38	24,4	244	66,7
Hémisphérique (corticale)	99	19,0	75	48,1	24	6,6
Hémisphérique non corticale / ventriculaire	22	4,2	9	5,8	13	3,6
Ligne médiane	119	22,8	34	21,8	85	23,2
<i>somme</i>	522	100,0	156	100,0	366	100,0
<b>Lésion sus-tentorielle</b>	242	46,4	119	76,3	123	33,6
<b>Lésion métastatique</b>	66	12,7	25	16,0	41	11,2
<b>Localisation métastatique</b>						
Sous-tentorielle / cérébelleuse	23	35,9	10	41,7	13	31,7

CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; DNET : *dysembryoplastic neuro-epithelial tumor* - tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique; DIPG : *diffuse intrinsic pontine glioma* - gliome infiltrant du tronc cérébral ; PNET : *primitive neuroectodermal tumor* - tumeur neuroectodermique primitive ; ATRT : *atypical teratoid rhabdoid tumor* - tumeur térétoïde et rhabdoïde atypique ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; LCS : liquide cérébro-spinal ; Gy : Gray

	Ensemble de la cohorte		Patients avec CE		Patients sans CE	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Hémisphérique (corticale)	3	4,7	3	12,5	0	
Hémisphérique non corticale / ventriculaire	3	4,7	0		3	7,3
Ligne médiane	8	12,5	0		8	19,5
Diffuse, méningite carcinomateuse	27	42,2	11	45,8	16	39,0
<b>Hydrocéphalie</b>	249	47,7	47	30,1	202	492,7
<b>Effet de masse</b>	210	40,2	52	33,3	158	385,4
Symptomatologie au diagnostic						
<b>Délai</b> médian entre le premier signe clinique et le diagnostic de TCP [min ; max]	32 jours [0 ; 5267]		37 jours [0 ; 5267]		31 jours [0 ; 3828]	
Diagnostic fortuit	49	9,4	8	5,1	41	11,2
<b>CE au diagnostic</b>	79	15,2	79	50,6		
Hypertension intracrânienne	215	41,2	42	26,9	173	47,3
Vomissement	247	47,3	55	35,3	192	52,5
Céphalées	248	47,5	54	34,6	194	53,0
Signe neurologique focal	273	52,3	55	35,3	218	59,6
Anomalie ophtalmologique	155	29,7	33	21,2	122	33,3
Œdème papillaire	106	20,3	24	15,4	82	22,4
Altération de l'état de conscience	49	9,4	16	10,3	33	9,0
Modification du comportement	58	11,1	20	12,8	38	10,4
Trouble des acquisitions	19	3,6	3	1,9	16	4,4
Régression des acquisitions	34	6,5	9	5,8	25	6,8
Anomalie métabolique ou endocrinienne	27	5,2	8	5,1	19	5,2
Altération de l'état général	108	20,7	32	20,5	76	20,8
Torticolis	46	8,8	4	2,6	42	11,5
Autre signe clinique	58	11,1	14	9,0	56	15,3

CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; DNET : *dysembryoplastic neuro-epithelial tumor* - tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique; DIPG : *diffuse intrinsic pontine glioma* - gliome infiltrant du tronc cérébral ; PNET : *primitive neuroectodermal tumor* - tumeur neuroectodermique primitive ; ATRT : *atypical teratoid rhabdoid tumor* - tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; LCS : liquide cérébro-spinal ; Gy : Gray

	Ensemble de la cohorte		Patients avec CE		Patients sans CE	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Chirurgie tumorale	485	92,9	153	98,1		
<b>Délai</b> médian entre le diagnostic de TCP et la prise en charge chirurgicale [min ; max]	5 jours [0 ; 2653]		5 jours [0 ; 2653]			
Exérèse tumorale	403	83,1	130	85,0		
Biopsie tumorale	82	16,9	23	15,0		
<b>Voie d'abord</b>						
Craniotomie	193	39,8	64	41,8		
Craniectomie	71	14,6	11	7,2		
Sous-frontale	30	6,2	9	5,9		
Stéréotaxique	42	8,7	12	7,8		
Transcalleuse	14	2,9	7	4,6		
Autre	74	15,3	30	19,6		
Indéterminée	44	9,1	14	9,2		
Endoscopie	15	3,1	5	3,3		
<i>somme</i>	483	99,6	152	99,3		
<b>Reliquat tumoral</b>	169	41,9	65	42,5		
<b>Reprise chirurgicale</b>	86	17,7	32	20,9		
Nombre médian de reprises chirurgicales [min ; max]	1 [1 ; 6]		1 [1 ; 4]			
<b>Dérivation du LCS</b>	231	44,3	58	37,9		
Ventriculocysternostomie	160	69,3	31	19,9		
Dérivation ventriculo-péritonéale	41	17,7	15	25,9		
Dérivation sous-duro-péritonéale	13	5,6	8	13,8		
Dérivation externe	27	11,7	8	13,8		
autre	2	0,9	0			

CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; DNET : *dysembryoplastic neuro-epithelial tumor* - tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique ; DIPG : *diffuse intrinsic pontine glioma* - gliome infiltrant du tronc cérébral ; PNET : *primitive neuroectodermal tumor* - tumeur neuroectodermique primitive ; ATRT : *atypical teratoid rhabdoid tumor* - tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; LCS : liquide cérébro-spinal ; Gy : Gray

	Ensemble de la cohorte		Patients avec CE		Patients sans CE	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Chimiothérapie	236	45,2	68	43,6		
<b>Délai</b> médian entre le diagnostic et l'initiation de la chimiothérapie [min ; max]	1,3 mois	<0,1 ; 128,8]	1,3 mois	[0,1 ; 128,8]		
Nombre médian de lignes de chimiothérapie [min ; max]	1	[1 ; 6]	1	[1 ; 6]		
Antimétabolite	27	11,4	8	11,8		
Alkylant	176	74,6	54	79,4		
Sel de platine	175	74,2	49	72,1		
Inhibiteur de topoisomérase	127	53,8	43	63,2		
Poison du fuseau	129	54,7	36	52,9		
Thérapie ciblée	22	9,3	7	10,3		
Antiangiogénique	25	10,6	11	16,2		
Radiothérapie						
<b>Radiothérapie conventionnelle</b>	200	38,3	50	32,1		
Radiothérapie focale	198	99,0	50	100,0		
Radiothérapie complémentaire sur l'axe cérébro-spinal et/ou le cervelet	58	29,0	16	32,7		
Dose de radiothérapie médiane sur la TCP [min ; max]	54,0 Gy	[1,8 ; 69,0]	54,0 Gy	[40,0 ; 68,0]		
Délai médian entre le diagnostic et l'initiation de la radiothérapie [min ; max]	3,1 mois	[0,1 ; 121,0]	4,4 mois	[0,5 ; 121,0]		
Deuxième ligne de radiothérapie conventionnelle	13	6,5	4	8,0		
<b>Radiothérapie endocavitaire</b>	6	1,1	2	1,3		
<b>Gamma Knife</b>	11	2,1	3	1,9		

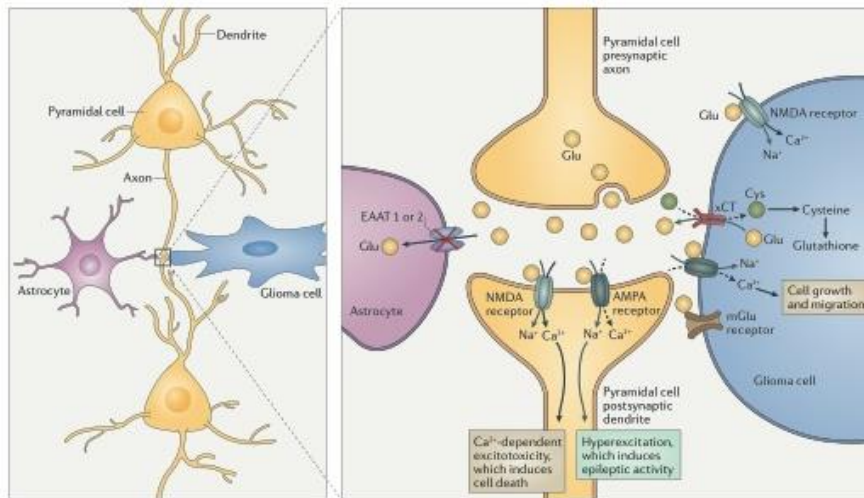
CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; DNET : *dysembryoplastic neuro-epithelial tumor* - tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique; DIPG : *diffuse intrinsic pontine glioma* - gliome infiltrant du tronc cérébral ; PNET : *primitive neuroectodermal tumor* - tumeur neuroectodermique primitive ; ATRT : *atypical teratoid rhabdoid tumor* - tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique ; OMS : Organisation Mondial de la Santé ; LCS : liquide cérébro-spinal ; Gy : Gray

		Ensemble de la cohorte		Patients avec CE		Patients sans CE		
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Evolution tumorale	Rémission complète	266	51,0	79	50,6	187	51,1	
	Rémission partielle / stabilisation tumorale	101	19,3	23	14,7	79	21,6	
	Progression tumorale	127	24,3	49	31,4	78	21,3	
	Surveillance sans traitement	22	4,2	5	3,2	17	4,6	
	Inconnue/indéterminée	5	1,0	0		5	1,4	
	<b>CE à distance du diagnostic</b>	84	16,1	84	53,8	0		
	<b>Rechute tumorale</b>	104	20,0	40	25,6	64	17,5	
	<b>Délai médian</b> entre le diagnostic de TCP et la rechute tumorale [min ; max]	19,2 mois [1,7 ; 160,7]			20,2 mois [3,3 ; 99,5]			27,6 mois [1,7 ; 160,7]
	<b>Nombre médian</b> de rechutes tumorales (si rechute) [min ; max]	1 [1 ; 6]			1 [1 ; 3]			1 [1 ; 6]
	<b>Lésion radio-induite</b>	26	5,0	3	1,9	23	6,3	
	<b>Décès</b>	120	23,0	46	29,5	74	20,2	
	dont décès de cause tumorale	110	91,7	44	95,7	66	89,2	
	<b>Délai médian</b> entre le diagnostic de TCP et le décès [min ; max]	13,3 mois [0,1 ; 175,3]			16,1 mois [0,1 ; 110,9]			10,9 mois [1,7 ; 175,3]
	Vivant en rémission complète	255	48,9	74	47,4	181	49,5	
Vivant avec reliquat	143	27,4	35	22,4	108	29,5		
Perdu de vue	4	0,8	1	0,6	3	0,8		
<b>Durée médiane de suivi</b> [min ; max]	55,6 mois [0,1 ; 189,0]			55,1 mois [0,1 ; 175,1]			56,2 mois [0,1 ; 189,0]	

CE : crise épileptique ; *n* : nombre de cas ou d'événements ; % : pourcentage ; min : minimum ; max : maximum ; TCP : tumeur cérébrale primitive ; DNET : *dysembryoplastic neuro-epithelial tumor* - tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique; DIPG : *diffuse intrinsic pontine glioma* - gliome infiltrant du tronc cérébral ; PNET : *primitive neuroectodermal tumor* - tumeur neuroectodermique primitive ; ATRT : *atypical teratoid rhabdoid tumor* - tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; LCS : liquide cérébro-spinal ; Gy : Gray



## 6. Annexe 6 : Les voies glutamatergiques promeuvent l'oncogénèse et l'épileptogénèse



Dans le cortex cérébral, la cellule gliomateuse sécrète du glutamate (Glu) et absorbe de la cystine via les transporteurs cystine-glutamate (xCT). La cystine est transformée en cystéine. La cystéine favorise la synthèse de l'antioxydant glutathione (GSH), qui protège la cellule gliomateuse. Les concentrations de glutamate extracellulaire sont d'autant plus élevées que la réabsorption astrocytaire est diminuée par une fonction altérée des transporteurs EAAT1 et EAAT2. La concentration élevée de glutamate dans la fente synaptique entre les cellules pyramidales corticales active les récepteurs post-synaptiques au *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) et à l'acide  $\alpha$ -amino-3hydroxy-5-méthyl-4-isozazolepropionique (AMPA), entraînant une dépolarisation et une excitation qui favorise les décharges épileptogènes. L'influx post-synaptique de Ca<sup>2+</sup> contribue aussi à la toxicité excitatrice (excitotoxicité), qui entraîne la mort neuronale et libère de la place pour la croissance tumorale. Le glutamate du milieu se lie et active les récepteurs au NMDA, à l'AMPA et les récepteurs métabotropiques au glutamate (mGlu) sur les cellules gliomateuses. Le signal Ca<sup>2+</sup> qui en résulte active des cascades intracellulaires de croissance cellulaire, prolifération et migration.

*Traduit de l'anglais, d'après G. Huberfeld et C. J. Vecht (48)*

<p><b>AUTEUR</b> : Nom : LEVY <b>Prénom</b> : Gabriel</p> <p><b>Date de Soutenance</b> : 22 avril 2016</p> <p><b>Titre de la Thèse</b> : Epilepsie et Prescription des Traitements Antiépileptiques dans les Tumeurs Cérébrales Primitives en Pédiatrie : Facteurs de Risque et Analyse des Pratiques au Centre Hospitalier Régionale et Universitaire et au Centre Oscar Lambret de Lille</p> <p>Thèse – Médecine – Lille 2016</p> <p>DES de Pédiatrie</p> <p><b>Mots-clés</b> : Epilepsie ; Tumeurs cérébrales primitives ; Facteurs de risque ; Traitement antiépileptique</p>
<p><b>Résumé</b> :</p> <p><b>Contexte</b> : L'épilepsie est une comorbidité importante des tumeurs cérébrales primitives (TCP) de l'enfant. Elle en accompagne l'évolution dans 30 % des cas. Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant les modalités de prescription des traitements antiépileptiques (TAE) dans les TCP pédiatriques. Certains TAE peuvent pourtant être responsables d'interactions médicamenteuses délétères avec les chimiothérapies. Le lévétiracétam (LEV) ou le valproate (VPA) pourraient avoir, au contraire, des effets antinéoplasiques propres et leur utilisation fait consensus chez l'adulte.</p> <p><b>Méthode</b> : Cette étude de cohorte, observationnelle et rétrospective, avait pour objectif principal de décrire la population des patients de moins de 18 ans suivis au Centre Hospitalier Régional et Universitaire et au Centre Oscar Lambret de Lille pour une TCP et ayant reçu un TAE au cours de la prise en charge de la TCP. Les enfants inclus avaient été diagnostiqués d'une TCP entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2014.</p> <p><b>Résultats</b> : Parmi 521 patients inclus, 156 (30 %) avaient eu au moins une crise d'épilepsie (CE). Les CE étaient partielles, simples ou complexes dans 58 % des cas et généralisées dans 31 % des cas. Un TAE avait été prescrit chez 111 patients pour un total de 206 prescriptions recueillies. Les TAE les plus prescrits étaient le LEV (25%), le VPA (25%) et la carbamazépine (17%). La part du LEV dans les prescriptions augmentait après 2010 alors que celle du VPA diminuait. Vingt-neuf patients avaient reçu un TAE concomitamment à de la chimiothérapie, sans modification thérapeutique en cas d'utilisation d'un TAE inducteur enzymatique. Il n'était pas relevé d'effet secondaire grave des TAE lors du traitement des TCP.</p> <p>Une CE avant le diagnostic de TCP était plus fréquente en cas de localisation tumorale sus-tentorielle (<math>p &lt; 0,001</math>) et de lésion de bas grade (<math>p &lt; 0,001</math>). Le risque de CE après le diagnostic était plus important en cas de lésion de haut grade (HR : 1,959 (1,239 ; 3,096), <math>p = 0,004</math>), de reliquat tumoral post-chirurgical (HR : 3,288 (1,808 ; 5,979), <math>p &lt; 0,001</math>), de rechute tumorale (HR : 6,276 (3,658 ; 10,769), <math>p &lt; 0,001</math>) ou de TCP métastatique au diagnostic (HR : 2,345 (1,397 ; 3,937), <math>p = 0,001</math>).</p> <p><b>Conclusion</b> : Le LEV ou le VPA seraient les traitements de choix de l'épilepsie en cas de TCP. Ils étaient majoritairement prescrits dans notre série mais inconstamment. Il serait important d'harmoniser les pratiques au niveau régional, voire national.</p>
<p><b>Composition du Jury</b> :</p> <p><b>Président</b> : Monsieur le Professeur Louis VALLEE</p> <p><b>Assesseurs</b> : Madame le Professeur Sylvie NGUYEN</p> <p>Monsieur le Professeur Matthieu VINCHON</p> <p>Madame le Docteur Delphine PENEL</p> <p>Monsieur le Docteur Pierre LEBLOND</p> <p><b>Directeur de Thèse</b> : Monsieur le Docteur Pierre LEBLOND</p>