

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1651

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Justine GÉRAUD

Le 28 octobre 2019

Tumeurs NeuroEpithéliales Dysembryoplasiques de l'enfant
Histoire naturelle et facteurs prédictifs évolutifs

Directeur de thèse : Dr Claude CANCES

JURY

Monsieur le Professeur Yves CHAIX

Madame la Professeure Emmanuelle URO-COSTE

Monsieur le Professeur Jean-Christophe SOL

Monsieur le Docteur Claude CANCES

Monsieur le Docteur Sergio BOETTO

Madame la Docteure Annick SEVELY

Président

Assesseure

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Membre invitée



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTÉ Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur MURAT
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe		P.U. - P.H. 2 ^{ème} classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie		
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie		
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale		
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
		P.U. Médecine générale	
		M. MESTHÉ Pierre	
		M. OUSTRIC Stéphane	
		Professeur Associé Médecine générale	
		M. ABITTEBOUL Yves	
		M. POUTRAIN Jean-Christophe	
		Professeur Associé en Neurologie	
		Mme PAVY-LE TRAON Anne	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ACAR Philippe Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E) Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E) Biophysique
M. BUJAN Louis (C. E) Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E) Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E) Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E) Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier Chirurgie Vasculaire
M. CHIRON Philippe (C.E) Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud Rhumatologie
M. COURBON Frédéric Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric Hématologie
M. DELORD Jean-Pierre Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E) Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E) Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E) Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E) Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E) Endocrinologie
M. KAMAR Nassim Néphrologie
M. LARRUE Vincent Neurologie
M. LAUWERS Frédéric Anatomie
M. LEVADE Thierry (C.E) Biochimie
M. MALECAZE François (C.E) Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette Dermatologie
M. MINVILLE Vincent Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E) Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E) Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E) Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E) Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E) Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E) Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E) Urologie
M. SUC Bertrand Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E) Gériatrie

M. ARBUS Christophe Psychiatrie
M. AUSSEIL Jérôme Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice Radiologie
M. BOUNES Vincent Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHAYNES Patrick Anatomie
Mme DALENC Florence Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre Maladies Infectieuses
M. FAGUER Stanislas Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas Médecine de la reproduction
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric Urologie
Mme LAPRIE Anne Radiothérapie
M. LAURENT Camille Anatomie Pathologique
M. MARCHEIX Bertrand Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe Cardiologie
M. MEYER Nicolas Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein Réanimation
M. SOLER Vincent Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan Physiologie
M. VERGEZ Sébastien Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

Professeur Associé en Pédiatrie

Mme CLAUDET Isabelle

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. HAMDI Safouane	Biochimie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme MOREAU Marion	Physiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	M. VERGEZ François	Hématologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

Remerciements

À Monsieur le Professeur Yves CHAIX,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse et d'en présider le jury. Merci pour le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mon internat, notamment dans mon projet ruthénois, et pour tout ce que vous faites pour les internes de pédiatrie de Toulouse.

À Madame la Professeure Emmanuelle URO-COSTE,

Vous avez accepté de juger ce travail, je vous en suis très reconnaissante. Je vous prie de recevoir l'assurance de ma respectueuse considération.

À Monsieur le Professeur Jean-Christophe SOL,

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet, et pour l'honneur que vous me faites de juger ma thèse. Soyez assuré de ma plus haute considération.

À Monsieur le Docteur Claude CANCES,

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail. Merci pour la disponibilité, la bienveillance, et la patience qui te caractérisent. Tes conseils et tes encouragements ont été précieux. C'était un plaisir de travailler avec toi.

À Monsieur le Docteur Sergio BOETTO,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse, et ainsi, de représenter la neurochirurgie pédiatrique.

À Madame la Docteure Annick SEVELY,

Je vous remercie d'avoir participé à ce travail. Merci également pour votre présence et vos remarques.

À l'ensemble des équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au cours des quatre dernières années,

J'ai grandi, et beaucoup appris à vos côtés. Merci aux équipes d'hématologie, de néphrologie, de néonatalogie, et de réanimation de l'hôpital des enfants de Toulouse.

Un grand merci à Elisabeth, Eloïse, aux Carolines, à Yves, Emmanuel et Claude pour m'avoir transmis la passion de la neurologie pédiatrique, et à Emilie, Lydia, Julie, Agathe, Pierre et François pour l'avoir renforcée.

Un merci spécial à l'ensemble de l'équipe du service de pédiatrie-néonatalogie du centre hospitalier de Rodez. Vous m'avez vu grandir au cours des deux semestres passés à vos côtés, j'ai maintenant hâte de faire partie des vôtres.

À Julie, cela aurait été un plaisir de poursuivre mon chemin ruthénois à tes côtés, j'ai énormément appris avec toi, et je t'en suis infiniment reconnaissante.

Merci à mes co-internes, avec qui ce fut toujours un plaisir de travailler,

À Thibault, Leïla, Maxime, Laetitia, Eloïse, Jennifer, Marie, Charlène, Marine, David, Camille, Marion la grande, Marion la petite, Lison, Cécile et Alice, merci pour tous ces moments partagés, à Toulouse, Rodez ou Montpellier.

À Julie, merci de m'avoir tenu la main lors de mes premiers pas d'internes.

À Clémentine, si peu de points communs, et pourtant... Le lien est soudé, il nous reste plein de beaux week-ends aveyronnais à partager !

À Rémi, sans qui les journées manqueraient de fous rires, toujours utiles dans l'hôpital des enfants !

À Bastien, mon alter ego, on aurait pu se lasser, mais non ! Et ça continue encore et encore, c'est que le début d'accord, d'accord ?

À Manon, Lucie, Julie, et Adéla avec qui je n'ai pas eu la chance de partager de semestre, mais sans qui cette promotion ne serait pas complète. Merci pour ces repas de promo réconfortants, ces moments partagés, en dehors de l'hôpital des enfants.

Merci à mes amis,

À ceux rencontrés sur les bancs de la faculté, pour tous ces moments partagés, tous ces rires et toutes ces belles soirées.

Et plus particulièrement à Pauline notre petite maman, à Yvonne, alias VPDD, à Lilie, ma confidente, à Pauline, à Claire, à JB, à Thomas, merci d'être encore là. J'espère que cela durera.

À Clémence, Clotilde, et Olivier, qu'elles sont loin nos années lycée... Mais vous êtes toujours là, avec les Nico, Marion, et Constance qui nous ont désormais rejoints. C'est toujours un plaisir, merci.

Aux meilleurs, aux aveyronnais, à ceux que j'ai appris à connaître petit à petit aux côtés de Jean : ces soirées, week-ends, vacances passés avec vous sont devenus indispensables.

Tant de belles choses nous attendent encore... Sokie, Somich, Titew, Pierre, Canard, Lucile, Ségo, Mathieu, Max et Mélissa, merci d'être là.

À ma famille,

À mes parents,

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour Manon et moi. C'est grâce à vous et à votre soutien sans faille que je suis arrivée jusqu'ici. Merci d'être ce que vous êtes.

À Manon,

Ma petite sœur, bien plus grande que moi, en taille et en générosité. Je suis fière d'avoir grandi à tes côtés. Que nos liens ne fassent que se resserrer.

À ma Famille, avec un grand F. À mes grands-parents, à mes oncles et tantes, à mes cousins et petits cousins, à mon parrain et ma marraine, je pourrais remplir une page que de vos prénoms... Merci d'être si nombreux, et si différents les uns des autres. Vous m'avez tant transmis. Vous êtes mes racines. Vous êtes ma richesse. Merci.

À Mamie, À Thierry, vous nous manquez.

À Mercédès et Gildas,

Je vous remercie de m'avoir si bien accueillie au sein de votre famille, et d'avoir largement contribué à la perfection, tant défendue par Bonne Maman, de Jean.

Nous savons pouvoir toujours compter sur votre soutien, merci.

À Anne et Stéphane,

Merci d'être toujours présents à nos côtés, pour les bons et les mauvais moments, souvent sportifs pour les uns, plutôt bavards pour les autres...

À Charles et Jade, les crapules,

Merci pour votre amour, vos rires et votre insouciance. Je serai toujours là pour vous.

A Jean,

Mon tout, mon moi...

Merci.

Ta présence à mes côtés me rend meilleure.

Il nous reste toute une vie à construire ensemble et à partager.

Pour le meilleur et pour le pire. Jusqu'à ce que la mort nous sépare.

Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION.....	12
DEFINITION DE LA DNET	12
MODE DE REVELATION D'UNE DNET	12
<i>Epilepsies.....</i>	<i>12</i>
<i>Céphalées.....</i>	<i>13</i>
<i>Autres symptomatologies inaugurales.....</i>	<i>13</i>
CRITERES DIAGNOSTIQUES D'UNE DNET	14
<i>Radiologique.....</i>	<i>14</i>
<i>Histologique.....</i>	<i>16</i>
HISTOIRE NATURELLE DES DNET	18
<i>DNET évolutive</i>	<i>18</i>
Critères cliniques.....	18
Critères iconographiques d'évolution.....	19
<i>DNET non évolutives.....</i>	<i>20</i>
<i>Particularités liés à l'âge (DNET Enfants/Adultes).....</i>	<i>20</i>
PROBLEMATIQUES ACTUELLES	21
OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE.....	22
MATERIEL ET METHODE.....	23
CRITERES D'INCLUSION	23
DONNEES RECUEILLIES	24
STATISTIQUES.....	24
ETHIQUE.....	24
RESULTATS	25
POPULATION.....	25
HISTOIRE NATURELLE DES DNET : ANALYSE GLOBALE	26
Données cliniques.....	26
Caractéristiques iconographiques	26
Évolution	27
<i>DNET non évolutives.....</i>	<i>30</i>
DNET typiques.....	30
Données cliniques.....	30
Caractéristiques iconographiques	30
Diagnostics de DNET remis en cause.....	31
<i>DNET évolutives.....</i>	<i>32</i>
DNET évolutives confirmées	32
Données cliniques.....	32
Caractéristiques iconographiques	32
Caractéristiques histologiques	33
Évolution	33
DNET évolutives, non confirmées	34
<i>DNET diagnostiquées uniquement sur les données anatomopathologiques.....</i>	<i>35</i>
RECHERCHE DE CRITERES PREDICTIFS EVOLUTIFS	36
DISCUSSION	38
DNET NON EVOLUTIVE	39
DNET EVOLUTIVES	41
ÉVOLUTION A MOYEN ET LONG TERME	41
FACTEURS PREDICTIFS D'EVOLUTIVITE.....	43
CONCLUSION.....	45
BIBLIOGRAPHIE	47

Liste des abréviations

AMPA : Acide aminothylphosphonique

AVS : Auxiliaire de Vie Scolaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DNET : Tumeur Neuroépithéliale Dysembryoplasique

DPI : Dossier Patient Informatisé

HAS : Haute Autorité de Santé

IL : Interleukine

ILAE : Ligue Internationale Contre l'Epilepsie

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

ITEP : Institut Thérapeutique, Educatif et Pédagogique

NMDA : N-méthyl-D-Aspartate

OMS : Organisme Mondial de la Santé

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

SEGPA : Sections d'Enseignement Général et Professionnel Adapté

SNC : Système Nerveux Central

SNGE : Élément Glioneuronal Spécifique

TSA : Troubles du Spectre Autistique

ULIS : Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

Introduction

Définition de la DNET

Selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2016 des tumeurs du Système Nerveux Central (SNC) (1), les Tumeurs Neuroépithéliales DysEmbryoplasiques (DNET), font partie des tumeurs neuronales et glioneuronales mixtes, avec notamment le gangliogliome, diagnostic différentiel principal de la DNET. L'incidence est estimée à 0,03 personnes par an pour 100000 habitants (2). Il s'agit de la deuxième tumeur épileptogène la plus fréquente, après le gangliogliome (3).

Elles ont été décrites pour la première fois en 1988, par Daumas-Duport et al (4), comme des « tumeurs neuroépithéliales morphologiquement uniques et curables par voie chirurgicale, associées cliniquement, à des crises partielles complexes ». Elles ont été qualifiées de « dysembryoplasiques », du fait de la présence d'arguments en faveur d'une apparition précoce : sur le plan clinique, dans la grande majorité des cas, l'épilepsie se révèle à l'âge pédiatrique ; sur le plan radiologique, la présence d'une déformation locale du crâne ou « scalloping » au moment du diagnostic, traduit la présence précoce de la tumeur.

Le diagnostic de DNET est fait grâce à un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et éventuellement histologiques.

Mode de révélation d'une DNET

Epilepsies

L'épilepsie est le mode de révélation principal des DNET. Elle survient généralement chez des enfants ou des adultes jeunes, ne présentant pas d'antécédent particulier, et dont l'examen neurologique ne retrouve pas de déficit. Aucun facteur prédisposant n'est retrouvé.

Initialement, l'épilepsie était décrite comme focale et pharmacorésistante dans tous les cas (4). Le principal mode de révélation actuel est effectivement une épilepsie, le plus souvent focale, avec une zone épileptogène correspondant à la localisation de la tumeur dans une très grande majorité des cas (5), mais elle peut parfois être d'expression généralisée. La pharmacorésistance est fréquente, mais non systématique. Plusieurs hypothèses existent concernant l'épileptogénicité des DNET. Une étude de Lee et al (6)

décrit une expression plus élevée de certaines sous-unités des récepteurs NMDA et AMPA au glutamate dans les cellules des DNET, pouvant expliquer une hyperexcitabilité des neurones présents dans la tumeur et un caractère épileptogène direct des DNET. Il existe également une hypothèse « inflammatoire ». Aronica et al. (7) décrivent une augmentation de la densité de cellules microgliales activées et de macrophages dans les tumeurs glioneuronales et dans les régions péri-tumorales, qui serait corrélée avec la fréquence des crises. Ravizza et al (8) retrouvent une forte expression de l'interleukine 1 β et de son récepteur dans les DNET, et le nombre de neurones positifs pour l'IL1 β et son récepteur serait corrélé à la fréquence des crises.

De plus, les DNET sont fréquemment associées à des zones de dysplasies corticales (6) (9), qui possèdent également un caractère épileptogène propre. Plus récemment, Yang et al. (10) décrivent des lésions nodulaires satellites qui seraient épileptogènes et dont l'exérèse conditionnerait le contrôle de l'épilepsie.

Céphalées

Plus rarement, les DNET peuvent être découvertes au décours d'un bilan de céphalées. Daumas-Duport et al (4) l'ont décrit chez deux de leurs patients, ainsi que Hamada et al (4), qui décrivent le cas d'une femme âgée de 31 ans, chez qui une tumeur occipitale est découverte au cours d'un bilan pour céphalées persistantes, avec œdème papillaire. Cette tumeur présentait les caractéristiques radiologiques et anatomo-pathologiques d'une DNET et s'est révélée par un tableau d'hypertension intracrânienne, chez une patiente sans antécédent d'épilepsie.

Autres symptomatologies inaugurales

Les DNET peuvent également être découvertes de façon fortuite. Siegfried et al (12) décrivent le cas d'un enfant atteint d'un syndrome de Noonan, chez qui est diagnostiqué, au décours du bilan d'un traumatisme crânien, une lésion cérébrale, évocatrice d'une DNET. Cet enfant a présenté deux ans plus tard, une épilepsie devenant pharmacorésistante, indiquant l'exérèse chirurgicale de la lésion, dont l'anatomopathologie confirma une DNET. Le syndrome de Noonan est un trouble du développement causé par des mutations de la voie de signalisation RAS-MAPK, entraînant une augmentation du risque de cancer dans cette population, dont les hémopathies malignes et les tumeurs solides. Il est plus récemment connu comme pouvant être associé à des DNET (13).

D'autres cas de DNET associées sont décrits. Deux cas de DNET associées à une neurofibromatose de type 1 ont été décrits (14), et Han et al (15) décrivent le cas d'une

enfant ayant présenté une DNET, alors qu'elle était suivie pour une lipomatose encéphalo-craniocutanée, qui elle-même peut être responsable d'une épilepsie. Il s'agit d'un cas à priori isolé. Les DNET ne sont pas connues par ailleurs, comme pouvant être associées à d'autres syndromes.

Critères diagnostiques d'une DNET

Radiologique

Les critères diagnostiques sur imagerie par résonance magnétique (IRM) d'une DNET se sont affinés au cours des années (16). Il s'agit de tumeurs habituellement supratentorielles, corticales, avec souvent une extension sous-corticale. Elles sont par ordre de fréquences, temporales, frontales, et plus rarement pariétales ou occipitales. Quelques cas de DNET de localisation cérébelleuse ou péri-ventriculaire sont décrits dans la littérature. Il n'y a généralement ni œdème péri-lésionnel, ni effet de masse. Le signal est hypo-intense sur les images pondérées en T1, hyper-intense en T2, avec un anneau hyper-intense bien défini sur les images FLAIR (17) (18). On peut retrouver une composante nodulaire associée à une composante qui paraît kystique à l'IRM, souvent multikystique avec présence de cloisons internes. Des kystes peuvent être retrouvés à distance de la tumeur principale (19). Les DNET ne se rehaussent pas ou peu à l'injection de gadolinium et entraînent, selon la localisation, une déformation de la voute crânienne sus-jacente. Une hémorragie intra-tumorale peut survenir de façon spontanée, ou suite à un traumatisme. Trois types d'images IRM ont été différenciés (20) (21) :

- Type 1 : lésion kystique ou polykystique, bien délimitée et très hypo-intense sur les images pondérées en T1.

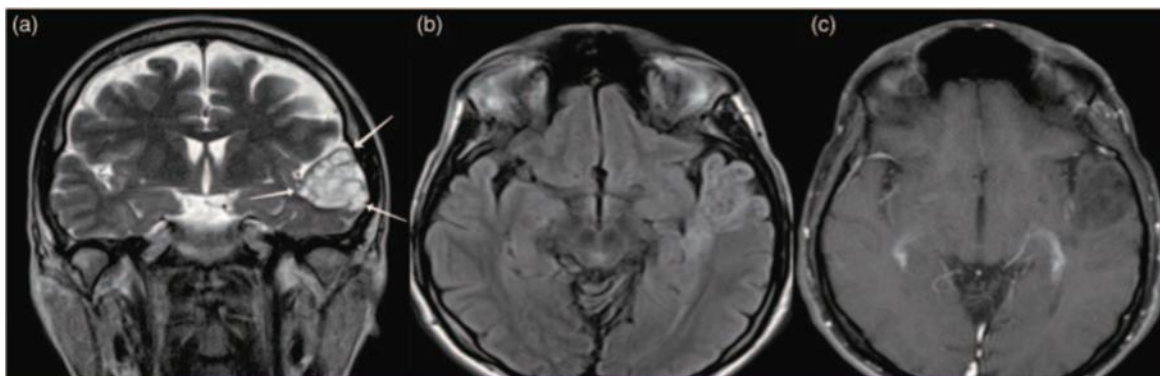


Figure 1 : DNET de type 1, Coupe coronale T2 (a), coupe axiale FLAIR (b), coupe axiale T1 avec injection de gadolinium(c) - (21)

- Type 2 : lésion nodulaire hétérogène.

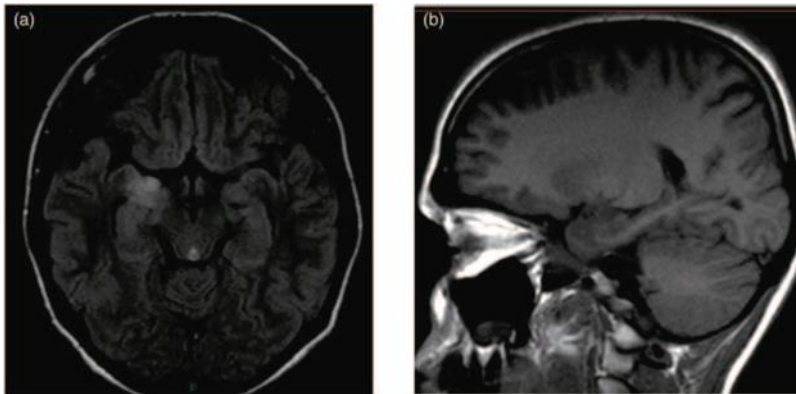


Figure 2 : DNET de type 2, coupe axiale FLAIR (a) et coupe sagittale T1 (b) - (21)

- Type 3 : lésion iso ou faiblement hypo-intense sur les images pondérées en T1, mal délimitée, avec une dédifférenciation de la substance blanche et de la substance grise, et/ou un aspect dysplasique.

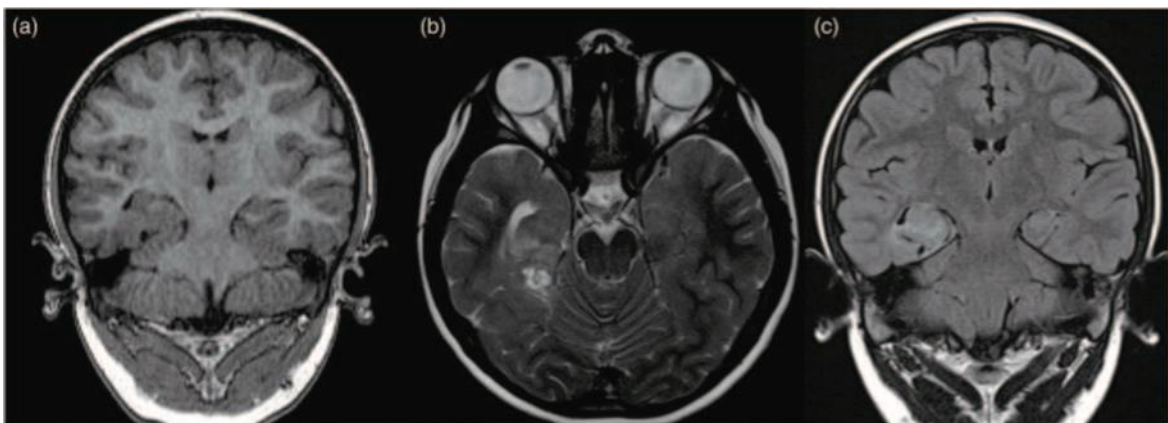


Figure 3 : DNET de type 3, coupe coronale T1 (a), coupe axiale T2 (b), coupe coronale FLAIR (c) - (21)

Il n'y a pas de différence d'âge au diagnostic ou lors de la chirurgie, ni de la durée de l'épilepsie selon ces différents types de DNET (21).

Il est parfois difficile de différencier les DNET d'autres tumeurs gliales de bas grade, qui peuvent partager des caractéristiques communes avec les DNET, telles que les gangliogliomes, les oligodendrogliomes, les astrocytomes pilocytiques, les xanthoastrocytomes pleiomorphiques, les gliomes angiocentriques et les tumeurs neuronales multinodulaires et vacuolantes (22).

Les DNET et les gangliogliomes présentent des similitudes sur le plan clinique et sur le plan radiologique. Toutes deux ont des composantes kystiques, hypo-intenses en T1 et hyper-intenses en T2. La prise de contraste au gadolinium et la présence de calcifications intra-tumorales sont plus fréquentes dans les gangliogliomes, qu'elles ne le sont dans les

DNET. L'IRM de diffusion et la tractographie peuvent permettre de faire le diagnostic différentiel à l'imagerie : les DNET entraînent un déplacement des faisceaux nerveux, alors que les tumeurs gliales, telles que les gangliogliomes, infiltrant les faisceaux nerveux de la substance blanche. Sur les séquences en IRM de perfusion, les DNET ont un volume sanguin inférieur à celui du parenchyme cérébral, du fait de la présence de « neurones flottants » et d'une haute composition en eau (22).

Les astrocytomes pilocytiques, autre diagnostic différentiel des DNET, se présentent sous la forme d'une lésion kystique, bien circonscrite, avec une composante nodulaire. Ils sont plus fréquemment localisés au niveau de la fosse postérieure chez l'enfant (23), mais peuvent être supra-tentoriels. Les deux composantes sont également hyper-intenses en T2, mais plutôt iso-intenses en T1, avec une prise de contraste nodulaire hétérogène, très rare dans les DNET. L'étude en spectroscopie retrouve un pic de lactate caractéristique, absent dans les DNET.

Les xantho-astrocytomes pleiomorphiques sont des lésions également bien circonscrites, avec une composante kystique, de même signal que le liquide céphalo-rachidien. Ils peuvent être associés à une atteinte leptoméningée.

L'oligodendrogliome se différencie par la présence de calcifications intra-tumorales très fréquentes et une composante plutôt solide.

Les gliomes angiocentriques ressemblent aux DNET, mais peuvent être distingués grâce à la présence d'une extension linéaire sur le ventricule adjacent.

Histologique

Les DNET se caractérisent par une architecture multinodulaire. Elles sont composées de plusieurs types de cellules, d'origine gliales ou neuronales. Les cellules sont soit organisées dans une matrice interstitielle myxoïde (« neurones flottants » (22)), constituant « l'Élément GlioNeuronal Spécifique » (SGNE) caractéristique des DNET (4), responsable de l'aspect kystique sur l'IRM, soit organisées en nodules gliaux, composés uniquement de cellules gliales (oligodendrocytes, astrocytes). Un aspect de dysplasie corticale peut y être associé.

Trois formes sont décrites, pouvant correspondre aux différents types d'images sur l'IRM (24) (25) :

- une forme complexe, dans laquelle on retrouve un SGNE et des nodules gliaux, avec une architecture multinodulaire. Des foyers dysplasiques corticaux peuvent être retrouvés.

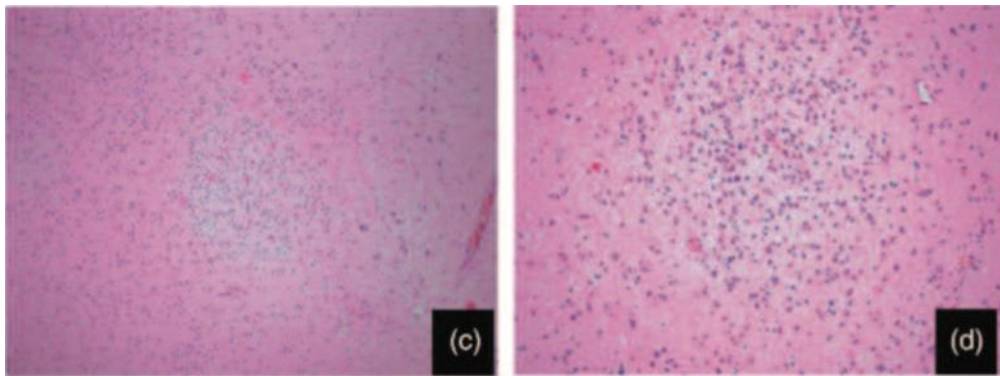


Figure 4 : DNET de forme complexe : le composant glial a une apparence nodulaire typique (c, d) - (21)

- une forme simple, composée d'un SGNE unique.

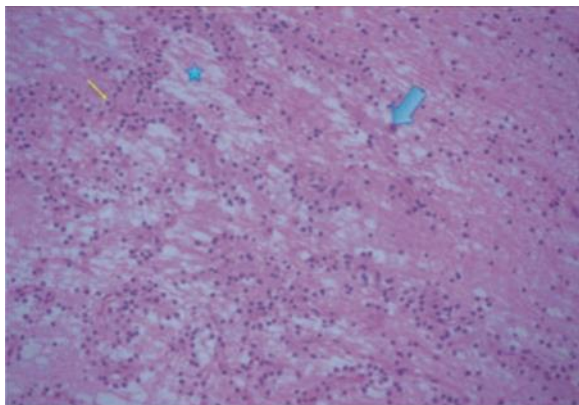


Figure 5 : DNET de forme simple : l'élément glioneuronal est caractérisé par des cellules de type oligodendrocyte (flèche jaune) incluses dans une matrice myxoïde (étoile bleue) avec des neurones flottants (flèche bleue) - (21)

- une forme non spécifique, dans laquelle le SGNE est absent, mais qui présentent les mêmes caractéristiques cliniques et radiologiques que les formes complexes de DNET. Sur le plan histologique, elle peut imiter d'autres tumeurs gliales.

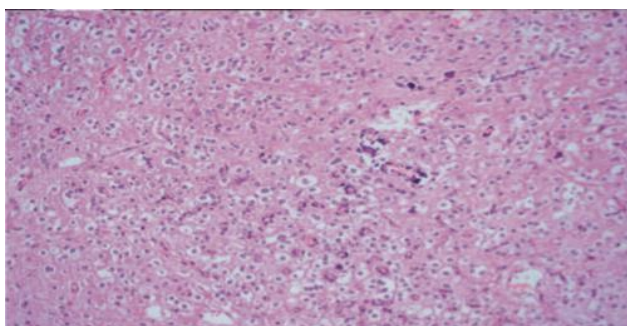


Figure 6 : DNET non spécifique, caractérisée par un nodule glial avec des zones de type oligodendrogliome avec des calcifications. - (21)

Sur le plan iconographique, les DNET de type 1 correspondent toujours à des formes simples ou complexes ; les DNET de type 3 à des formes non spécifiques ; alors que les DNET de type 2 peuvent correspondre aux trois formes histologiques (21).

Le profil génétique des DNET retrouve différentes mutations. Des mutations du récepteur 1 au facteur de croissance des fibroblastes (FGFR1) sont retrouvées dans plus de 80 % des DNET (22), et des mutations BRAF V600E ont été décrites dans 20 à 40 % des DNET (22) (23). La mutation BRAF V600E activerait une voie de signalisation conduisant à l'activation de la voie mTOR, responsable d'une croissance et d'une prolifération cellulaire, et serait impliquée principalement dans les DNET non spécifiques. A l'inverse, les mutations du FGFR1 conduiraient à la levée d'inhibition de la voie mTOR et seraient plutôt impliquées dans les DNET spécifiques (26). Ce profil génétique n'est pas spécifique des DNET puisque la mutation BRAF V600E est également retrouvée dans les gangliogliomes, et les mutations du FGFR1 dans les oligodendrogliomes (22). Ces mutations ne semblent pas prédictives du pronostic des DNET (23).

Histoire naturelle des DNET

DNET évolutive :

Critères cliniques

Le devenir des patients atteints de DNET est maintenant bien décrit. Initialement, les DNET sont des tumeurs décrites comme bénignes et non évolutives sur le plan radiologique. Cependant elles nécessitent un traitement chirurgical (4), du fait d'une évolution possible vers une épilepsie pharmacorésistante. Celle-ci est définie par la conférence de consensus de la Haute autorité de Santé (HAS), sur la prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes (27), par « la persistance de crises, de nature certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes, chez un patient compliant, suivi depuis au moins 2 ans, et ce, malgré un traitement anti-épileptique correctement prescrit (utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins deux médicaments anti-épileptiques majeurs de profil pharmacologique différent, et d'au moins une association de deux médicaments anti-épileptiques pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité). Un groupe de travail de la commission des stratégies thérapeutiques de l'ILAE (Ligue Internationale contre l'Épilepsie) a également proposé un consensus, définissant l'épilepsie pharmacorésistante à partir de l'échec de deux stratégies

thérapeutiques, que ce soit une monothérapie ou une association de médicaments anti-épileptiques, à condition qu'elles aient été tolérées et utilisées de façon appropriée (28).

Devant cette pharmacorésistance, plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées, dont la prise en charge chirurgicale, telle que l'évoque la conférence de consensus de l'HAS et comme le suggère de nombreuses références (29) ou les recommandations de bonne pratique sur le diagnostic et la gestion des DNET du groupe de recherche sur le cancer et la leucémie de l'enfant (30). Plusieurs stratégies chirurgicales peuvent être proposées (16). L'étude de Kameyama et al. (5) décrit la présence d'une zone corticale épileptogène entourant la DNET, c'est-à-dire d'une zone au delà de la DNET, suggérant la nécessité d'explorations invasives, pré ou per opératoires, pour localiser précisément la zone épileptogène. La chirurgie peut consister alors à une tumorectomie simple, ou associée à une résection du cortex épileptogène adjacent en sus de la DNET elle-même. Sandberg et al. (31) décrivent une prise en charge en une ou deux étapes : la première étape consiste en la réalisation d'un électroencéphalogramme sous-dural pré-opératoire pour cartographier la zone épileptogène et optimiser la résection tumorale, deuxième étape de la prise en charge. L'exérèse peut être envisagée en un temps, si les explorations pré-opératoires non invasives identifient un foyer épileptique correspondant à la localisation tumorale sur l'IRM, ou avec un électrocorticogramme per-opératoire. Ces lésions peuvent donc, en fonction de la sémiologie critique, de leur topographie, de la coexistence d'une zone dysplasique associée ou non, et des données électrophysiologiques, bénéficier d'une léSIONnectomie sans exploration invasive ou nécessiter d'une phase 1 puis 2 de chirurgie de l'épilepsie.

Une fois la lésion réséquée, l'épilepsie peut malgré tout récidiver. Les facteurs de risque identifiés de récurrence de l'épilepsie après une prise en charge chirurgicale, sont la présence d'une tumeur résiduelle, un âge plus avancé, une plus longue durée de l'épilepsie (32) et la présence de lésions satellites (10).

Critères iconographiques d'évolution

Sur le plan radiologique, alors que Daumas-Duport et al (4) décrivaient initialement une stabilité des lésions, plusieurs cas de progressions radiologiques ont été observés, qu'il s'agisse d'une augmentation du volume de la tumeur, ou de l'apparition d'un rehaussement au gadolinium (33) (34). Elles peuvent également progresser, après une exérèse partielle, voire récidiver après une exérèse totale (33) (35). Exceptionnellement, une transformation

maligne peut survenir (36) (37) (38), sans qu'aucune caractéristique radiographique ait pu être identifiée comme étant un facteur de risque de transformation.

DNET non évolutives

Seules sont décrites dans la littérature médicale les DNET prises en charge chirurgicalement, avec des confirmations anatomopathologiques de DNET.

Cependant, malgré le fait qu'elles ne soient pas décrites dans la littérature, il semble exister des DNET, responsables d'épilepsie pharmacosensible, ne nécessitant pas de prise en charge chirurgicale, en l'absence d'évolution iconographique de la lésion. L'étude de notre cohorte nous permettra de décrire, même succinctement, l'histoire naturelle et les modalités de surveillances de cette population.

La prise en charge de ces DNET non évolutives consiste donc à une surveillance radiologique régulière, afin de s'assurer de l'absence d'évolutivité iconographique, et au suivi de l'épilepsie, traitée seulement médicalement. Il n'y a pas de recommandation spécifique écrite ou préconisée par un collège d'experts ou émanant de guidelines validés pour le suivi et la prise en charge de ces tumeurs cérébrales épileptogènes. Les modalités de surveillance et de traitement s'inspirent des guidelines et bonnes pratiques médicales de l'expertise neuro-oncologique, et sont discutées lors de réunions de concertation pluridisciplinaires.

Particularités liés à l'âge (DNET Enfants/Adultes)

Bien que les DNET soient principalement décrites à l'âge pédiatrique, car l'épilepsie est le plus souvent de révélation précoce, de plus en plus de cas de DNET révélées à l'âge adulte sont rapportés. Burneo et al. (39) ont tenté de définir des caractéristiques spécifiques des DNET révélées à l'âge adulte. Leur conclusion est qu'elles sont toutes autant responsables d'épilepsies réfractaires, bien qu'elles seraient moins fréquemment associées à une dysplasie corticale. Les résultats de la prise en charge chirurgicale semblent similaires.

Sur le plan cognitif, il existe peu de données, mais il semblerait que les enfants en âge scolaire, atteints de DNET évolutives, que ce soit sur le plan épileptique ou sur le plan radiologique, et ayant nécessité une prise en charge chirurgicale, présentent des difficultés avec nécessité de rééducation ou de prise en charge spécifique en milieu scolaire. Sur l'étude de la petite cohorte de Qaddoumi et al (35), on constate que cinq patients sur les

huit testés, soit 62,5 %, présentaient une fonction intellectuelle globale faible ou déficiente, et que sur les huit patients en âge scolaire, cinq ont nécessité une scolarité adaptée ou une prise en charge rééducative pour des troubles des apprentissages. Sont également rapportés, des troubles de l'attention et de concentration.

Concernant les DNET non évolutives, non opérées, nous n'avons pas de donnée décrivant le devenir des enfants sur le plan cognitif.

Problématiques actuelles

Les DNET sont désormais bien décrites mais aucune caractéristique radiographique initiale n'a été identifiée à ce jour, comme permettant de prévoir l'évolution clinique et/ou radiologique d'une DNET. Si tel était le cas, une abstention thérapeutique neurochirurgicale pourrait être proposée en cas d'épilepsie équilibrée sous monothérapie anti-épileptique et d'une stabilité iconographique de la lésion, comme cela est proposé actuellement. Une prise en charge chirurgicale pourrait au contraire être réalisée plus précocement en cas de lésion identifiée comme étant à risque de progression radiologique ou d'épilepsie pharmacorésistante, permettant ainsi de limiter les conséquences générales et neurocognitives liées aux épilepsies pharmacorésistantes et aux éventuels effets secondaires des multiples médicaments anti-épileptiques utilisés.

Objectif principal de l'étude

L'objectif de cette étude est de tenter d'identifier des critères radiographiques permettant de prédire l'évolutivité d'une DNET.

L'objectif secondaire est une description de l'histoire naturelle des DNET non évolutives.

Matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude observationnelle analytique rétrospective, monocentrique, à partir d'une cohorte toulousaine de patients suivis pour une DNET ou chez qui le diagnostic de DNET a été au moins évoqué.

Critères d'inclusion :

- Tous les patients d'âge pédiatrique, entre 0 et 18 ans, suivis au moins une fois dans le service de neurologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse entre le 1/01/2008 et le 31/12/2017, qu'ils aient été opérés ou non, que le diagnostic de DNET ait été évoqué avant ou pendant cette période.
- Tous les patients d'âge pédiatrique, dont le diagnostic de DNET a pu être évoqué, soit devant une épilepsie focale lésionnelle, soit sur les critères radiologiques d'une DNET sur l'IRM.
- Ont été inclus rétrospectivement, les cas ayant eu un diagnostic de DNET anatomopathologique, non évoqué initialement sur le plan clinique ou radiologique, afin d'enrichir les données iconographiques descriptives initiales et mieux répondre à l'objectif de ce travail.

La méthodologie utilisée pour répertorier les cas de DNET a été la suivante :

- Interrogation des listings spécifiques de chaque neuropédiatre de l'unité, s'ils existaient, ainsi que celui du service de neuroradiologie pédiatrique.
- Interrogation des listings anatomopathologiques.
- Recherche des termes « DNET » ou « Dysembryoplastic neuroepithelial tumor » via des requêtes du DPI (Dossier Patient Informatisé).
- Interrogation des données PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) avec les mots clés suivants : « tumeur bénigne cérébrale ». Les dossiers de chaque patient sélectionné de cette façon ont ensuite été ouverts. Les patients ont été définitivement inclus lorsque le diagnostic de DNET avait été évoqué sur les comptes rendus médicaux de consultation ou d'hospitalisation, ou sur les comptes rendus des IRM réalisées.

Données recueillies

Pour l'ensemble des patients, nous avons recueilli les données :

- cliniques : âge au diagnostic, date et mode de révélation de la tumeur, délai avant la prise en charge chirurgicale le cas échéant, et évolution à distance.
- radiographiques : description des lésions, présence ou non des critères diagnostiques de DNET, présence d'atypies ou non sur l'imagerie, diagnostics différentiels éventuels évoqués
- histologiques, avec les études en biologie moléculaire si elles ont été réalisées, notamment la recherche d'une mutation BRAF V600E.

Nous avons comparé les données radiologiques des DNET opérées, confirmées sur le plan histologique, et de celles dites non évolutives, non opérées.

Statistiques

Pour les variables qualitatives, nous avons effectué un test du Chi² de Pearson lorsque les conditions d'application étaient respectées (lorsque tous les effectifs théoriques étaient supérieurs ou égaux à 5). Lorsque ces conditions n'étaient pas respectées, nous avons alors réalisé un test exact de Fisher.

Pour les variables quantitatives, nous avons réalisé un test de Student lorsque les conditions d'applications étaient respectées (lorsque les variances étaient homogènes et que la distribution de chaque variable étudiée suivait une loi normale). Lorsque ces conditions d'applications n'étaient pas respectées, nous avons réalisé un test non paramétrique de Mann-Whitney.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA© version 11. Les différences observées avec une p-value inférieure à 0,05 étaient considérées comme étant statistiquement significatives.

Ethique

Puisque ni les informations distinctives ni les images des patients n'ont été enregistrées, et que l'étude est observationnelle et rétrospective, cette recherche n'a pas eu besoin d'approbation éthique conformément à la législation française. La Commission nationale de l'informatique et des libertés, ainsi que le comité national pour la confidentialité des données, ont donné leur approbation (numéro de décision : 2206723 v 0).

Résultats

Population

Du 1/01/2008 au 31/12/2017, le diagnostic de DNET a été évoqué cliniquement et radiologiquement chez 37 patients.

Tous les dossiers ont été analysés avec un recueil des données cliniques initiales et évolutives, ainsi qu'une relecture systématique de toutes les iconographies initiales et de surveillance.

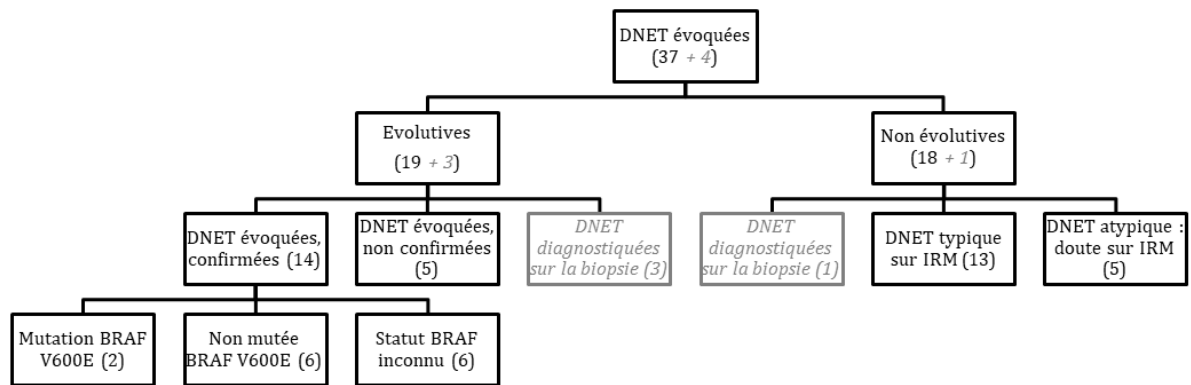
Ces patients se répartissent de la manière suivante :

Dix-huit d'entre eux, soit 48,6 %, n'ont pas été opérés, du fait de l'association d'une épilepsie équilibrée sous traitement médicamenteux et d'une lésion stable iconographiquement. Parmi eux, 5 diagnostics ont été remis en cause, lors des derniers contrôles de l'imagerie. Les 13 autres patients ont été qualifiés de « DNET typiques ».

Les 19 autres patients, soit 51,4 % de la population, ont été pris en charge chirurgicalement, du fait d'une épilepsie pharmacorésistante et/ou d'une évolutivité iconographique de la lésion cérébrale. Le diagnostic de DNET a été confirmé anatomopathologiquement chez 14 d'entre eux et infirmé chez 5 patients.

Nous décrivons également quatre patients, repérés sur le « listing anatomopathologique », dont le diagnostic de DNET a été effectué à posteriori, soit devant une évolution radiologique remettant le diagnostic initial en cause, soit uniquement sur l'analyse anatomopathologique. En effet, même si ces patients ne présentaient pas les critères d'inclusion dans notre travail, nous avons choisi de les inclure mais dans un groupe distinct, afin de disposer de l'ensemble des données cliniques, iconographiques et anatomopathologique pour mieux décrire l'histoire naturelle de cette entité. Nous avons donc relevé les mêmes items que pour les autres patients et l'analyse de ces données a été réalisée de manière distincte.

L'organigramme ci-dessous illustre la répartition des patients en divers sous-groupes, notamment DNET évolutives et non évolutives, afin de tenter de mieux les caractériser, notamment en recherchant des marqueurs iconographiques prédictifs d'une évolutivité.



Histoire naturelle des DNET : analyse globale

Données cliniques

Nous décrivons l'ensemble de la population des DNET, comprenant les DNET non évolutives, non opérées, mais typiques sur le plan iconographique, les DNET évolutives, opérées et confirmées anatomopathologiquement, et les DNET diagnostiquées à postériori. Cela concerne 31 patients. L'âge médian au diagnostic est de 7 ans (1,5 – 15). Il y a 45,2 % de filles pour 54,8 % de garçons. Le mode de révélation le plus fréquent est l'épilepsie, dans 87,1 % des cas, soit 27 patients sur 31. Elle est décrite comme focale dans 96,3 % des cas et évolue vers la pharmacorésistance dans 51,7 % des cas. Les autres modes de révélation sont des céphalées récurrentes (6,5 %) et des découvertes fortuites (6,5 %), au décours d'un traumatisme crânien ou dans le cadre du bilan d'un malaise, plutôt d'allure vagal. Malgré un mode de révélation autre, deux patients ont développé secondairement une épilepsie. Deux patients présentaient un retard psychomoteur au moment du diagnostic.

Caractéristiques iconographiques

Sur le plan radiologique, les DNET sont principalement localisées dans le lobe temporal, pour 45,2 % d'entre elles, puis par ordre de fréquence dans les lobes frontal (22,6 %), pariétal (9,7 %), puis occipital (6,5 %). Elles peuvent enfin atteindre deux lobes adjacents : fronto-pariétal (6,5 %), pariéto-occipital (6,45 %) ou temporo-occipital (3,2 %). Elles sont majoritairement de localisation corticale avec une extension sous-corticale pour 71 % d'entre elles, uniquement corticales dans 22,6 % des cas et périventriculaire dans 6,5 % des cas. La lésion est hyper-intense sur les séquences pondérées en T2 dans 96,8 % des cas et hypo-intense sur les séquences pondérées en T1 dans 93,6 % des cas. L'hyper-

intensité périphérique de la lésion en anneau, sur les images en FLAIR, est présente dans 58,1 % des cas. La composante kystique est au premier plan dans 93,5 % des cas, soit multikystique (54,8 %), soit unicystique (32,3 %) ou encore microkystique (6,5 %). Des kystes satellites de la lésion sont retrouvés chez 16,1 % des patients. Des items d'atypies iconographiques ont été repérés : 25,8 % des lésions se rehaussent au gadolinium, 12,9 % sont responsables d'un effet de masse et une lésion est associée à un œdème péri-lésionnel, survenu secondairement. 19,4 % des DNET sont associées à un aspect de dysplasie corticale.

Les lésions n'ont pas été réparties en type radiologique, comme décrits dans la littérature, ce qui fera l'objet d'un second travail.

Au total, 58,1 % des patients ont été opérés, en raison :

- d'une épilepsie pharmacorésistante dans 61,1 % des cas ;
- d'une évolution radiologique dans 16,7 % des cas ;
- de l'association d'une épilepsie pharmacorésistante et d'une évolution radiologique dans 22,2 % des cas.

Le délai médian entre l'âge au diagnostic et la prise en charge chirurgicale est de 2,5 ans (0 – 6).

Évolution

L'âge médian des patients lors de la dernière évaluation est de 16,5 ans (7,5 – 21,5), soit un recul médian de 6,5 ans (2 – 13) par rapport au diagnostic et de 3,5 ans (0 – 11) par rapport à une prise en charge chirurgicale, si celle-ci a eu lieu. Un patient a été perdu de vue.

Sur le plan épileptique, sur les 29 patients concernés, 27,6 % n'ont pas présenté de récurrence de crise malgré un sevrage complet des traitements anti-épileptiques, 24,1 % sont en cours de sevrage et 44,8 % sont stables sous traitement.

Dix patients n'ont pas suivi un cursus scolaire classique (32,3 %) : deux patients sont en ULIS, deux sont en SEGPA, trois ont intégré un cursus de professionnalisation précoce, dont un avait une reconnaissance en qualité de travailleur handicapé. Deux ont intégré un ITEP. Un patient suit une scolarité normale avec l'aide d'une AVS et d'un tiers-temps. Pour les 67,7 % autres, leur parcours scolaire est qualifié de normal, avec ou sans prise en charge rééducative.

Les caractéristiques détaillées de cette population sont présentées dans les tableaux 1 et 2.

	TOTAL	DNET non évolutives certaines	DNET évolutives confirmées	DNET diagnostiquées sur anapath
Nombre de patients (n)	31	13	14	4
Âge médian au diagnostic (5° - 95° perc)	7 ans (1,5 - 15)	9 ans (3 - 16)	9,5 ans (1 - 17)	3 ans (3 - 7)
Sex ratio F/M	0,8	0,6	1	1
Retard de développement psychomoteur initial : n(%)	3 (9,7)	1 (7,7)	0	1 (25)
Mode de révélation : n(%)				
Epilepsie	27 (87,1)	11 (84,6)	12 (85,7)	4 (100)
dont Focale	26/27 (96,3)	10/11 (90,9)	12/12 (100)	4 (100)
dont Généralisée	1/27 (3,7)	0	0	0
dont Etat de mal épileptique	0	0	0	0
dont Syndrome de West	0	1/11 (9,1)	0	0
Céphalées	2 (6,5)	1 (7,7)	1 (7,1)	0
Autre	2 (6,5)	1 (7,7)	1 (7,1)	0
Critères radiologiques : n(%)				
Lobe : n(%)				
Frontal	7 (22,6)	7 (53,9)	0	0
Temporal	14 (45,2)	4 (30,8)	7 (50)	3 (75)
Pariétal	3 (9,7)	1 (7,7)	2 (14,3)	0
Occipital	2 (6,5)	0	2 (14,3)	0
Fronto-pariétal	2 (6,5)	0	1 (7,1)	1 (25)
Pariéto-occipital	2 (6,5)	1 (7,7)	1 (7,1)	0
Temporo-occipital	1 (3,2)	0	1 (7,1)	0
Localisation : n(%)				
Cortical	7 (22,6)	3 (23,1)	3 (21,4)	1 (25)
Cortico-sous cortical	22 (71)	9 (69,2)	10 (71,4)	3 (75)
Péri-ventriculaire	2 (6,5)	1 (7,7)	1 (7,1)	0
Droit	16 (51,6)	5 (38,5)	7 (50)	4 (100)
Gauche	15 (48,4)	8 (61,5)	7 (50)	0
Description IRM : n(%)				
Hyper T2	30 (96,8)	13 (100)	13 (92,9)	4 (100)
Hypo T1	29 (93,6)	12 (92,3)	14 (100)	3 (75)
Hyper intensité périphérique en FLAIR	18 (58,1)	9 (69,2)	8 (57,1)	1 (25)
Aspect kystique				
Multikystique	17 (54,8)	7 (53,9)	9 (64,3)	1 (25)
Unicystique	10 (32,3)	5 (38,5)	4 (28,6)	1 (25)
Microkystique	2 (6,5)	1 (7,7)	1 (7,1)	0
Absence de composante kystique	2 (6,5)	0	0	2 (50)
Présence de septas	17 (54,8)	8 (61,5)	9 (64,3)	0
Kystes à distance	5 (16,1)	1 (7,7)	4 (28,6)	0
Réhaussement au gadolinium	8 (25,8)	1 (7,7)	5 (35,7)	2 (50)
Effet de masse	4 (12,9)	0	2 (14,3)	2 (50)
Oedème péri-lésionnel	1 (3,2)	0	1 (7,1)	0
Dysplasie associée	6 (19,4)	1 (7,7)	3 (21,4)	2 (50)
Scalloping de la voûte crânienne	2 (6,5)	1 (7,7)	1 (7,1)	0
Atypie	11 (35,5)	1 (7,7)	6 (42,9)	4 (100)

Tableau 1 : Description de la population des DNET au diagnostic

	TOTAL	DNET non évolutives certaines	DNET évolutives confirmées	DNET diagnostiquées sur anapath
Nombre de patients (n)	31	13	14	4
Evolutivité iconographique (n)	7/31		6/14	1/4
Augmentation du volume : n (%)	3/7 (42,9)		3/6 (50)	0
Apparition d'une réhaussement au gadolinium (PDC) : n (%)	2/7 (28,6)		2/6 (33,3)	0
Association d'une augmentation du volume et d'une PDC : n (%)	2/7 (28,6)		1/6 (16,7)	1/1 (100)
Pharmacorésistance : n (%)	15/29 (51,7)*	2/11 (18,2)	11 (78,6)*	4 (100)
Indication de la PEC chirurgicale (n)	18/31		14/14	4/4
Epilepsie pharmaco-résistante : n (%)	11/18 (61,1)		8 (57,1)	3 (75)
Evolution iconographique : n (%)	3/18 (16,7)		3 (21,4)	0
Association d'une pharmacorésistance et d'une évolutivité IRM : n (%)	4/18 (22,2)		3 (21,4)	1 (25)
Délai médian (années) entre diagnostic et chirurgie (5° - 95° perc)	2,5 (0 - 6)		3 (1 - 6)	3 (0 - 6)
Présence de la mutation BRAFV600E : n (%)				
BRAF +			2 (14,3)	
BRAF -			6 (42,9)	
Statut BRAF inconnu			6 (42,9)	
Evolution				
Âge médian (années) lors de la dernière évaluation (5° - 95° perc)	16,5 (7,5 - 21,5)	16 (6 - 20)	18,5 (8 - 23)	10,5 (6 - 13)
Recul médian (années) par rapport au diagnostic, lors de dernière évaluation (5° - 95° perc)	6,5 (2 - 13)	5 (2 - 14)	8 (3 - 19)	6 (4 - 11)
Recul médian (années) par rapport à la chirurgie, lors de dernière évaluation (5° - 95° perc)	3,5 (0 - 11)		3,5 (0 - 12)	3 (0 - 8)
Epilepsie (n)	29/31	11/13	14/14	4/4
Pas de récidive, sevrage complet et en AE : n (%)	8/29 (27,6)	2/11 (18,2)	4 (28,6)	2 (50)
En cours de sevrage AE : n (%)	7/29 (24,1)	0	6 (42,9)	1 (25)
Stable sous traitement AE : n (%)	13/29 (44,8)	8/11 (72,7)	4 (28,6)	1 (25)
Non équilibrée sous AE : n (%)	0	0	0	0
Perdus de vue : n (%)	1/29 (3,5)	1/11 (9,1)	0	0
Nécessité scolarité adaptée : n (%)	10 (32,3)	3 (23,1)	4 (28,6)	3 (75)
Signes associés : n (%)				
Troubles du neurodéveloppement	7 (22,6)	4 (30,8)	1 (7,1)	2 (50)
Troubles cognitifs	3 (9,7)	0	2 (14,3)	1 (25)
Troubles psychiatriques	5 (16,1)	3 (23,1)	1 (7,1)	1 (25)
Troubles moteurs	1 (3,2)	0	1 (7,1)	0
Migraines/Céphalées	2 (6,5)	2 (15,4)	0	0
Troubles neurologiques autres	1 (3,2)	1 (7,7)	0	0
Chirurgie (n)	18/31			
Résidu post-opératoire : n (%)	10/18 (55,6)		8 (57,1)	2 (50)
Reprise chirurgicale : n (%)	2/18 (11,1)		2 (14,3)	0

* 2 patients, non épileptiques lors du diagnostic, le sont devenu par la suite

Tableau 2 : Prise en charge et évolution de la population de DNET

DNET non évolutives

DNET typiques

Données cliniques

Parmi les 13 patients qualifiés de DNET « typiques », il y avait 5 garçons (38,5 %) et 8 filles (61,5 %), avec une médiane d'âge à 9 ans lors du diagnostic, le plus jeune étant âgé de 3 ans et le plus âgé de 16 ans. Onze patients sur treize, soit 84,6 % des DNET typiques ont été révélés par une épilepsie. Cette épilepsie était focale d'emblée pour 10 d'entre eux (90,9 %), alors que le 11^{ème} patient a présenté un syndrome de West, qui a ensuite évolué vers une épilepsie focale. Les deux patients non épileptiques ont bénéficié d'une imagerie cérébrale au décours d'un bilan de céphalées pour l'un d'entre eux et d'un malaise d'allure vagal pour l'autre. L'épilepsie était pharmacorésistante, selon les critères de l'HAS et de l'ILAE, chez 2 patients épileptiques sur 11 (18,2 %). Aucun n'a cependant été opéré, du fait d'une épilepsie équilibrée, parfois avec la nécessité d'une association de plusieurs médicaments anti-épileptiques (maximum 2 médications anti-épileptiques).

La médiane de suivi lors de la dernière évaluation dans le service était de 5 ans (2 – 14), avec un âge médian lors de la dernière évaluation de 16 ans (6 – 20).

Lors de la dernière consultation de suivi, parmi les 11 patients épileptiques, 2 patients étaient sevrés totalement en médicaments anti-épileptiques, 7 patients étaient stables sous monothérapie (63,6 %) et 1 patient sous bithérapie. Nous ne possédons pas de données pour le 11^{ème} patient, perdu de vue (cf Tableau 2).

Parmi les 13 patients, 4 patients présentaient des troubles du neurodéveloppement (troubles des apprentissages, TSA), 2 patients présentaient des céphalées récurrentes d'allure migraineuse, qui n'étaient pas présentes au moment du diagnostic, 4 patients (30,8 %) présentaient des troubles du comportement ou une anorexie mentale. Un des patients présentait de façon associée à une épilepsie focale, un tableau typique de narcolepsie/cataplexie. Enfin, il a été découvert chez un autre patient, de façon concomitante à la DNET, un cavernome cérébelleux.

Trois patients sur treize ont nécessité une scolarité adaptée (SEGPA, voire IME et ITEP).

Caractéristiques iconographiques

Les lésions cérébrales affectaient majoritairement le lobe frontal (53,8 %) et le lobe temporal (30,8 %). Une DNET était de localisation pariétale et une de localisation pariéto-

occipitale. Les DNET étaient situées principalement dans l'hémisphère gauche (61,5 %). Neuf lésions (69,2 %) étaient de disposition corticale avec une extension sous-corticale. Une lésion était de localisation périventriculaire. L'ensemble des lésions étaient hyper-intenses sur les images pondérées en T2, 92,3 % étaient hypo-intenses sur les images pondérées en T1, la 13^{ème} lésion étant iso-intense en T1. L'hyper-intensité périphérique en anneau en FLAIR était présente chez 9 patients (69,2 %). Toutes les lésions possédaient une portion kystique prédominante, qu'elles soient multikystiques ou unikystiques. Un seul patient présentait des kystes satellites. Une seule des treize lésions présentait un rehaussement au gadolinium. Aucune des lésions n'était associée à un effet de masse ou à un œdème péri-lésionnel. Une lésion s'associait à une dysplasie corticale.

Diagnostics de DNET remis en cause

Le diagnostic de DNET a été remis en cause chez 5 patients.

Un diagnostic de DNET a été évoqué au décours d'un bilan de céphalées pour un patient et lors d'un bilan d'épilepsie pour les 4 autres. Ces épilepsies étaient dites focales chez deux d'entre eux, généralisée chez un patient et sous forme d'état de mal épileptique fébrile isolé chez le quatrième patient, qui a été ponctuellement traité par anti-épileptique. Chez les trois autres patients, l'épilepsie était contrôlée : sous monothérapie pour deux d'entre eux, alors que le troisième était sevré de tout traitement anti-épileptique.

Lors des contrôles des IRM de ces patients, le diagnostic de DNET a été remis en cause, du fait de la présence d'atypies sur les images. Le patient n°1, ayant une épilepsie généralisée pharmacosensible, stable sous monothérapie anti-épileptique, présente une lésion stable, après seulement 2 ans de recul. Celle-ci est donc plutôt évocatrice d'un gliome de bas grade, surveillée régulièrement par IRM. Le patient n°2, révélé précocement par un état de mal fébrile unique à l'âge de 2 ans, présente une lésion stable qui, au cours des contrôles itératifs durant 11 ans (précisés grâce à l'amélioration de la résolution de l'imagerie), s'est révélée être une lésion séquellaire ou des espaces de Virchow-Robin larges. Chez le patient n°3, présentant une épilepsie focale stable sous monothérapie depuis 5 ans, la lésion est plutôt évocatrice d'une dysplasie corticale isolée, comme c'est le cas également chez le patient n°4, ayant présenté une épilepsie focale, non récidivante après sevrage du traitement épileptique. Le patient n°5, exploré pour des céphalées, a des patterns iconographiques plutôt en faveur d'espaces de Virchow-Robin larges lors de la relecture des iconographies.

DNET évolutives

Dix-neuf patients, avec un diagnostic de DNET évoqué initialement, ont été pris en charge chirurgicalement du fait :

- d'une évolutivité de la lésion sur le plan iconographique (augmentation du volume de la lésion et/ou apparition secondaire d'un réhaussement à l'injection de gadolinium), pour 6 d'entre eux (31,6 %) ;
- d'une épilepsie pharmacorésistante, non équilibrée, pour 8 d'entre eux (42,1 %) ;
- de l'association d'une évolutivité radiologique de la lésion et d'une épilepsie pharmacorésistante non équilibrée, pour 5 d'entre eux (26,3 %).

Grâce aux analyses anatomopathologiques, le diagnostic de DNET a pu être confirmé ou infirmé.

DNET évolutives confirmées

Données cliniques

Le diagnostic de DNET a pu être confirmé chez 14 patients, soit 73,7 %. Les principales caractéristiques de cette population sont présentées dans les tableaux 1 et 2.

L'âge médian au diagnostic chez ces patients était de 9,5 ans (1 – 17). Le sex ratio est de 1. Aucun patient ne présentait de trouble neurodéveloppemental lors du diagnostic. Douze d'entre eux ont été révélés par une épilepsie (85,7 %), qui était focale dans tous les cas. Le diagnostic a été porté chez les deux autres patients au décours d'un bilan de céphalées chez l'un et suite à un traumatisme crânien chez l'autre. Ces deux patients ont également présenté secondairement une épilepsie.

L'évolution a montré une épilepsie pharmacorésistante dans 78,6 % des cas (11/14).

Caractéristiques iconographiques

La localisation cérébrale est précisée dans le tableau 1 : 64 % concernant uniquement un seul lobe, dont pour 50 % d'entre eux le lobe temporal. Trois patients présentaient une atteinte concomitante de deux lobes : fronto-pariétale, pariéto-occipitale ou temporo-occipitale. Trois lésions étaient corticales, alors que neuf (71,4 %) possédaient une extension sous-corticale associée. Une seule était péri-ventriculaire.

L'hyper-intensité sur les images pondérées en T2 était présente dans 92,9 % des cas, l'hypo-intensité en T1 dans tous les cas et l'hyper-intensité en anneau sur les images

FLAIR dans 57,1 % des cas. Une composante kystique était présente à chaque fois, soit d'allure multikystique (64,3 %), unikystique (28,6 %) ou microkystique (7,14 %). Des kystes étaient présents à distance de la lésion principale dans 28,6 % des cas (4/14). Six lésions (42,9 %) présentaient des atypies : 35,7 % se rehaussaient au gadolinium, deux étaient responsables d'un effet de masse et une était associée à un œdème péri-lésionnel. Ce dernier n'était pas présent sur la lésion initiale, mais est survenu après une première chirurgie, autour du résidu post opératoire. Enfin, 21,4 % étaient associées à une dysplasie corticale, et chez un patient à un scalloping de la voute crânienne adjacente.

Caractéristiques histologiques

Les analyses anatomopathologiques ont retrouvé 8 DNET de formes complexes (57,1 %), dont trois étaient associées à une dysplasie corticale et deux portaient la mutation BRAF V600E ; une DNET de forme simple, et 3 DNET de formes non spécifiques. Nous ne disposons pas des résultats détaillés pour deux d'entre eux et la recherche de la mutation BRAF V600E n'a pas été réalisée chez 6 patients. Le nombre peu important de DNET porteuses de la mutation (2) dans notre cohorte ne nous a pas permis de comparer les images radiologiques des DNET porteuses ou non de la mutation. Les deux DNET porteuses de la mutation ne présentaient pas d'atypie sur l'imagerie initiale, un rehaussement au gadolinium est survenu secondairement sur l'une d'entre elles.

Évolution

L'âge médian lors de la dernière évaluation était de 18,5 ans (8 – 23), soit un recul médian de 8 ans (3 – 19) par rapport au diagnostic initial et de 3,5 ans (0 – 12) par rapport à la dernière chirurgie.

Tous ont donc bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. Parmi eux, huit présentent un résidu post-opératoire (57,1 %) et deux ont bénéficié d'au moins une reprise chirurgicale. Un patient a bénéficié de deux reprises chirurgicales, la seconde suite à l'apparition d'un effet de masse et d'un œdème péri-lésionnel. L'analyse anatomopathologique, au décours de la dernière intervention, a révélé une DNET très remaniée.

Par ailleurs, la chirurgie s'est compliquée d'une infection du site opératoire chez un patient, et de troubles cognitifs à type de manque du mot et de troubles mnésiques chez deux autres patients, chez qui les prises en charges rééducatives sont toujours en cours.

Sur le plan épileptique, dix patients (71,4 %) sont sevrés ou en cours de sevrage en traitement anti-épileptique au moment de la dernière évaluation. L'épilepsie persiste chez quatre autres patients, mais reste contrôlée par les traitements anti-épileptiques.

Au cours du suivi, en dehors des rares complications post-opératoires, sont apparus des signes associés :

- des troubles des apprentissages, pour un patient ;
- des troubles cognitifs plus conséquents chez deux patients (14,3 %), dont un s'inscrivant dans un syndrome de Noonan ;
- des troubles de l'humeur, chez un patient.

Trois patients ont bénéficié d'une professionnalisation précoce au cours de leur scolarité et un patient a été adressé vers un ITEP.

DNET évolutives, non confirmées

Cinq des DNET évoquées sur l'IRM et ayant des critères cliniques ou iconographiques d'évolutivité n'ont finalement pas été confirmées par l'analyse anatomopathologique. Trois d'entre elles avaient été révélées par une épilepsie focale et une par des céphalées, qui se sont associées par la suite à une épilepsie focale. La dernière avait été découverte de manière fortuite, dans le cadre d'un bilan étiologique d'obésité. Les patients avaient un âge médian de 9 ans (2 – 13) au moment du diagnostic. Toutes ces lésions ont été prises en charge chirurgicalement du fait d'une évolution radiologique, qui s'associait chez deux d'entre elles à une épilepsie pharmacorésistante. Le délai médian de prise en charge chirurgicale par rapport au diagnostic était de 3 ans (1 – 4). Ces lésions se sont finalement révélées être des gangliogliomes pour deux d'entre elles, un astrocytome pilocytique, un xantoastrocytome pleïomorphe et un gliome de bas grade sans conclusion anatomopathologique plus précise possible.

DNET diagnostiquées uniquement sur les données anatomopathologiques

Quatre diagnostics de DNET ont été posés, une fois seulement l'analyse anatomopathologique réalisée.

Une épilepsie focale était le mode de révélation de ces quatre patients.

La patiente n°1 était âgée de 3 ans lorsque sur l'IRM est évoqué un gangliogliome associé à une dysplasie corticale du lobe temporal droit. Elle est opérée 6 ans plus tard, du fait d'une épilepsie pharmacorésistante, non équilibrée, associée à des troubles cognitifs. L'analyse anatomopathologique conclut à une DNET probable, de forme non spécifique, associée à une sclérose hippocampique, mais n'élimine pas de façon formelle un gliome angiocentrique. La recherche de la mutation BRAF V600E est négative.

Le patient n°2 était âgé de 7 ans lors du diagnostic d'une lésion évoquant en premier lieu une tumeur gliale de bas grade du lobe temporal droit, motivant une prise en charge chirurgicale première. Le diagnostic anatomopathologique est finalement celui d'une DNET de forme non spécifique, sans mutation BRAF V600E retrouvée. Il est depuis sevré en traitement anti-épileptique, sans récurrence, à 4 ans de l'intervention chirurgicale.

Le patient n°3 était âgé de 3 ans lors du diagnostic d'une lésion cérébrale, évoquant en premier lieu des séquelles d'anoxo-ischémie néonatale fronto-pariétale droite. Quatre ans après ce diagnostic, l'imagerie est contrôlée du fait d'une épilepsie pharmacorésistante. La lésion a évolué et est plutôt en faveur d'une lésion tumorale, motivant une exérèse chirurgicale. L'analyse anatomopathologique retrouve une DNET de forme complexe. La recherche de la mutation n'a pas encore été réalisée.

Le patient n°4 déclare une épilepsie focale à l'âge de 3 ans, avec sur l'IRM une lésion évoquant une dysplasie corticale temporale droite. Du fait d'une épilepsie pharmacorésistante, une exérèse est envisagée. L'analyse anatomopathologique conclut à une DNET associée à une sclérose hippocampique. A 8 ans de la chirurgie, il présente des séquelles neuro-cognitives, malgré une épilepsie guérie.

Recherche de critères prédictifs évolutifs

Nous avons comparé le groupe des DNET non évolutives typiques et celui des DNET évolutives, opérées et confirmées, à la recherche de critères radiologiques qui pourraient prédire un risque d'évolution défavorable ou des facteurs prédictifs d'évolutivité.

Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les descriptions iconographiques inaugurales ou évolutives de ces deux groupes, en dehors de la localisation. En effet, les DNET évolutives semblent être préférentiellement localisées dans le lobe temporal, alors que les DNET non évolutives concernent plus fréquemment le lobe frontal.

Aucun critère radiologique ne paraît pouvoir prédire une évolution vers une épilepsie pharmacorésistante ou vers une évolution iconographique, et notamment pas les items qualifiés d' « atypies iconographiques ».

	DNET non évolutives certaines	DNET évolutives confirmées	p value
Nombre de patients (n)	13	14	
Âge médian au diagnostic (5° - 95° perc)	9 ans (3 - 16)	9,5 ans (1 - 17)	0,850
Sex ratio F/M	0,6	1	0,550
Retard de développement psychomoteur initial : n(%)	1 (7,7)	0	1,000
Mode de révélation : n(%)			1,000
Epilepsie	11 (84,6)	12 (85,7)	
Céphalées	1 (7,7)	1 (7,1)	
Autre	1 (7,7)	1 (7,1)	
Type d'épilepsie : n(%)			0,462
Focale	11 (84,6)	12 (85,7)	
Pharmacorésistance	2/11 (18,2)	11 (78,6)	
Critères radiologiques : n(%)			
Lobe			0,010
Frontal	7 (53,9)	0	
Temporal	4 (30,8)	7 (50)	
Pariétal	1 (7,7)	2 (14,3)	
Occipital	0	2 (14,3)	
Fronto-pariétal	0	1 (7,1)	
Pariéto-occipital	1 (7,7)	1 (7,1)	
Temporo-occipital	0	1 (7,1)	
Localisation			1,000
Cortical	3 (23,1)	3 (21,4)	
Cortico-sous cortical	9 (69,2)	10 (71,4)	
Péri-ventriculaire	1 (7,7)	1 (7,1)	
Droit/Gauche	0,6	1	0,547
Description IRM : n(%)			
Hyper T2	13 (100)	13 (92,9)	1,000
Hypo T1	12 (92,3)	14 (100)	0,481
Hyperintensité périphérique en FLAIR	9 (69,2)	8 (57,1)	1,000
Aspect kystique			0,838
 Multikystique	7 (53,9)	9 (64,3)	
 Unicystique	5 (38,5)	4 (28,6)	
 Microkystique	1 (7,7)	1 (7,1)	
Présence de septas	8 (61,5)	9 (64,3)	1,000
Kystes à distance	1 (7,7)	4 (28,6)	0,326
Réhaussement au gadolinium	1 (7,7)	5 (35,7)	0,165
Effet de masse	0	2 (14,3)	0,481
Œdème péri-lésionnel	0	1 (7,1)	1,000
Dysplasie associée	1 (7,7)	3 (21,4)	0,593
Scalloping de la voûte crânienne	1 (7,7)	1 (7,1)	1,000
Atypie	1 (7,7)	6 (42,9)	0,077

Tableau 3 : Recherche de critères prédictifs évolutifs

Discussion

Nous décrivons une cohorte de 31 patients présentant une DNET, dont le diagnostic, et la prise en charge chirurgicale le cas échéant, ont été réalisés avant l'âge de 18 ans. Nous avons comparé notre cohorte à la première cohorte de DNET décrites par Daumas-Duport et al (4), qui comprend 39 patients, enfants et adultes, et à deux cohortes pédiatriques, celles de Fernandez et al (16) en 2003 et de Lee et al (9) en 2009, qui comprennent respectivement 14 et 22 patients (cf tableau 4).

	Daumas-Duport 1988	Fernandez 2003	Lee 2009	Notre cohorte
Nombre de patients (n)	39	14	22	31
Âge moyen au diagnostic (années)	9 (1 - 19)	/	8 (2 - 14)	8 (1 - 17)
Sex ratio (F/M)	0,7	0,6	0,8	0,8
Mode de révélation				
Epilepsie	36 (92,3%)	100%	100%	27 (87,1%)
Céphalées	3 (8,3%)	0	0	2 (6,5%)
Autres	0	0	0	2 (6,5%)
Pharmacorésistance	100%	9 (64,3%)	/	51,7%
Radiologie				
Lobe temporal	62%	6 (42,9%)	68,2%	14 (45,2%)
Lobe frontal	31%	7 (50%)	18,2%	7 (22,6%)
Hypointensité T1		13 (92,9%)	/	29 (93,6%)
Hyperintensité T2		14 (100%)	/	30 (96,8%)
Scalloping		6 (42,9%)	/	2 (6,5%)
Réhaussement au gadolinium		3/10 (30%)	/	8 (25,8%)
Effet de masse		0	/	4 (12,9%)
Œdème périlésionnel		0	/	1 (3,2%)
Prise en charge chirurgicale	100%	100%	100%	18/31 (58,1%)
Âge moyen lors de la chirurgie (années)	3 - 30	10,1 (3 - 18)	12,4	10,1 (2 - 18)
Délai moyen entre diagnostic et chirurgie (années)	9 (2 - 18)	3 (0 - 14)	4,3	3 (0 - 6)
Histologie				
Forme simple		3 (21,4%)	/	1/18 (5,6%)*
Forme complexe		11 (78,6%)	/	9/18 (50%)*
Forme non spécifique	/	0	/	5/18 (27,8%)*
Dysplasie corticale associée		/	18 (81,8%)	3/18 (16,7%)
Sclérose hippocampique associée		/	3 (13,6%)	2/18 (11,1%)
Durée moyenne de suivi (années)	/	/	3,7	6,6
Evolution épilepsie				
Sevrage des traitements anti-épileptiques	/	/	77%	51,70%

*3 DNET dont nous n'avons pas les résultats détaillés

Tableau 4 : Description comparative, par rapport aux données de la littérature

Nous décrivons une importante cohorte d'âge pédiatrique. L'âge moyen au diagnostic est similaire dans toutes les cohortes et le mode de révélation principal est bien l'épilepsie, qui est focale dans 100 % des cas décrits dans ces trois séries. Celle-ci est rapportée comme pharmacorésistante dans tous les cas de la première cohorte décrite par Daumas-Duport et al. Mais ce n'est pas le cas dans la cohorte de Fernandez et al en 2003, qui décrivent seulement 64 % de pharmacorésistance. L'âge moyen des patients lors de la prise en charge chirurgicale est similaire dans les différentes cohortes, avec un délai moyen entre le diagnostic et la chirurgie également similaire entre les cohortes de Fernandez et al, de Lee et al, et celle décrite dans ce travail. Le délai dans la cohorte publiée en 1988 était plus long. Cela laisse supposer qu'une indication chirurgicale a été posée à la vue d'une évolutivité et non uniquement dans un but « carcinologique ». L'évolution après la chirurgie retrouve des taux de sevrage en traitement anti-épileptique plus bas dans notre cohorte, que dans celle de Lee et al, mais avec un suivi moyen plus important dans la nôtre.

Sur le plan radiologique, les DNET de localisation temporale sont les plus fréquentes, en dehors de la cohorte de Fernandez et al, dont l'effectif est cependant moindre.

Sur le plan histologique, les formes complexes sont les plus fréquentes. En comparaison avec la cohorte de Lee et al décrite en 2009, nous comptons beaucoup moins de dysplasies associées.

DNET non évolutive

La principale différence entre cohorte et la littérature, est la description d'une cohorte de DNET non évolutives. Nous avons choisi de les définir comme des lésions comportant les caractéristiques iconographiques de DNET, mais n'ayant pas nécessité à ce jour de prise en charge chirurgicale, du fait de l'absence d'épilepsie ou d'une épilepsie équilibrée sous traitement, associée à une lésion restant stable sur le plan iconographique. Ces lésions non évolutives ne se différencient pas, sur le plan radiologique, des DNET évolutives (cf. tableau 3), qui elles ont bénéficiées d'une confirmation anatomopathologique de diagnostic de DNET : il est donc vraisemblable que ces lésions soient bien des DNET, malgré l'absence de preuve histologique.

Les DNET sont décrites comme des tumeurs responsables d'épilepsie focale pharmacorésistante, mais nous observons dans la cohorte de Fernandez et al, tout comme dans la nôtre, que ce n'est pas toujours le cas. Or, dans les diverses données de la

littérature, elles sont toutes prises en charge par une exérèse chirurgicale, y compris chez les patients présentant une épilepsie pharmacosensible (chez qui les indications du choix d'une prise en charge chirurgicale ne sont pas spécifiées). Il existe un biais de recrutement des études antérieures, qui avaient comme critères d'inclusion uniquement des DNET confirmées sur le plan anatomopathologique, ce qui rend difficile la comparaison avec notre cohorte.

Nous décrivons donc pour la première fois ces lésions, évocatrices de DNET sur l'imagerie, mais dont la prise en charge reste médicale. Parmi les 13 patients que nous décrivons, 11 présentent une épilepsie, dont 9 sont pharmacosensibles, selon les définitions de l'HAS et de l'ILAE. Deux sont définies comme étant pharmacorésistantes, du fait de l'utilisation d'une bithérapie anti-épileptique. Mais du fait d'un contrôle de l'épilepsie, sans récurrence de crise sous traitement, elles ont finalement été considérées comme non évolutives et n'ont pas nécessité de prise en charge chirurgicale. Le premier patient concerné a présenté un syndrome de West, qui a ensuite évolué vers une épilepsie focale, persistante sous monothérapie anti-épileptique. Un bilan pré-chirurgical a été réalisé, mais l'épilepsie s'étant stabilisée sous monothérapie, la chirurgie n'a pas été jugée nécessaire. Le deuxième présente une épilepsie stable sous bithérapie anti-épileptique.

La prise en charge de ces patients est similaire à celle des tumeurs cérébrales de bas grade, qui sont surveillées sur le plan radiologique régulièrement, afin de s'assurer de l'absence d'évolutivité lésionnelle. La conduite à tenir est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Une telle disposition permet une surveillance étroite, collégiale. Il n'existe pas à ce jour de guidelines ou de recommandations concernant les diverses modalités de surveillance de ces lésions. La prise en charge s'apparente également à celle des épilepsies focales structurales, pour lesquelles la prise en charge chirurgicale est une option thérapeutique, en cas d'épilepsie pharmacorésistante, comme dans le cas des dysplasies corticales focales.

Trois patients sur treize ont nécessité une scolarité adaptée (SEGPA, voire IME et ITEP), traduisant des difficultés neurocognitives certaines. L'orientation vers de telles structures est plutôt évocatrice de troubles neurocognitifs sévères et/ou invalidant pour ces enfants, non induit par la poursuite d'un traitement anti-épileptique de fond, surtout en monothérapie.

DNET évolutives

Concernant les DNET dites évolutives, les indications d'une prise en charge chirurgicale ne sont pas décrites précisément dans la littérature, rendant là aussi difficile l'analyse entre les DNET dites évolutives et non évolutives, ou tout simplement une comparaison entre diverses options thérapeutiques choisies. Lorsque l'épilepsie est dite pharmacorésistante, une chirurgie de celle-ci est indiquée. Mais lorsqu'elle ne l'est pas, comme dans certains cas de la cohorte de Fernandez et al en 2003, l'indication chirurgicale n'est pas précisée. Elle doit être probablement à visée oncologique, ayant comme objectif l'obtention d'un diagnostic anatomopathologique, pour éventuellement orienter l'attitude thérapeutique ultérieure si nécessaire.

Dans notre cohorte, la prise en charge choisie est celle d'une chirurgie de l'épilepsie lorsque celle-ci est pharmacorésistante. Lorsqu'elle ne l'est pas, la prise en charge est plus similaire à celle des malformations corticales, réputées comme non évolutives, possiblement du fait que le diagnostic de DNET a longtemps été assimilé à des lésions non acquises, différentes des tumeurs de bas grade. Cette perception est vraisemblablement due au caractère non systématiquement évolutif de ces lésions, à la différence des tumeurs de bas grade réputées toujours évolutives. Initialement, Daumas-Duport et al (4), décrivaient des lésions stables sur le plan radiologique, et liées probablement à une dysembryogénèse, mais laissaient la question d'une nature néoplasique, malformative ou dysplasique ouverte.

Évolution à moyen et long terme

Nous disposons d'une médiane de suivi de 6 ans et demi par rapport au diagnostic.

Dans tous les cas, nous constatons que l'épilepsie est équilibrée et qu'une majorité des patients est en cours de sevrage, voire sevrée en traitement anti-épileptique dans la population générale des DNET. Cependant, parmi les DNET non évolutives, qui n'ont donc pas été prises en charge chirurgicalement, huit patients, soit 72,7 %, sont encore sous traitement anti-épileptique, sans que le sevrage n'ait été envisagé, contre seulement 44,8 % chez les patients opérés. Ces résultats ne sont toutefois pas comparables, mais appellent à des commentaires distincts.

Tout d'abord, il est important de souligner une différence dans la médiane de suivi, qui est de 5 ans pour les DNET non évolutives, alors qu'elle est de 8 ans chez les patients opérés, c'est à dire avec une période libre de crise probablement moins importante, ne permettant pas d'envisager un sevrage.

De plus, les DNET étant très épileptogènes (Cf. les diverses séries rapportées, ainsi que la nôtre), il existe plus d'appréhension à proposer un sevrage médicamenteux, la lésion étant toujours présente.

Enfin, en cas d'épilepsie pharmacorésistante, l'option chirurgicale faisant partie de l'arsenal thérapeutique, il est logique d'avoir obtenu au décours de celle-ci, un sevrage des traitements anti-épileptiques médicamenteux pour plus de la moitié des patients opérés.

Parallèlement à l'épilepsie, l'évolution est marquée par la nécessité d'adapter la scolarité dans un tiers des cas (32,3 %), ce qui est moins fréquent que dans l'étude de Qaddoumi et al (35), citée précédemment. En absence d'évaluation neuropsychologique régulière disponible pour ces enfants, ce marqueur indirect de la présence de difficultés neurocognitives sous-jacentes n'est cependant pas comparable entre ces deux cohortes, la population de patients décrite par Qaddoumi et al. ne comprenant que des patients opérés. Nous n'avons pas retrouvé d'évaluation neuro-développementale détaillée chez tous les patients que nous rapportons, mais il ressort tout de même des troubles associés, comprenant principalement des troubles des apprentissages, des troubles du comportement et des troubles cognitifs à type de troubles mnésiques. Ils peuvent être associés, chez certains patients, à un retentissement sur leur qualité de vie, ainsi que sur celle de leurs familles.

On retrouve davantage de signes associés dans la population des DNET non évolutives de notre cohorte par rapport au groupe de DNET évolutives (69,2 % versus 35,7 %), sans que cela soit statistiquement significatif, du fait d'un échantillonnage insuffisant. Une étude supplémentaire, portant spécifiquement sur le devenir cognitif des patients opérés et non opérés, serait nécessaire afin de déterminer si une prise en charge chirurgicale, malgré une épilepsie équilibrée et l'absence d'évolutivité radiologique, devrait être indiquée, essentiellement à visée préventive de troubles cognitifs éventuels à venir.

Bien que l'effectif de notre étude ne nous permette pas d'affirmer que les troubles cognitifs sont plus fréquents parmi les DNET non évolutives, cela interroge malgré tout sur l'absence actuelle d'indication chirurgicale dans la prise en charge de ces patients avec un objectif curatif. Dwivedi et al (40) décrivent une amélioration significative du comportement et de la qualité de vie chez des enfants atteints d'épilepsie pharmacorésistante, qui ont été traités chirurgicalement, quelle qu'en soit la cause. Selon la localisation de la lésion, quel que soit le caractère évolutif ou non de la DNET supposée, ne devrions-nous pas nous interroger sur l'indication d'un traitement chirurgical, s'il peut être curatif ?

Facteurs prédictifs d'évolutivité

Notre objectif premier était d'identifier des marqueurs iconographiques d'évolutivité des DNET, ceci dès la ou les premières iconographies, éléments qui auraient pu être pris en compte dans les choix des diverses options thérapeutiques.

Nous n'avons pas pu constater de facteurs radiologiques prédictifs d'une évolutivité des DNET, c'est à dire de l'apparition d'une pharmacorésistance, ou d'une évolutivité volumique ou iconographique. Il n'existe pas de différence statistiquement significative sur le plan iconographique entre les deux populations de DNET évolutives et non évolutives. Certaines caractéristiques apparaissent cependant : les DNET non évolutives sont préférentiellement localisées dans le lobe frontal, alors que les DNET évolutives sont préférentiellement localisées dans le lobe temporal. Et bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, du fait sûrement d'un faible échantillonnage, on constate la présence d'un plus grand nombre d'atypies radiologiques chez les patients présentant des DNET évolutives. On retrouve notamment la présence d'un rehaussement au gadolinium, qui peut être à lui seul une indication à une prise en charge chirurgicale ; un effet de masse et d'un œdème péri lésionnel. La définition des caractères « atypiques » s'est fondée sur la description radiologique des DNET dans la littérature : la présence d'une prise de contraste, d'un œdème et d'un effet de masse étant très peu décrits, nous les avons considérés comme atypiques. Nous aurions également pu étudier d'autres atypies, notamment la présence d'une composante charnue prédominante, alors que les DNET sont plutôt décrites comme « kystiques ». En effet, les DNET de composante plutôt nodulaire pourraient-elles être à risque évolutif ?

Sur un plan uniquement radiologique, nous ne pouvons donc pas poser d'indication à une prise en charge chirurgicale précoce, c'est-à-dire dès le diagnostic, sous réserve d'une cohorte de seulement 31 patients étudiés. L'existence des mêmes caractéristiques iconographiques entre les deux groupes de DNET, dites non évolutives et celles dites évolutives, est un argument significatif sur la validité du diagnostic uniquement iconographique de DNET. Cependant, notre série illustre bien la difficulté d'un diagnostic formel non anatomopathologique. En effet, on note la présence de 5 patients ayant un autre diagnostic, alors qu'ils faisaient partis des 19 DNET dites évolutives, et de 4 patients, dont le diagnostic de DNET a été effectué secondairement, sur l'analyse anatomopathologique. Ce diagnostic de DNET, évoqué initialement sur des caractéristiques iconographiques,

influence l'attitude thérapeutique, qui est différente selon si une tumeur est évoquée versus une lésion soit acquise autre de type séquelles anoxo-ischémiques soit une lésion supposée malformative.

D'autres outils iconographiques pourraient se révéler utiles pour aider au diagnostic différentiel, dont la tractographie et la spectroscopie. Luzzi et al (22) décrivent les spécificités des DNET par rapport aux tumeurs gliales de bas grade. La tractographie permet d'observer un déplacement des fibres nerveuses par les DNET, alors que les tumeurs gliales infiltrant les fibres. Le profil des DNET sur les analyses en spectroscopie est caractérisé par un rapport N-Acétyl-Aspartate / Choline non diminué, alors qu'il l'est dans les gliomes de haut et bas grade. Ces outils complémentaires pourraient donc permettre d'affiner le diagnostic radiologique de ces tumeurs.

Initialement, nous souhaitons compléter ce travail, par l'étude des aspects radiologiques des DNET associées à une mutation BRAF V600E. Cela avait pour but de rechercher également des facteurs iconographiques prédictifs de la présence d'une telle mutation, supposée avoir un lien avec le caractère évolutif ou non des DNET. Chappé et al (23) semblent dire que la présence de cette mutation ne serait pas prédictive du pronostic, mais que celui-ci serait défini par la survie globale sans crise et non pas sur le caractère pharmacorésistant de l'épilepsie ou sur l'évolutivité iconographique des lésions. Malheureusement, la recherche de ce marqueur génétique récent n'a pas été réalisée en première intention chez l'ensemble des patients de notre cohorte. Ces analyses devront être réalisées afin de compléter ce travail.

Conclusion

Les tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques sont des tumeurs rares, se révélant principalement à l'âge pédiatrique. Elles se révèlent dans la grande majorité des cas par une épilepsie et sont bien caractérisées sur le plan radiologique, par une lésion cortico-sous-corticale, supra-tentorielle, avec une composante kystique, hypo-intense sur les images pondérées en T1 et hyper-intense sur les images pondérées en T2. On peut retrouver un liseré hyper-intense dans sa périphérie sur les images en FLAIR. Elle peut être associée à une dysplasie corticale et on peut retrouver des lésions satellites, voire des kystes à distance. Elle se rehausse rarement au gadolinium et dans de rare cas, peut être responsable d'un effet de masse et d'un œdème péri-lésionnel. Le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs gliales de bas grade peut parfois être difficile. Des techniques complémentaires comme la tractographie et la spectroscopie pourraient aider à préciser le diagnostic.

Les DNET peuvent évoluer, sur le plan clinique, par l'apparition d'une pharmacorésistance, ou sur le plan radiologique, par une augmentation de volume, ou l'apparition secondaire d'une prise de contraste. Cela justifie alors une prise en charge chirurgicale, dont la stratégie dépend de la localisation de la zone épileptogène, qu'il est important de cartographier au mieux, pour optimiser l'efficacité de cette option thérapeutique. Les analyses anatomopathologiques retrouvent alors un « élément glioneuronal spécifique », caractéristique des DNET, qui peut être ou non associé à des nodules gliaux. La recherche de mutations génétiques, dont celles de FGFR1 et BRAF V600E, peut aider à confirmer le diagnostic.

Dans certains cas, la DNET peut rester stable sur le plan clinique et radiologique. L'épilepsie peut alors être équilibrée par la seule prise en charge médicale. Dans ce cas, une surveillance régulière doit être réalisée, comprenant le suivi de l'épilepsie, le contrôle de l'iconographie, mais aussi un suivi du développement neurocognitif. Qu'elles soient évolutives ou non, les DNET peuvent retentir sur ce dernier, nécessitant une prise en charge spécialisée, rééducative, voire une adaptation de la scolarité.

Nous ne sommes pas parvenus à identifier des facteurs iconographiques inauguraux prédictifs d'une évolutivité des DNET, qui auraient permis d'établir une stratégie de prise en charge chirurgicale plus précoce. Cependant, des questions restent en suspens : sous réserve d'un échantillonnage réduit de notre cohorte, le devenir cognitif paraît être autant,

voire plus, altéré chez les patients présentant une DNET non évolutive, traités uniquement médicalement. Ainsi, y aurait-il un intérêt à proposer une prise en charge chirurgicale précoce, afin de préserver au mieux les capacités neurocognitives des enfants ? Une deuxième question se pose également pour toutes les épilepsies focales pharmacorésistantes : la présence de mutations génétiques, telles que les mutations de FGFR1 et de BRAF V600E, sont-elles associées à un profil évolutif différent ?

Des études supplémentaires, multicentriques afin d'augmenter les effectifs, pourraient permettre d'y répondre.

Bibliographie

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* juin 2016;131(6):803- 20.
2. Nguyen HS, Doan N, Gelsomino M, Shabani S. Dysembryoplastic Neuroectodermal Tumor: An Analysis from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 2004–2013. *World Neurosurgery.* juill 2017;103:380- 5.
3. Piao Y-S, Lu D-H, Chen L, Liu J, Wang W, Liu L, et al. Neuropathological findings in intractable epilepsy: 435 Chinese cases. *Brain Pathol.* sept 2010;20(5):902- 8.
4. Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz J-P, Laws ER, Vedrenne C. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor: A Surgically Curable Tumor of Young Patients with Intractable Partial Seizures: Report of Thirty-nine Cases. *Neurosurgery.* nov 1988;23(5):545- 56.
5. Kameyama S, Fukuda M, Tomikawa M, Morota N, Oishi M, Wachi M, et al. Surgical strategy and outcomes for epileptic patients with focal cortical dysplasia or dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Epilepsia.* 2001;42 Suppl 6:37- 41.
6. Lee M-C, Kang J-Y, Seol M-B, Kim H-S, Woo J-Y, Lee J-S, et al. Clinical features and epileptogenesis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Childs Nerv Syst.* déc 2006;22(12):1611- 8.
7. Aronica E, Gorter JA, Redeker S, Ramkema M, Spliet WGM, van Rijen PC, et al. Distribution, characterization and clinical significance of microglia in glioneuronal tumours from patients with chronic intractable epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* juin 2005;31(3):280- 91.
8. Ravizza T, Boer K, Redeker S, Spliet WGM, van Rijen PC, Troost D, et al. The IL-1 β system in epilepsy-associated malformations of cortical development. *Neurobiology of*

Disease. oct 2006;24(1):128- 43.

9. Lee J, Lee BL, Joo EY, Seo DW, Hong SB, Hong S-C, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in pediatric patients. Brain Dev. oct 2009;31(9):671- 81.
10. Yang J, Kim S-K, Kim KJ, Chae JH, Lim BC, Wang K-C, et al. Satellite lesions of DNET: implications for seizure and tumor control after resection. J Neurooncol. juill 2019;143(3):437- 45.
11. Hamada H, Kurimoto M, Nagai S, Asahi T, Hirashima Y, Endo S. A rare case of dysembryoplastic neuroepithelial tumour in occipital lobe presenting with only headache. J Clin Neurosci. mars 2003;10(2):276- 8.
12. Siegfried A, Cances C, Denuelle M, Loukh N, Tauber M, Cavé H, et al. Noonan syndrome, *PTPN11* mutations, and brain tumors. A clinical report and review of the literature. Am J Med Genet. avr 2017;173(4):1061- 5.
13. McWilliams GD, SantaCruz K, Hart B, Clericuzio C. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy. Am J Med Genet A. janv 2016;170A(1):195- 201.
14. Lellouch-Tubiana A, Bourgeois M, Vekemans M, Robain O. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in two children with neurofibromatosis type 1. Acta Neuropathol. 1995;90(3):319- 22.
15. Han J-Y, Yum M-S, Kim E-H, Hong S, Ko T-S. A rare case of dysembryoplastic neuroepithelial tumor combined with encephalocraniocutaneous lipomatosis and intractable seizures. Korean J Pediatr. nov 2016;59(Suppl 1):S139- 44.
16. Fernandez C, Girard N, Paz Paredes A, Bouvier-Labit C, Lena G, Figarella-Branger D. The usefulness of MR imaging in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in children: a study of 14 cases. AJNR Am J Neuroradiol. mai 2003;24(5):829- 34.

17. Parmar HA, Hawkins C, Ozelame R, Chuang S, Rutka J, Blaser S. Fluid-attenuated inversion recovery ring sign as a marker of dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *J Comput Assist Tomogr.* juin 2007;31(3):348- 53.
18. Yu A, Chen L, Li Y, Zhang G, Li K, Wang Y. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy evaluation. *Chin Med J.* 20 oct 2009;122(20):2433- 7.
19. Ostertun B, Wolf HK, Campos MG, Matus C, Solymosi L, Elger CE, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: MR and CT evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol.* mars 1996;17(3):419- 30.
20. Chassoux F, Rodrigo S, Mellerio C, Landré E, Miquel C, Turak B, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an MRI-based scheme for epilepsy surgery. *Neurology.* 16 oct 2012;79(16):1699- 707.
21. Isler C, Erturk Cetin O, Ugurlar D, Ozkara C, Comunoglu N, Kizilkilic O, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours: clinical, radiological, pathological features and outcome. *Br J Neurosurg.* août 2018;32(4):436- 41.
22. Luzzi S, Elia A, Del Maestro M, Elbabaa SK, Carnevale S, Guerrini F, et al. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors: What You Need to Know. *World Neurosurg.* juill 2019;127:255- 65.
23. Chappé C, Padovani L, Scavarda D, Forest F, Nanni-Metellus I, Loundou A, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors share with pleomorphic xanthoastrocytomas and gangliogliomas BRAF(V600E) mutation and expression. *Brain Pathol.* sept 2013;23(5):574- 83.
24. Daumas-Duport C, Varlet P, Bacha S, Beuvon F, Cervera-Pierot P, Chodkiewicz JP. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: nonspecific histological forms -- a study of 40 cases. *J Neurooncol.* févr 1999;41(3):267- 80.

25. Dumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Brain Pathol.* juill 1993;3(3):283- 95.
26. Sontowska I, Matyja E, Malejczyk J, Grajkowska W. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour: insight into the pathology and pathogenesis. *fn.* 2017;1:1- 13.
27. Conférence de consensus de l'HAS, pour la prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes de 2004
28. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia.* 3 nov 2009;51(6):1069- 77.
29. Chan CH, Bittar RG, Davis GA, Kalnins RM, Fabinyi GCA. Long-term seizure outcome following surgery for dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J Neurosurg.* janv 2006;104(1):62- 9.
30. O'Brien DF, Farrell M, Delanty N, Traunecker H, Perrin R, Smyth MD, et al. The Children's Cancer and Leukaemia Group Guidelines for the Diagnosis and Management of Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumours. *British Journal of Neurosurgery.* janv 2007;21(6):539- 49.
31. Sandberg DI, Ragheb J, Dunoyer C, Bhatia S, Olavarria G, Morrison G. Surgical outcomes and seizure control rates after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *FOC.* juin 2005;18(6):1- 4.
32. Nolan MA, Sakuta R, Chuang N, Otsubo H, Rutka JT, Snead OC, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in childhood: long-term outcome and prognostic features. *Neurology.* 22 juin 2004;62(12):2270- 6.
33. Daghistani R, Miller E, Kulkarni AV, Widjaja E. Atypical characteristics and

behavior of dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Neuroradiology*. févr 2013;55(2):217- 24.

34. Sampetean O, Maehara T, Arai N, Nemoto T. Rapidly growing dysembryoplastic neuroepithelial tumor: case report. *Neurosurgery*. déc 2006;59(6):E1337-1338; discussion E1338.

35. Qaddoumi I, Ellison DW, Morris EB, Broniscer A, Boop F, Merchant T, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors and cognitive outcome: cure at a price? *Cancer*. 1 déc 2010;116(23):5461- 9.

36. Heiland DH, Staszewski O, Hirsch M, Masalha W, Franco P, Grauvogel J, et al. Malignant Transformation of a Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor (DNET) Characterized by Genome-Wide Methylation Analysis. *J Neuropathol Exp Neurol*. avr 2016;75(4):358- 65.

37. Hammond RR, Duggal N, Woulfe JM, Girvin JP. Malignant transformation of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Case report. *J Neurosurg*. avr 2000;92(4):722- 5.

38. Moazzam AA, Wagle N, Shiroishi MS. Malignant transformation of DNETs: a case report and literature review. *Neuroreport*. 20 août 2014;25(12):894- 9.

39. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Steven DA, Niaz N, Hader W, Pillay N, et al. Adult-onset epilepsy associated with dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Seizure*. sept 2008;17(6):498- 504.

40. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, Sapra S, Gulati S, Kalaivani M, et al. Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. *N Engl J Med*. 26 2017;377(17):1639- 47.

Tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques de l'enfant Histoire naturelle et facteurs prédictifs évolutifs

Introduction - Les Tumeurs Neuroépithéliales Dysembryoplasiques (DNET) sont des tumeurs bénignes et épileptogènes, pouvant nécessiter ou non une exérèse chirurgicale. L'objectif de cette étude est de tenter d'identifier des marqueurs iconographiques prédictifs de l'évolutivité d'une DNET. **Matériel & Méthode** - Etude observationnelle analytique rétrospective monocentrique, incluant tous les patients d'âge pédiatrique suivi au CHU de Toulouse sur une période de 10 ans, chez qui le diagnostic de DNET a été évoqué. **Résultats** - Le diagnostic de DNET a été évoqué chez 37 patients. Les DNET évolutives confirmées anatomopathologiquement concernaient 14 patients, et les DNET non évolutives certaines 13 patients. Nous n'avons pas identifié de facteurs prédictifs de l'évolutivité des DNET. **Discussion** - L'aspect iconographique initial d'une DNET ne permet pas à lui seul de préjuger du caractère évolutif ou non de cette lésion, et poser l'indication pour une prise en charge chirurgicale précoce.

Dysembryoplastic neuroepithelial tumors of the child : Natural history and evolving predictive factors

Introduction - Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors (DNET) are benign and epileptogenic tumors, which may or may not require surgical resection. The objective of this study is to try to identify predictive iconographic markers of the scalability of a DNET. **Material & Methods** - Monocentric retrospective observational study, including all pediatric patients followed at the Toulouse University Hospital for a period of 10 years, for whom the diagnosis of DNET was mentioned. **Results** - The diagnosis of DNET was mentioned in 37 patients. The scalable confirmed pathological DNETs concerned 14 patients, and the non-evolutionary DNETs 13 patients. We have not identified any predictive factors for DNET scalability. **Discussion** - The initial iconographic aspect of a DNET does not alone make it possible to prejudge the evolutionary character or not of this lesion, and to make the indication for an early surgical treatment.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pédiatrie

MOTS-CLÉS : tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques, DNET, histoire naturelle

KEYWORDS: Dysembryoplastic neuroepithelial tumors, DNET, natural history

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Claude CANCES
