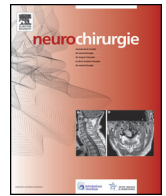




Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Revue générale

Gestion de l'épilepsie tumorale dans la chirurgie des méningiomes : revue de la littérature et enquête sur les pratiques nationales



Management of tumoral epilepsy in meningioma surgery: Review of the literature and survey of French national practices

P.-C. Cômes^{a,*}, G. Huberfeld^{b,c}, P. Metellus^d, J. Pallud^e, L. Vercueil^f, M. Peyre^a^a Service de neurochirurgie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France^b Service d'exploration fonctionnelle de neurologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France^c CNR UMR 7241, Inserm U 1050, Labex Memolife, Neuroglial interactions in cerebral physiopathology, Center for interdisciplinary research in biology, Collège de France, PSL Research university, 75005 Paris, France^d Service de neurochirurgie, hôpital Privé Clairval, 13009 Marseille, France^e Service de neurochirurgie, centre hospitalier Sainte-Anne, 75014 Paris, France^f Service de neurologie, CHU de Grenoble, 38100 Grenoble, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 7 janvier 2019

Reçu sous la forme révisée

le 2 avril 2019

Accepté le 11 avril 2019

Disponible sur Internet le 14 mai 2019

Keywords:

Epilepsy

Seizure

Meningioma

Survey

Neurosurgery

Mots clés :

Épilepsie

Crise épileptique

Méningiome

Sondage

Neurochirurgie

ABSTRACT

Prophylaxis or treatment of tumor-associated seizures is a daily concern in neurosurgical practice but is often guided by the surgeon's habits rather than evidence from clinical trials, which is lacking. The present study reviews the literature on the incidence, clinical aspects and treatment of epilepsy and epileptic seizures in patients undergoing surgery for meningioma. Based on the published data, we then performed a French nationwide survey of neurosurgeons' practices regarding perioperative management of meningioma-related epilepsy and epileptic seizures.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

R É S U M É

La prise en charge de l'épilepsie tumorale dans le cadre du traitement des méningiomes intracrâniens, tant dans sa dimension prophylactique que thérapeutique, est une problématique quotidienne en neurochirurgie qui repose souvent sur des habitudes et non sur des essais cliniques, de fait, absents ou limités. Nous proposons une revue de la littérature concernant l'incidence, les aspects cliniques et le traitement de l'épilepsie et des crises épileptiques chez les patients opérés de méningiomes. Nous basant sur les données publiées, nous avons réalisé une enquête nationale portant sur les pratiques des neurochirurgiens concernant la prise en charge périopératoire de l'épilepsie et des crises épileptiques associées aux méningiomes.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Les méningiomes intracrâniens représentent 36,8 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales [1], leur découverte étant désormais favorisée par un meilleur accès à la neuro-imagerie. Bien que la plupart des méningiomes ainsi diagnostiqués demeurent

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre-cyril@orange.fr (P.-C. Cômes).

silencieux, ils peuvent devenir symptomatiques, leur expression dépendant notamment de leur taille et de leur localisation. Les crises d'épilepsie représentent l'une des causes principales de découverte des méningiomes, révélatrice chez 10 à 67 % des patients selon les études [2–6], les autres signes révélateurs étant représentés par les céphalées et les déficits neurologiques. Le cours évolutif de l'épilepsie associée aux méningiomes, et donc sa prise en charge, sont très variables, allant :

- de la crise d'épilepsie inaugurale isolée et sans récurrence postopératoire dans les formes simples ;
- des formes complexes de maladies épileptiques pharmacorésistantes en préopératoire et non contrôlées par la chirurgie ;
- à des épilepsies *de novo* postopératoires.

Cette pluralité de situations cliniques, connue mais difficile à anticiper, impose de repenser la gestion de l'épilepsie tumorale, dans un contexte où le rôle de la prophylaxie primaire est remis en cause et où l'impact des médicaments anti-épileptiques sur la qualité de vie, de plus en plus étudié, est considéré comme significatif. L'événement chirurgical impose par ailleurs de différentier d'une part l'épilepsie apparue *de novo* après l'exérèse complète sans récurrence d'un méningiome et d'autre part l'épilepsie séquellaire dans le cas où les crises étaient présentes avant la prise en charge et persistent malgré l'exérèse complète du méningiome sans récurrence, ces deux situations répondant plutôt au cadre d'une prise en charge épileptologique.

Nous proposons une revue de la littérature concernant la prise en charge de l'épilepsie pendant la période périopératoire et le suivi des méningiomes opérés. À la lumière des données publiées, nous avons réalisé un sondage visant à déterminer les pratiques actuelles des neurochirurgiens à l'échelle nationale dans le cadre de cette prise en charge.

2. Matériels et méthodes

2.1. Revue de la littérature

Nous avons effectué une revue de la littérature grâce au moteur de recherche PubMed sur la base de données Medline en utilisant les mots clés *meningioma*, *epilepsy*, *seizure* pour une période de publication comprise entre janvier 2000 et août 2018, en sélectionnant uniquement les essais cliniques, méta-analyses, revues de la littérature ou séries de cas publiés en langue anglaise. Cette recherche a permis de sélectionner 24 articles parmi lesquels 3 méta-analyses, 1 revue de la littérature, 3 séries prospectives et 17 séries rétrospectives.

2.2. Enquête

Nous avons créé un questionnaire de 15 questions classées en 4 rubriques indiquant l'expérience du neurochirurgien et le type de structure d'exercice, sa gestion de la prophylaxie anti-épileptique primaire et secondaire des patients opérés de méningiomes intracrâniens et son expérience quant à l'épilepsie apparue *de novo*. Ce questionnaire a été formalisé via le site SurveyMonkey® et envoyé sous la forme d'un lien internet aux 152 neurochirurgiens membres de la Société française de neurochirurgie (SFNC). Le questionnaire était accessible en ligne du 3 avril au 30 juin 2018.

3. Résultats

3.1. Épilepsie associée aux méningiomes en période périopératoire : revue de la littérature

3.1.1. Incidence et facteurs de risque d'épilepsie préopératoire

L'incidence de l'épilepsie associée aux méningiomes intracrâniens en préopératoire varie de 13 à 31,3 % selon les études (Tableau 1). Dans la méta-analyse publiée par Englot et al. en 2016, 29,6 % des 4709 patients présentaient des crises épileptiques préopératoires. En analyse multivariée, les facteurs indépendants du risque de crise d'épilepsie étaient le sexe masculin (OR = 1,74 [1,3–2,34]), l'absence de céphalées (OR = 1,77 [1,04–3,25]), l'œdème péri-tumoral (OR = 7,48 [6,13–9,47]) et la localisation à la convexité (OR = 1,77 [1,04–3,25]) [7] (Tableau 2). L'envahissement du plan pial par le méningiome est particulièrement corrélée à l'existence d'une épilepsie préopératoire mais pas postopératoire [8]. La localisation à la convexité ou à la faux du cerveau représente un fort potentiel épileptogène [6,7,9–12]. Hormis dans l'étude de Chen publiée en 2017, les patients plus âgés ne sont pas plus à risque de crise épileptique en préopératoire [11]. Le sexe masculin est un facteur de risque retrouvé dans la méta-analyse d'Englot et les études de Chaichana et Skardelly mais l'association entre sexe masculin et épilepsie préopératoire n'est pas retrouvée dans les études de Wirsching, Wang et Hess. Parmi les critères radiologiques, sont associés à un risque épileptique en préopératoire : la présence d'un œdème péri-tumoral (OR = 7,48 [6,13–9,47] [7], un volume tumoral supérieur à 8 cm³ (OR = 3,05 ; *p* = 0,002) [9], un diamètre transverse supérieur à 3,5 cm (OR = 3,83 [1,14–12,87]) [13]. Il n'existe pas de données sur l'évolutivité ou les caractéristiques histopathologiques du méningiome.

3.1.2. Taux de contrôle postopératoire des crises épileptiques

Selon les études, les taux de contrôle de l'épilepsie en postopératoire des patients présentant des crises épileptiques préopératoire varient de 38,1 % à 87 % (Tableau 1). Le délai de suivi postopératoire des patients variant de 4 semaines [14] à 77 mois [12], la persistance d'un traitement anti-épileptique n'étant pas systématiquement précisée, la différenciation entre le contrôle postopératoire des crises et la guérison de l'épilepsie est difficile à établir.

Wirsching et al. rapportaient en 2016 dans une étude regroupant 779 patients, avec un taux d'épilepsie préopératoire de 31,3 %, un taux de contrôle des crises de 59,1 % parmi les 244 patients souffrant d'épilepsie en préopératoire. Les facteurs de risque de persistance d'une épilepsie en postopératoire étaient : l'existence de crises d'épilepsie en préopératoire (OR = 3,46 [2,32–5,16]) ; les complications chirurgicales majeures incluant la méningite (OR = 5,89 [1,53–22,61]), l'hydrocéphalie (OR = 3,27 [1,35–7,95]), la reprise chirurgicale précoce (OR = 2,91 [1,25–6,78]) et l'hémorragie intracrânienne symptomatique (OR = 2,6 [1,18–2,58]), la présence d'un ralentissement focal sur l'électro-encéphalogramme (EEG) postopératoire (OR = 2,52 [1,36–4,67]), la progression tumorale (OR = 1,92 [1,16–3,18]) et l'âge jeune (OR = 1,74 [1,18–2,58]). Ces données ont permis de construire un score de risque d'épilepsie postopératoire, le score STAMPE2 (Tableau 3), qui requiert encore une validation par d'autres études de cohorte. Une prophylaxie postopératoire pourrait être administrée si le score STAMPE2 est supérieur ou égal à 2 [10].

L'existence de crises d'épilepsie en préopératoire est un facteur de risque souvent étudié et est systématiquement corrélé statistiquement avec la persistance de crise en postopératoire [2,6,10–12,15,16]. La localisation tumorale constitue un facteur de risque d'épilepsie postopératoire, la localisation à la convexité ou en para-sagittal entraînant un risque important. Un sur-risque

Tableau 1

Incidence des différents types d'épilepsie.

Incidence of the different types of epilepsy.

Étude, année	Type d'étude	Nombre de patients	Incidence épilepsie préopératoire	Incidence épilepsie postopératoire	Taux de guérison de l'épilepsie	Incidence épilepsie de novo
Lieu, 2000	Rétro	222	26,60 %	23,40 %	62,70 %	13,50 %
Rothoerl, 2002	Prosp	102	31,37 %	14,70 %	53 %	–
Fang, 2013	Rétro	91 épilep	100 %	42,86 %	57,14 %	–
Zheng, 2013	Rétro	97 épilep	100,00 %	36,10 %	63,90 %	–
Chaichana, 2013	Rétro	626 grade I	13 %	–	87 %	–
Englot, 2016	Méta 80–14	4709	29 %	–	69,30 %	12,30 %
Wirsching, 2016	Rétro	779	31,30 %	26,60 %	59 %	19,40 %
Islim, 2017	Méta 90–16	1143 non-épilep	0 %	7,08 %	–	7,08 %
Chen, 2017	Rétro	1033	22,70 %	13,80 %	62,20 %	11,10 %
Skardelly, 2017	Rétro	634	15 %	5 %	–	–
Islim, 2017	Rétro	283	24 %	16,90 %	72 %	10,20 %
Wang, 2018	Rétro	102 grade II/III	14,70 %	20,60 %	–	–
Xue, 2018	Rétro	113	18,60 %	23,90 %	38,10 %	14 %
Hess, 2018	Rétro	176	18,75 %	9 %	77 %	5 %

Rétro : rétrospective ; props : prospective ; méta : méta-analyse et dates de sélection ; épilep : épileptiques. *Rétro : retrospective ; prosp : prospective ; méta : meta-analysis and selection dates ; épilep : epileptics.*

Tableau 2

Facteurs de risque d'épilepsie préopératoire.

Risks factors of preoperative epilepsy.

Étude, année, nombre de patients	Facteurs de risque retrouvés	Significativité statistique
Lieu, 2000, 222	Œdème péri-tumoral	$p = 0,0009$
	Localisation convexité/faux/sphénoïde	$p = 0,004$
Chaichana, 2013, 626	Absence de céphalées	OR = 2,054 [1,248–4,381]
	Œdème péri-tumoral	OR = 2,681 [1,6–10,309]
Englot, 2016, 4709	Sexe masculin	OR = 1,74 [1,3–2,34]
	Absence de céphalées	OR = 1,77 [1,04–3,25]
	Œdème péri-tumoral	OR = 7,48 [6,13–9,47]
	Localisation convexité/parasagittal	OR = 1,77 [1,04–3,25]
Wirsching, 2016, 779	Localisation convexité/sphénoïde	$p < 0,001$
Chen, 2016, 1033	Âge important	OR = 1,03 [1,01–1,05]
	Œdème péri-tumoral	OR = 4,45 [2,55–8,50]
	Localisation convexité/parasagittal/faux	OR = 2,13 [1,26–3,67]
Skardelly, 2017, 634	Sexe masculin	OR = 2,06 ; $p = 0,009$
	Localisation convexité/parasagittal/faux	OR = 4,43, $p < 0,001$
	Taille > 8 cm ³	OR = 3,05, $p = 0,002$
Islim, 2017, 283	Localisation pariétal/faux	$p = 0,023$
Wang, 2018, 102	Œdème péri-tumoral	OR = 3,9 [1,15–13,21] $p = 0,027$
	Localisation convexité/parasagittal	$p = 0,001$
Xue, 2018, 113	Diamètre > 3,5 cm	OR = 3,83 [1,14–12,87]
Hess, 2018, 176	Grade OMS II/III	OR = 3,1 [1,37–6,97] $p = 0,007$
	Invasion cérébrale	OR = 5,26 [1,52–18,15] $p = 0,009$

Tableau 3

Score STAMPE2. Un traitement anticonvulsivant devrait être débuté pour un score de 2 ou plus.

Anticonvulsivant treatment should be implemented at a score of 2 points or higher.

Déficit sensitivo-moteur	1 point
Progression tumorale	1 point
Âge < 55 ans	1 point
Complication chirurgicale majeure ^a	2 points
Épilepsie préopératoire	2 points
Potentiels épileptiformes à l'EEG postopératoire	2 points
Œdème	1 point

^a Hydrocéphalie, nouvelle craniectomie quelle que soit la raison, infection du LCR.^aHydrocephalus, resection for any reason and CNS infection.

est retrouvé en cas de localisation fronto-pariétale (OR = 4,42 [1,49–13,16]) [17] (Tableau 4).

3.1.3. Épilepsie de novo postopératoire

Une part importante des patients ayant été opéré sans signes de crise épileptique préopératoire vont présenter des crises d'épilepsie après la chirurgie de résection du méningiome. L'incidence de l'épilepsie de novo en postopératoire est évaluée

entre 5 % et 19,4 % selon les séries. Cette entité est volontiers méconnue des neurochirurgiens et non systématiquement recherchée. Elle est donc possiblement sous-diagnostiquée. Peu d'études ont recherché spécifiquement les facteurs prédisposant à la survenue d'une épilepsie de novo chez les patients opérés de méningiome. La méta-analyse d'Englot de 2016 conclut que l'épilepsie de novo est plus fréquente chez les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie préopératoire ($p < 0,01$), chez lesquels la résection a été totale ($p = 0,02$) ou en cas de progression tumorale ($p < 0,05$) [7]. L'étude de Chen a pu montrer une corrélation statistiquement significative entre l'épilepsie de novo postopératoire et le grade OMS (II ou III) de la tumeur ($p = 0,012$), la survenue d'une complication médicale ou chirurgicale ($p = 0,021$) et la localisation à la faux ou à la convexité ($p = 0,042$) [11]. Islim a mis en évidence plusieurs facteurs de risque statistiquement significatifs d'épilepsie de novo postopératoire : la localisation à la convexité ($p = 0,003$), la localisation fronto-pariétale ($p < 0,001$), le sexe masculin ($p = 0,008$), l'effet de masse sur la ligne médiane en imagerie ($p = 0,028$), l'œdème péri-tumoral préopératoire à l'imagerie ($p = 0,017$), la résection totale ($p = 0,020$), l'hémorragie cliniquement symptomatique ($p = 0,038$) [15]. Enfin, Wang a également pu démontrer une corrélation statistiquement

Tableau 4Facteurs de risque d'épilepsie postopératoire.
Risks factors of postoperative epilepsy.

Étude, année, nombre de patients	Facteurs de risque retrouvés	Significativité statistique
Lieu, 2000, 222	Crises comitiales préopératoires	$p = 0,025$
	Œdème péri-tumoral	$p = 0,0014$
Zheng, 2013, 97	Progression tumorale	$p = 0,018$
	Taille tumorale importante	$p = 0,033$
Chaichana, 2013, 626	Crises comitiales préopératoires	$p = 0,04$
	Localisation parasagittale	$p = 0,03$
	Localisation à l'aile sphénoïdale	$p = 0,05$
Englot, 2016, 4709	Progression tumorale	$p < 0,05$
	Œdème péri-tumoral	$p < 0,001$
Wirsching, 2016, 779	Crises comitiales préopératoires	OR = 3,46 [2,32–5,16]
	Infection du LCR	OR = 5,89 [1,53–22,61]
	Hydrocéphalie	OR = 3,27 [1,35–7,95]
	Nécessité d'une craniectomie	OR = 2,91 [1,25–6,78]
	Hémorragie intracrânienne symptomatique	OR = 2,6 [1,18–2,58]
	Anomalie à l'EEG postopératoire	OR = 2,52 [1,36–4,67]
	Progression tumorale	OR = 1,92 [1,16–3,18]
	Âge jeune	OR = 1,74 [1,18–2,58]
Chen, 2017, 1033	Crises comitiales préopératoires	OR = 5,70 [2,57–13,13]
	Complications chirurgicales	OR = 3,39 [1,09–9,48]
	Localisation convexité/parasagittale/faux	OR = 2,76 [1,24–6,59]
Skardelly, 2017, 634	Grade OMS II/III	$p = 0,02$
	Volume tumorale > 8 cm ³	$p = 0,04$
	Localisation convexité/parasagittale/faux	OR = 2,61, $p = 0,046$
Islim, 2017, 283	Crises comitiales préopératoires	OR = 265 [1,37–5,24]
	Localisation à la convexité	OR = 2,05 [1,07–398]
	Localisation fronto-pariétale	OR = 4,42 [1,49–13,16]
Wang, 2018, 102	Crises comitiales préopératoires	$p = 0,002$
	Progression tumorale	$p = 0,014$
Xue, 2018, 113	Crises comitiales préopératoires	OR = 3,5 [1,55–7,9]
	Diamètre tumoral > 3,5 cm	OR = 2,65 [1,06–6,62]

significative entre la localisation à la faux ou à la convexité ($p = 0,003$) ou la résection totale ($p = 0,045$) et la survenue d'une épilepsie *de novo* postopératoire [12].

3.1.4. Évaluation et diagnostic électrophysiologique de l'épilepsie postopératoire

L'EEG est un outil performant d'étude électrophysiologique des activités cérébrales et notamment des activités épileptiques. Son intérêt diagnostique ou prédictif a été évalué dans l'épilepsie associée aux méningiomes. Rothoerl et al. ont étudié le rôle de l'EEG périopératoire pour prédire l'apparition ou la persistance d'une épilepsie en postopératoire en réalisant systématiquement des EEG préopératoire et postopératoire précoces pendant le séjour hospitalier chez 102 patients opérés de méningiomes présentant un taux d'épilepsie préopératoire de 31 % et un taux de contrôle postopératoire de 53 %. Différentes anomalies étaient observées sur les EEG : 38 % de ralentissement focaux, 3 % d'activités épileptiformes, 10 % de ces deux anomalies associées et 49 % d'EEG normaux. Aucune corrélation n'a pu être montrée entre la présence d'anomalie sur les EEG postopératoires et la survenue d'une épilepsie postopératoire [5]. Cependant les données de cette étude sont remises en cause par l'étude de Wirsching, plus récente, qui a pu enregistrer des anomalies épileptiformes à l'EEG chez 22,9 % des patients en postopératoire, permettant d'identifier ces anomalies comme un facteur de risque indépendant (OR = 2,52 [1,36–4,67]) du risque d'épilepsie en postopératoire [10].

Fang et al. ont étudié en 2013 le rôle prédictif de l'électrocorticographie sur la survenue d'une épilepsie postopératoire sur une série de 91 patients porteurs d'un méningiome ayant eu une ou plusieurs crises d'épilepsie en préopératoire. Les patients bénéficiaient en peropératoire d'une électrocorticographie avant et après la résection tumorale. 13 % de ces patients présentaient une augmentation après la résection des décharges épileptiformes, 40 % n'avaient pas de modification de ces décharges épileptiformes et 47 % présentaient une diminution après la résection des

décharges épileptiformes. Après un suivi de 2 à 5 ans, il n'a pas pu être montré de différence statistiquement significative entre les différents groupes concernant la survenue d'une épilepsie tardive. La seule différence observée statistiquement significative était l'augmentation de la survenue d'épilepsie précoce (dans la semaine suivant l'intervention) dans le groupe ayant une augmentation post-résection des décharges épileptiformes, sans lien avec la survenue d'une épilepsie postopératoire tardive [18]. Il faut cependant préciser que, lors de la chirurgie, l'anesthésie affecte drastiquement les signaux EEG et que l'étude quantitative des anomalies épileptiques est complexe et sujette à une importante variabilité.

3.1.5. Rôle de la prophylaxie primaire anti-épileptique

Le rôle de la prophylaxie anti-épileptique primaire est très débattu dans la communauté neurochirurgicale. En 2011, Sughrue et al. ont présenté une série rétrospective de 180 patients opérés d'un méningiome de la convexité sans épilepsie préopératoire ; 51 patients n'avaient pas reçu de prophylaxie postopératoire et 129 patients avaient reçu une prophylaxie anti-épileptique postopératoire de 7 jours, selon les pratiques habituelles de chaque neurochirurgien. Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les 2 groupes quant à la fréquence des patients présentant une épilepsie postopératoire mais le suivi n'a été que de 3 à 4 semaines après l'intervention [14].

Une méta-analyse publiée par Komotar et al. en 2011 a permis de regrouper 16 études totalisant 698 patients opérés d'un méningiome. Au total, 553 patients avaient reçu une prophylaxie postopératoire tandis que 145 patients n'en avaient pas reçu. Les taux de patients avec épilepsie étaient similaires entre les deux groupes de patients, que ce soit avant la sortie (1,4 % vs 1,4 %) ou après la sortie de l'hôpital (8,8 % vs 9,0 %). Il est à noter que le taux de résection complète était plus élevé dans la cohorte sans prophylaxie (85,2 % vs 69,2 %) [19].

Une autre méta-analyse a été publiée en 2017 par Islim et al., regroupant 11 études pour 1143 patients opérés d'un méningiome

et n'ayant jamais présenté de crise d'épilepsie en préopératoire. L'analyse ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes de patients ayant reçu ou non des médicaments anti-épileptiques en ce qui concerne le taux de survenue de crises d'épilepsie moins d'une semaine après la chirurgie (2,6 % vs 2,7 %), plus tardivement (6,8 % vs 7,7 %), ou de manière globale [17].

La durée de cette prophylaxie primaire n'est décrite que dans la série de Sughrue [14] où les patients n'ayant jamais présenté de crises d'épilepsie étaient traités pendant une semaine après l'opération. Les effets du sevrage en médicament anti-épileptique n'étaient pas pris en compte.

3.1.6. Méningiome, épilepsie et qualité de vie

La prophylaxie anti-épileptique pose d'une part la question de son utilité mais aussi celle de la tolérance. Cet aspect peut globalement s'étudier par le caractère composite et subjectif que représente la qualité de vie. Une étude publiée en 2011 par Waagemans et al. a comparé un groupe de 89 patients porteurs de méningiome de grade I, opérés au moins 1 an auparavant et sans pathologie neurologique associée, à un groupe contrôle d'âge et de niveau d'éducation comparable. Dans la cohorte de patients pris en charge pour un méningiome, le temps moyen écoulé entre le diagnostic de méningiome et l'évaluation de leur qualité de vie était de 4,2 ans. Au total, 26 % des patients étaient traités par anti-épileptiques et 12 % avaient eu des crises d'épilepsie persistantes au cours de l'année précédente. En comparaison avec le groupe contrôle, les patients souffrant d'un méningiome présentaient une diminution globale du fonctionnement intellectuel, majorée dans le sous-groupe traité par médicaments anti-épileptiques. La qualité de vie était abaissée exclusivement chez les patients traités par médicaments anti-épileptiques [4].

Tanti et al. ont mené en 2016 une étude visant à déterminer l'altération de la qualité de vie due à l'épilepsie chez les patients opérés de méningiome en comparant :

- un groupe de patients opérés de méningiomes sans souffrir d'épilepsie ;
- un groupe de patients opérés de méningiomes souffrant d'épilepsie ;
- à un dernier groupe de patients ne présentant pas de méningiome mais traités pour une épilepsie.

Trois échelles de qualité de vie étaient utilisées : Short Form 36 version 2 (SF-36), le Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-BR), et le Liverpool Adverse Events Profile (LAEP). Aucune différence significative n'a pu être retrouvée mais il existait une tendance à une altération de la qualité de vie chez les patients souffrant d'épilepsie et opérés de méningiomes par rapport à ceux ne présentant pas d'épilepsie [20].

Une dernière étude a évalué en 2007 les séquelles neurocognitives de patients traités pour un méningiome de grade I en comparant 89 patients opérés à un groupe contrôle. Les critères d'évaluation étaient le Neurological Functionnal Scale, l'échelle de Barthel (Barthel Activities of Daily Living Index) et l'index de Karnofsky, étudiés au moins un an après tout traitement (chirurgie ou radiothérapie). Il existait chez les patients opérés de méningiomes une altération significative des fonctions exécutives ($p < 0,001$), de la mémoire verbale ($p < 0,001$), de la capacité d'intégration des informations ($p = 0,001$), de la vitesse psychomotrice ($p = 0,001$) et de la mémoire de travail ($p = 0,006$). Les patients opérés de méningiomes de la base du crâne présentaient de moins bonnes performances que ceux opérés de méningiomes de la convexité. Les lésions de l'hémisphère gauche étaient associées à des troubles phasiques. La sous-population des patients souffrant de crises épileptiques présentait une altération supplémentaire au niveau des capacités fonctionnelles, altération attribuée à l'emploi de

traitements anti-épileptiques [21], bien que la population présentant une épilepsie puisse elle-même constituer un groupe spécifique.

3.1.7. Choix de l'anti-épileptique

Il n'existe pas de recommandation spécifique sur le choix du traitement anti-épileptique chez les patients traités pour une épilepsie consécutive à un méningiome. La stratégie de traitement est comparable à celle de la population générale présentant une épilepsie focale ou à celle des patients traités pour des tumeurs cérébrales au sens large. Il n'existe cependant pas d'essai clinique robuste comparant les diverses molécules anti-épileptiques ni de recommandations des sociétés savantes pour la prise en charge médicamenteuse des épilepsies tumorales. Les recommandations d'experts prennent en compte les possibles interactions entre les médicaments anti-épileptiques et les traitements oncologiques, la surreprésentation des effets indésirables cognitifs, cutanés et hématologiques [22,23] et la possibilité théorique d'associer un effet anti-épileptique à un effet anti-tumoral [24]. Ces considérations, importantes pour les tumeurs évolutives, ne sont pas fondamentales dans le cadre des méningiomes. Chez ces patients, il est proposé d'initier une monothérapie par levetiracetam, valproate de sodium, lamotrigine ou lacosamide puis, en cas d'échec, d'associer ces diverses molécules entre elles et avec le zonizamide ou le perampnel. Les molécules à effet inducteur enzymatique (carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine, phénytoïne, phénobarbital) ne sont pas recommandées, mais dans le cas des méningiomes, en l'absence de chimiothérapie, l'effet inducteur enzymatique ne pose pas de problème spécifique. De possibles interactions avec la prise d'hormones de synthèse dans la population féminine ne sont jamais considérées. Xue et al. proposent dans leur revue de la littérature d'utiliser pour les patients opérés de méningiome la carbamazépine, la lamotrigine ou le levetiracetam en première intention [16]. Dans la série de Wirsching, compilant des patients pris en charge entre 2000 et 2013, la molécule la plus utilisée en première intention était la phénytoïne (76,3 %), suivi par la carbamazépine (6,2 %), le levetiracetam (5,7 %) et l'acide valproïque (4,5 %) [10]. Dans la série de Chaichana, compilant des patients pris en charge entre 1996 et 2006, les patients étaient prioritairement traités par phénytoïne en première intention (52 %), suivi par le levetiracetam (26 %), l'acide valproïque (11 %), la carbamazépine (11 %), la lamotrigine (2 %) et le phénobarbital (2 %) [2].

3.2. Traitement anti-épileptique peropératoire des méningiomes intracrâniens : états des connaissances

Il apparaît, au décours de cette revue de la littérature que, bien que les méningiomes soient une tumeur commune et fréquemment épileptogène, la prise en charge de l'épilepsie n'est absolument pas codifiée. L'évaluation du risque de crise préopératoire et périopératoire est incertaine, même s'il existe un outil d'évaluation, le score STAMPE2. Une prophylaxie primaire, même si elle semble inefficace voire délétère pour la qualité de vie, est envisageable. L'effet anti-épileptique de la chirurgie n'est pas systématique et une épilepsie *de novo* postopératoire survient à une fréquence non négligeable, posant la question de l'évaluation postopératoire du risque épileptique puis de sa prise en compte dans le traitement médicamenteux. Pour aucune de ces questions il ne semble exister de recommandation claire. C'est donc dans ce cadre que nous avons mené une enquête sur la pratique des neurochirurgiens français afin d'évaluer si ces incertitudes présentaient une problématique de prise en charge ressentie comme telle et si une attitude majoritaire voire consensuelle émergeait. Cette enquête représente la phase préparatoire à un éventuel essai clinique.

3.3. Enquête nationale : pratique anti-épileptique des neurochirurgiens en période périopératoire des méningiomes

3.3.1. Profil des répondants

85/152 neurochirurgiens ont répondu. Le nombre moyen d'année d'exercice post-internat était de 22,7 ans (médiane 24 ans, 0–36). Les répondants exerçaient majoritairement en centre hospitalo-universitaire (78,6 %), 11,9 % exerçant en centre hospitalier régional et 9,5 % en clinique. Concernant l'environnement de travail en épileptologie, 95 % des répondants avaient un service d'hospitalisation de neurologie intégré ou proche de leur structure, une unité spécialisée en épileptologie étant présente dans la structure dans 48,7 % des cas, proche de la structure dans 29,5 % des cas. Neuf praticiens n'avaient pas accès à ce type de service (11,5 %). Tous les répondants avaient accès à un service d'EEG, éloigné de la structure dans 5 % des cas seulement. Les répondants au questionnaire représentaient donc une population majoritairement de neurochirurgiens expérimentés exerçant en CHU, ce qui traduit l'expertise de la population ciblée sur le sujet.

3.3.2. Prophylaxie primaire

Parmi les répondants, 37,3 % ($n=31$) réalisaient une prophylaxie postopératoire systématique, même si le patient n'avait jamais présenté de crise d'épilepsie en préopératoire. Les praticiens ont été interrogés sur les critères pouvant influencer la mise en route d'une prophylaxie anti-épileptique en l'absence de crise d'épilepsie préopératoire. Les critères renforçant le plus l'indication de prophylaxie étaient l'œdème péri-lésionnel (rendant l'indication systématique dans 25 % des cas, n'influençant pas l'indication dans 33,75 % des cas), la localisation à la convexité (rendant l'indication systématique dans 22,5 % des cas et n'influençant pas la décision dans 46,25 % des cas). Les facteurs affectant peu la décision de prophylaxie étaient l'âge jeune du patient et la localisation à la base du crâne (Fig. 1). En l'absence de nouvelle crise d'épilepsie au cours du suivi, la durée de la prophylaxie administrée s'étendait de 7 jours à 2 ans, pour une médiane de 3 mois. 37,7 % des praticiens réalisaient un EEG de manière systématique avant l'arrêt du traitement (Fig. 2).

3.3.3. Prophylaxie secondaire

92,6 % des praticiens administraient un médicament anti-épileptique de manière systématique en cas de crise unique préopératoire, ce chiffre atteignait 100 % en cas de crises multiples. La durée du traitement anti-épileptique en l'absence de nouvelle crise au cours du suivi varie de 2 mois à 2 ans, pour une médiane de 6 mois (Fig. 3). Un EEG était systématiquement réalisé dans 61 % des cas avant l'arrêt du traitement anti-épileptique.

Les praticiens ont été interrogés sur les critères pouvant influencer leur indication à arrêter le traitement anti-épileptique. L'absence de crise entraînait un arrêt systématique de la prophylaxie dans 32,5 % des cas ($n=26$) et influençait positivement la décision d'arrêt dans 100 % des cas. La résection complète du méningiome influençait très positivement ou positivement la décision d'arrêt sans rendre l'arrêt systématique dans 53,7 % des cas ($n=43$). De même l'absence d'anomalie de signal en séquence FLAIR sur l'IRM de contrôle réalisée à distance ainsi que l'absence de figure épileptique sur l'EEG postopératoire influençait la décision d'arrêt très positivement ou positivement dans respectivement 56,3 % ($n=45$) et 74,4 % ($n=58$) des cas. Le grade élevé (II ou III selon la classification de l'OMS) n'influencait pas la décision d'arrêt dans 48,7 % des cas ($n=38$) et l'influencait négativement ou très négativement dans 37,2 % des cas ($n=29$) (Fig. 4).

3.3.4. Épilepsie de novo postopératoire

70,5 % des praticiens répondants ($n=55$) avait eu l'expérience de crises d'épilepsie de novo survenues à distance du geste chirurgical

chez des patients qui n'en présentaient pas en préopératoire, dans des proportions variant de moins de 1 % à 5–10 %, (médiane 1–5 %). La prise en charge des patients présentant ce type de crise était assurée par un neurologue dans 58,0 % des cas ($n=40$), par le neurochirurgien dans 39,1 % des cas ($n=27$).

3.3.5. Choix de l'anti-épileptique

La molécule utilisée le plus fréquemment en périopératoire de la chirurgie des méningiomes était le levetiracetam dans 94 % des cas ($n=74$). Les autres médicaments utilisés étaient le Clonazepam, le Clobazam ou l'Oxcarbazépine (1 % des cas, $n=1$ respectivement).

4. Discussion

Au vu de la littérature et du profil de réponse au sondage, il apparaît légitime de questionner l'utilité de la prophylaxie primaire pour la diminution du taux d'épilepsie de novo chez les patients opérés d'un méningiome. Alors que la littérature n'apporte pas de réponses formelles à cette question et que la réalisation d'un essai prospectif randomisé est rendue difficile par la faible fréquence de l'événement et la difficulté à évaluer précisément le bénéfice de la prophylaxie en terme de pourcentage de réduction des crises, il serait intéressant de pouvoir mieux évaluer la fréquence et les facteurs de risque de survenue de l'épilepsie de novo afin de définir un groupe cible, comme proposé notamment par l'utilisation du score STAMPE2 [2]. Dans notre sondage, la brièveté et la fréquence limitée des prophylaxies primaires peuvent témoigner du présupposé de l'inutilité de cette dernière, ce qui rejoint les conclusions de notre revue de la littérature.

Concernant la prophylaxie secondaire, les pratiques nationales sont plus homogènes que pour la prophylaxie primaire et les indications semblent assez consensuelles. La durée de traitement est plus élevée et les modalités d'arrêt sont globalement plus contraignantes. On note tout de même une grande hétérogénéité dans les durées de traitement traduisant l'absence de certitude quant à l'efficacité des traitements anti-épileptiques poursuivis au long cours dans ces indications. Il est également possible que les effets indésirables non négligeables qui ont été démontrés sur la qualité de vie des patients traités et leurs fonctionnements cognitifs puissent être à l'origine de l'abandon de cette prophylaxie.

Le phénomène de l'épilepsie de novo tardive reste rare et mal connu. Les taux mentionnés par les neurochirurgiens français dans notre sondage (1 à 10 %) sont éloignés des taux réels observés dans la littérature (12 à 19 %), ce qui montre la sous-évaluation de ce type d'épilepsie. Nous pensons qu'il serait intéressant de réaliser une étude rétrospective à l'échelle nationale visant à mettre en évidence la fréquence de ce phénomène en distinguant bien l'épilepsie de novo précoce apparue dans la semaine suivant le geste chirurgical de l'épilepsie de novo tardive qui peut apparaître plusieurs mois ou années après le geste. L'intérêt de cette étude serait également d'établir des facteurs de risque de ces deux types d'épilepsie de novo, tant clinique que radiologique ou histopathologique. Nous pourrions en effet discuter de l'intérêt de la réalisation d'une IRM en séquence T2* dans les heures suivant le geste afin de déterminer si la présence de sang en postopératoire à l'IRM est un facteur prédictif de l'apparition d'une épilepsie de novo, qu'elle soit précoce ou tardive.

Concernant le choix du traitement anti-épileptique, il est étonnant de constater que les pratiques nationales diffèrent des pratiques retrouvées dans la littérature où le levetiracetam est utilisé la plupart du temps en seconde intention. D'autres molécules fréquemment retrouvées dans la littérature n'ont pas du tout été citées dans les réponses des neurochirurgiens que ce soit la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque ou le phénobarbital. Cette divergence des attitudes peut refléter la rapidité des

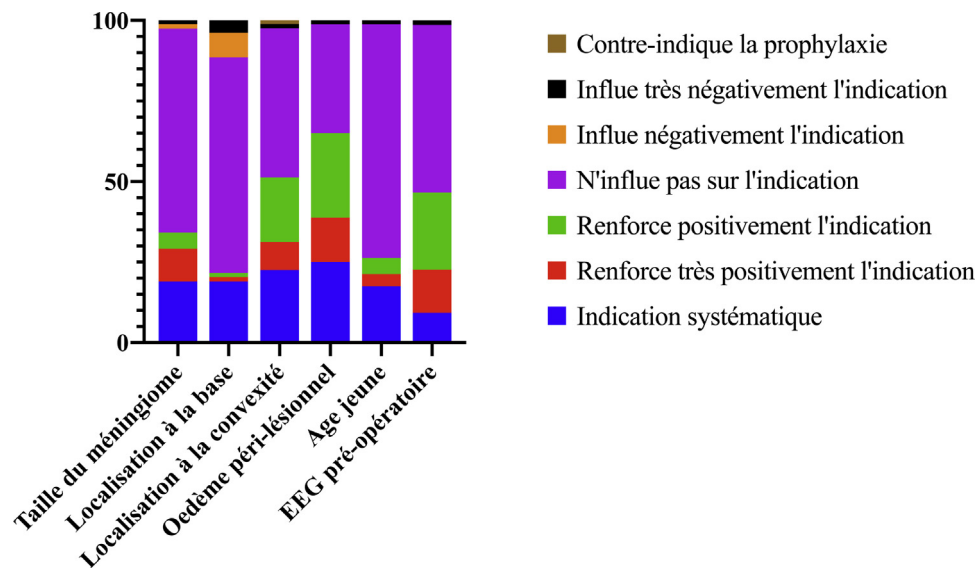


Fig. 1. Résultats du sondage national : éléments décisionnels influençant l'initiation d'un traitement anti-épileptique en prophylaxie primaire.
Results of national survey: decision-making elements influencing the initiation of antiepileptic treatment for primary prophylaxis.

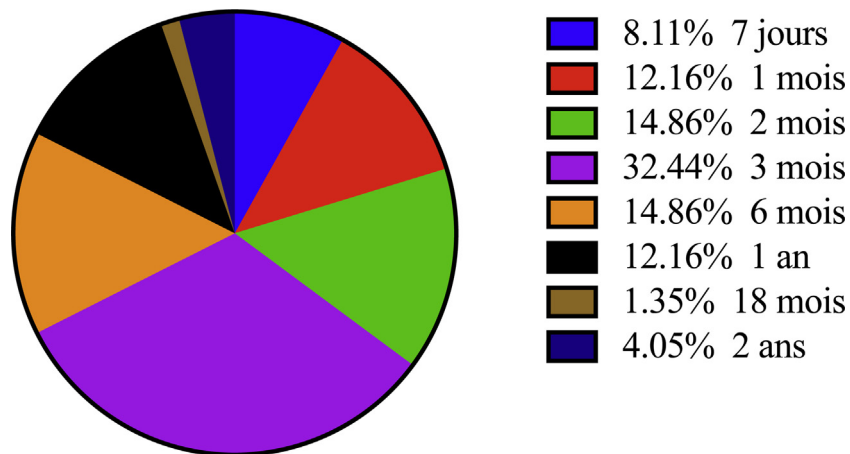


Fig. 2. Résultats du sondage national : durée de traitement en prophylaxie primaire.
Results of national survey: duration of treatment in primary prophylaxis.

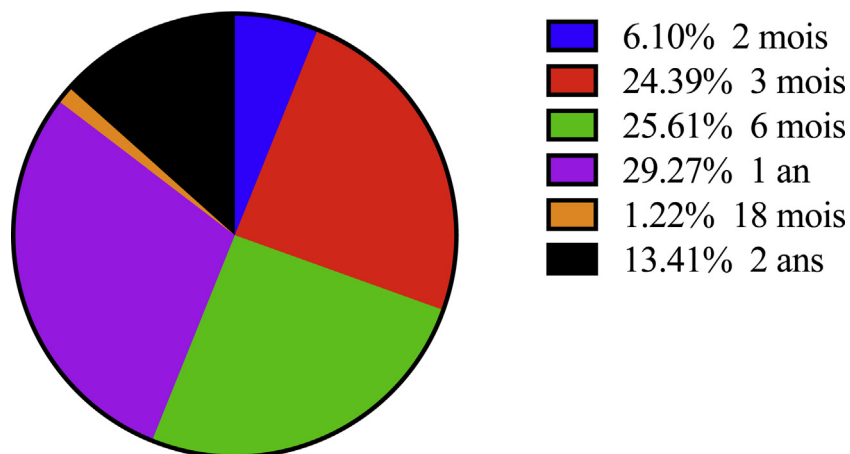


Fig. 3. Résultats du sondage national : durée de traitement en prophylaxie secondaire.
Results of national survey: duration of treatment in secondary prophylaxis.

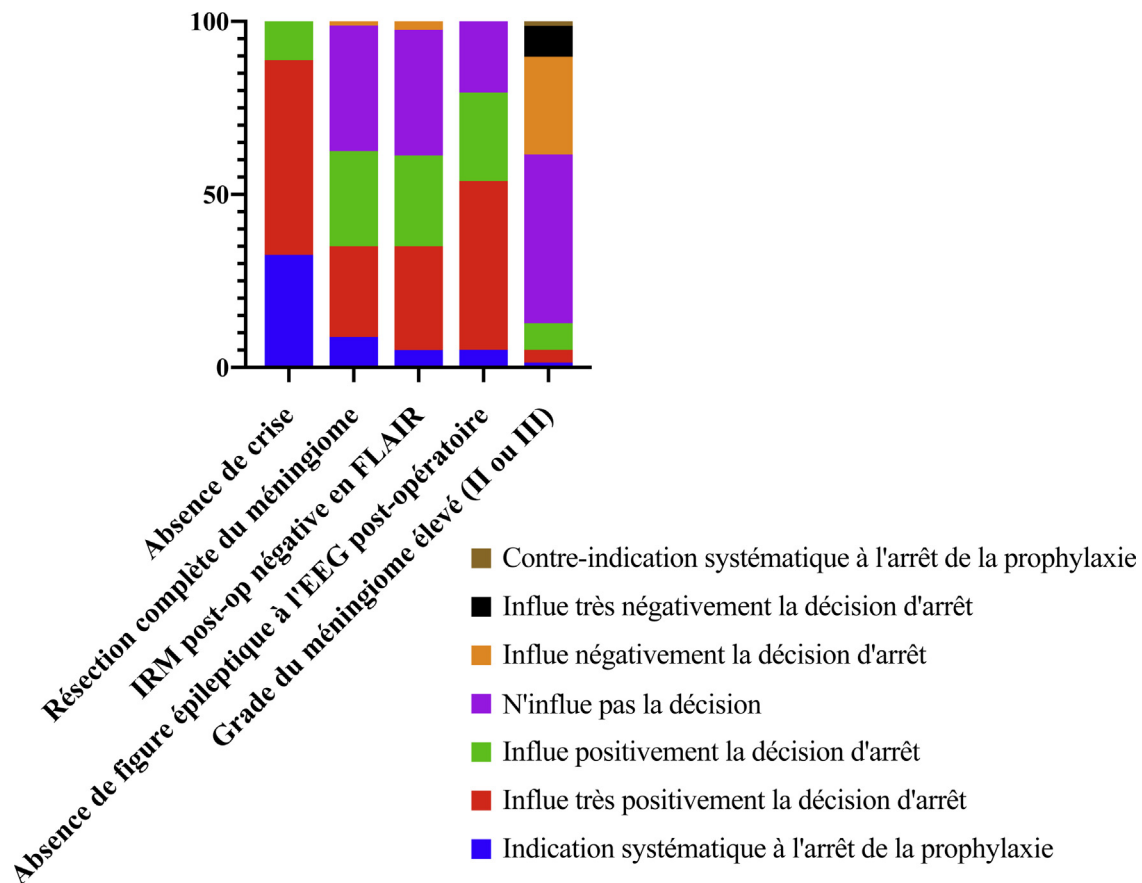


Fig. 4. Résultats du sondage national : éléments décisionnels influençant l'arrêt du traitement anti-épileptique.

Results of national survey: decision-making elements influencing the cessation of antiepileptic treatment.

modifications au cours du temps des habitudes de prescription et témoigner du caractère déjà dépassé de certaines données de la littérature.

5. Conclusion

L'état actuel des connaissances ne permet pas d'établir des recommandations basées sur des études à fort niveau de preuve pour la pratique clinique dans la prévention de l'épilepsie chez les patients opérés de méningiomes. L'analyse de la littérature couplée aux résultats de notre sondage national nous permettent cependant d'énoncer un ensemble de faits et recommandations sur les liens entre épilepsie et méningiomes :

- environ un tiers des patients opérés de méningiomes présentent une épilepsie préopératoire ;
- deux tiers de ces patients peuvent être guéris par la chirurgie ;
- en postopératoire l'épilepsie de novo peut concerner jusqu'à 19 % des patients et est probablement sous-diagnostiquée par les neurochirurgiens, notamment en raison de l'absence de facteurs de risque définis et de son caractère tardif ;
- l'analyse de la littérature comme des pratiques actuelles des neurochirurgiens français tendent à diminuer l'intérêt de la prophylaxie primaire dans la population générale ;
- le score STAMPE2 peut constituer une aide pour décider de la mise en place d'une prophylaxie anti-épileptique ;
- l'interruption d'une prophylaxie anti-épileptique doit se faire au moins 6 mois après la chirurgie et après un EEG de contrôle, l'arrêt doit être progressif ;

- en l'absence de traitement inducteur enzymatique, l'utilisation en prophylaxie du levetiracetam semble sûre.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Nous aimerions remercier la SFNC ainsi que l'ensemble des neurochirurgiens français qui ont répondu au sondage et permis la réalisation de ce travail.

Références

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncol* 2017;19(Suppl 5):v1–88.
- [2] Chaichana KL, Pendleton C, Zaidi H, Olivi A, Weingart JD, Gallia GL, et al. Seizure control for patients undergoing meningioma surgery. *World Neurosurg* 2013;79(3–4):515–24.
- [3] Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2016 [cited 2018 Oct 27]. p. 267–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128029978000165>.
- [4] Waagemans ML, van Nieuwenhuizen D, Dijkstra M, Wumkes M, Dirven CMF, Leenstra S, et al. Long-term Impact of cognitive deficits and epilepsy on quality of life in patients with low-grade meningiomas. *Neurosurgery* 2011;69(1):72–9.
- [5] Rothoerl RD, Bernreuther D, Woertgen C, Brawanski A. The value of routine electroencephalographic recordings in predicting postoperative seizures associated with meningioma surgery. *Neurosurg Rev* 2003;26(2):108–12.
- [6] Lieu A-S, Howng S-L. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res* 1999;38(1):45–52.

- [7] Englot DJ, Magill ST, Han SJ, Chang EF, Berger MS, McDermott MW. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2016;124(6):1552–61.
- [8] Hess K, Spille DC, Adeli A, Sporns PB, Brokinkel C, Grauer O, et al. Brain invasion and the risk of seizures in patients with meningioma. *J Neurosurg* 2018;27:1–8.
- [9] Skardelly M, Rother C, Noell S, Behling F, Wuttke TV, Schittenhelm J, et al. Risk factors of preoperative and early postoperative seizures in patients with meningioma: a retrospective single-center cohort study. *World Neurosurg* 2017;97:538–46.
- [10] Wirsching H-G, Morel C, Gmür C, Neidert MC, Baumann CR, Valavanis A, et al. Predicting outcome of epilepsy after meningioma resection. *Neuro-Oncol* 2016;18(7):1002–10.
- [11] Chen WC, Magill ST, Englot DJ, Baal JD, Wagle S, Rick JW, et al. Factors associated with pre- and postoperative seizures in 1033 patients undergoing supratentorial meningioma resection. *Neurosurgery* 2017;81(2):297–306.
- [12] Wang Y-C, Chuang C-C, Tu P-H, Wei K-C, Wu C-T, Lee C-C, et al. Seizures in surgically resected atypical and malignant meningiomas: long-term outcome analysis. *Epilepsy Res* 2018;140:82–9.
- [13] Xue H, Sveinsson O, Bartek J, Förander P, Skyrman S, Kihlström L, et al. Long-term control and predictors of seizures in intracranial meningioma surgery: a population-based study. *Acta Neurochir (Wien)* 2018;160(3):589–96.
- [14] Sughrue ME, Rutkowski MJ, Chang EF, Shangari G, Kane AJ, McDermott MW, et al. Postoperative seizures following the resection of convexity meningiomas: are prophylactic anticonvulsants indicated? *J Neurosurg* 2011;114(3):705–9.
- [15] Islim AI, Ali A, Bagchi A, Ahmad MU, Mills SJ, Chavredakis E, et al. Postoperative seizures in meningioma patients: improving patient selection for antiepileptic drug therapy. *J Neurooncol* 2018;140(1):123–34.
- [16] Xue H, Sveinsson O, Tomson T, Mathiesen T. Intracranial meningiomas and seizures: a review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157(9):1541–8.
- [17] Islim AI, McKeever S, Kusu-Orkar T-E, Jenkinson MD. The role of prophylactic antiepileptic drugs for seizure prophylaxis in meningioma surgery: a systematic review. *J Clin Neurosci* 2017;43:47–53.
- [18] Fang S, Zhan Y, Xie YF, Shi Q, Dan W. Predictive value of electrocorticography for postoperative epilepsy in patients with supratentorial meningioma. *J Clin Neurosci* 2013;20(1):112–6.
- [19] Komotar RJ, Raper DMS, Starke RM, Iorgulescu JB, Gutin PH. Prophylactic antiepileptic drug therapy in patients undergoing supratentorial meningioma resection: a systematic analysis of efficacy. *J Neurosurg* 2011;115(3):483–90.
- [20] Tanti MJ, Marson AG, Jenkinson MD. Epilepsy and adverse quality of life in surgically resected meningioma. *Acta Neurol Scand* 2017;136(3):246–53.
- [21] Dijkstra M, van Nieuwenhuizen D, Stalpers LJA, Wumkes M, Waagemans M, Vandertop WP, et al. Late neurocognitive sequelae in patients with WHO grade I meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(8):910–5.
- [22] Vercueil L. Brain tumor epilepsy: a reappraisal and six remaining issues to be debated. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167(10):751–61.
- [23] Vecht C, Royer-Perron L, Houillier C, Huberfeld G. Seizures and anticonvulsants in brain tumours: frequency, mechanisms and anti-epileptic management. *Curr Pharm Des* 2017;23(42):6464–87.
- [24] Huberfeld G, Vecht CJ. Seizures and gliomas—towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol* 2016;12(4):204–16.