

## Faculté de Médecine

Année 2021

## Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 7 octobre 2021

Par Antonio Jorquera

Né le 6 août 1993 à Périgueux

## **RECHERCHE DE CRITERES HISTOPATHOLOGIQUES EN LIEN AVEC LE CYCLE CELLULAIRE POUR PREDIRE LA RECIDIVE DANS LES MENINGIOMES INTRA CRANIENS**

Thèse dirigée par le Dr **Mathilde DUCHESNE**

Examineurs :

M. **François LABROUSSE**, PU-PH, service d'anatomie et cytologie pathologique  
Limoges

M. **François CAIRE**, PU-PH, service de neurochirurgie Limoges

Mme. **Mathilde DUCHESNE**, MCU-PH, service d'anatomie et cytologie pathologique  
Limoges

Mme. **Karine DURAND**, MCU-PH, service d'anatomie et cytologie pathologique  
Limoges

Mme. **Elise DELUCHE-MOURICOUT**, MCU-PH, service d'oncologie Limoges





## Faculté de Médecine

Année 2021

## Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 07/10/2021

Par Antonio Jorquera

Né le 06/08/1993 à Périgueux

## **RECHERCHE DE CRITERES HISTOPATHOLOGIQUES EN LIEN AVEC LE CYCLE CELLULAIRE POUR PREDIRE LA RECIDIVE DANS LES MENINGIOMES INTRA-CRANIENS**

Thèse dirigée par le Dr Mathilde DUCHESNE

Examineurs :

M. François LABROUSSE, PU-PH, service d'anatomie et cytologie pathologique Limoges

M. François CAIRE, PU-PH, service de neurochirurgie Limoges

Mme. Mathilde DUCHESNE, MCU-PH, service d'anatomie et cytologie pathologique Limoges

Mme. Karine DURAND, MCU-PH, service d'anatomie et cytologie pathologique Limoges

Mme. Elise DELUCHE-MOURICOUT, MCU-PH, service d'oncologie Limoges



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 7 septembre 2021

|                                  |                                           |    |
|----------------------------------|-------------------------------------------|----|
| <b>ABOYANS</b> Victor            | CARDIOLOGIE                               |    |
| <b>ACHARD</b> Jean-Michel        | PHYSIOLOGIE                               |    |
| <b>AJZENBERG</b> Daniel          | PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE                |    |
| <b>ALAIN</b> Sophie              | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                   |    |
| <b>AUBARD</b> Yves               | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE                   |    |
| <b>AUBRY</b> Karine              | O.R.L.                                    |    |
| <b>BERTIN</b> Philippe           | THERAPEUTIQUE                             |    |
| <b>CAIRE</b> François            | NEUROCHIRURGIE                            |    |
| <b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis     | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE<br>TRAUMATOLOGIQUE | et |
| <b>CLAVERE</b> Pierre            | RADIOTHERAPIE                             |    |
| <b>CLEMENT</b> Jean-Pierre       | PSYCHIATRIE d'ADULTES                     |    |
| <b>CORNU</b> Elisabeth           | CHIRURGIE THORACIQUE<br>CARDIOVASCULAIRE  | et |
| <b>COURATIER</b> Philippe        | NEUROLOGIE                                |    |
| <b>DARDE</b> Marie-Laure         | PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE                |    |
| <b>DAVIET</b> Jean-Christophe    | MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION      |    |
| <b>DESCAZEAUD</b> Aurélien       | UROLOGIE                                  |    |
| <b>DES GUETZ</b> Gaëtan          | CANCEROLOGIE                              |    |
| <b>DESSPORT</b> Jean-Claude      | NUTRITION                                 |    |
| <b>DRUET-CABANAC</b> Michel      | MEDECINE et SANTE au TRAVAIL              |    |
| <b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine | ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)            |    |
| <b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure       | MEDECINE INTERNE                          |    |
| <b>FAUCHER</b> Jean-François     | MALADIES INFECTIEUSES                     |    |
| <b>FAVREAU</b> Frédéric          | BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE         |    |

|                                    |                                                   |
|------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>FEUILLARD</b> Jean              | HEMATOLOGIE                                       |
| <b>FOURCADE</b> Laurent            | CHIRURGIE INFANTILE                               |
| <b>GAUTHIER</b> Tristan            | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE                           |
| <b>GUIGONIS</b> Vincent            | PEDIATRIE                                         |
| <b>HANTZ</b> Sébastien             | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                           |
| <b>HUETO</b> Jean-Luc              | NEUROLOGIE                                        |
| <b>JACCARD</b> Arnaud              | HEMATOLOGIE                                       |
| <b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile | IMMUNOLOGIE                                       |
| <b>JESUS</b> Pierre                | NUTRITION                                         |
| <b>LABROUSSE</b> François          | ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES               |
| <b>LACROIX</b> Philippe            | MEDECINE VASCULAIRE                               |
| <b>LAROCHE</b> Marie-Laure         | PHARMACOLOGIE CLINIQUE                            |
| <b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne      | PEDIATRIE                                         |
| <b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique    | HEPATOLOGIE                                       |
| <b>LY</b> Kim                      | MEDECINE INTERNE                                  |
| <b>MABIT</b> Christian             | ANATOMIE                                          |
| <b>MAGY</b> Laurent                | NEUROLOGIE                                        |
| <b>MARIN</b> Benoît                | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| <b>MARQUET</b> Pierre              | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE                        |
| <b>MATHONNET</b> Muriel            | CHIRURGIE DIGESTIVE                               |
| <b>MELLONI</b> Boris               | PNEUMOLOGIE                                       |
| <b>MOHTY</b> Dania                 | CARDIOLOGIE                                       |
| <b>MONTEIL</b> Jacques             | BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE                 |
| <b>MOUNAYER</b> Charbel            | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE                   |
| <b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie     | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION                       |
| <b>NUBUKPO</b> Philippe            | ADDICTOLOGIE                                      |

|                                      |                                                   |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>OLLIAC</b> Bertrand               | PEDOPSYCHIATRIE                                   |
| <b>PARAF</b> François                | MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE              |
| <b>PLOY</b> Marie-Cécile             | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                           |
| <b>PREUX</b> Pierre-Marie            | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| <b>ROBERT</b> Pierre-Yves            | OPHTALMOLOGIE                                     |
| <b>SALLE</b> Jean-Yves               | MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION              |
| <b>STURTZ</b> Franck                 | BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE                 |
| <b>TCHALLA</b> Achille               | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT           |
| <b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre | ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES  |
| <b>TOURE</b> Fatouma                 | NEPHROLOGIE                                       |
| <b>VALLEIX</b> Denis                 | ANATOMIE                                          |
| <b>VERGNENEGRE</b> Alain             | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| <b>VERGNE-SALLE</b> Pascale          | THERAPEUTIQUE                                     |
| <b>VIGNON</b> Philippe               | REANIMATION                                       |
| <b>VINCENT</b> François              | PHYSIOLOGIE                                       |
| <b>YARDIN</b> Catherine              | CYTOLOGIE et HISTOLOGIE                           |

#### **PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

|                         |                                           |
|-------------------------|-------------------------------------------|
| <b>BRIE</b> Joël        | CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE |
| <b>KARAM</b> Henri-Hani | MEDECINE D'URGENCE                        |
| <b>MOREAU</b> Stéphane  | EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE                    |

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

|                            |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| <b>BALLOUHEY</b> Quentin   | CHIRURGIE INFANTILE     |
| <b>BARRAUD</b> Olivier     | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| <b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie | CYTOLOGIE et HISTOLOGIE |

|                               |                                             |
|-------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>COUVE-DEACON</b> Elodie    | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                     |
| <b>DUCHESNE</b> Mathilde      | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES         |
| <b>DURAND</b> Karine          | BIOLOGIE CELLULAIRE                         |
| <b>ESCLAIRE</b> Françoise     | BIOLOGIE CELLULAIRE                         |
| <b>JACQUES</b> Jérémie        | GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE            |
| <b>LE GUYADER</b> Alexandre   | CHIRURGIE THORACIQUE et<br>CARDIOVASCULAIRE |
| <b>LIA</b> Anne-Sophie        | BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE           |
| <b>RIZZO</b> David            | HEMATOLOGIE                                 |
| <b>TERRO</b> Faraj            | BIOLOGIE CELLULAIRE                         |
| <b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE                  |

#### **P.R.A.G.**

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| <b>GAUTIER</b> Sylvie | ANGLAIS |
|-----------------------|---------|

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS**

|                       |                                                 |
|-----------------------|-------------------------------------------------|
| <b>SALLE</b> Laurence | ENDOCRINOLOGIE<br>(du 01-09-2020 au 31-08-2021) |
|-----------------------|-------------------------------------------------|

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

|                           |                                                   |
|---------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>DUMOITIER</b> Nathalie | (Responsable du département de Médecine Générale) |
|---------------------------|---------------------------------------------------|

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

|                                      |                               |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| <b>HOUDARD</b> Gaëtan                | (du 01-09-2019 au 31-08-2022) |
| <b>LAUCHET</b> Nadège                | (du 01-09-2020 au 31-08-2023) |
| <b>PAUTOUT-GUILLAUME</b> Marie-Paule | (du 01-09-2018 au 31-12-2020) |
| <b>SEVE</b> Léa                      | (du 01-09-2020 au 31-08-2023) |

#### **PROFESSEURS EMERITES**

|                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>ADENIS</b> Jean-Paul     | du 01-09-2017 au 31-08-2021 |
| <b>ALDIGIER</b> Jean-Claude | du 01.09.2018 au 31.08.2020 |

|                               |                             |
|-------------------------------|-----------------------------|
| <b>BESSEDE</b> Jean-Pierre    | du 01-09-2018 au 31-08-2020 |
| <b>BUCHON</b> Daniel          | du 01-09-2019 au 31-08-2021 |
| <b>MERLE</b> Louis            | du 01.09.2017 au 31.08.2020 |
| <b>MOREAU</b> Jean-Jacques    | du 01-09-2019 au 31-08-2021 |
| <b>TREVES</b> Richard         | du 01-09-2020 au 31-08-2021 |
| <b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole | du 01-09-2018 au 31-08-2021 |
| <b>VALLAT</b> Jean-Michel     | du 01.09.2019 au 31.08.2022 |
| <b>VIROT</b> Patrice          | du 01.09.2018 au 31.08.2021 |

## Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

---

Le 25 février 2021

### ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

|                            |                                             |
|----------------------------|---------------------------------------------|
| <b>APPOURCHAUX</b> Evan    | ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE                |
| <b>CHAZELAS</b> Pauline    | BIOCHIMIE                                   |
| <b>DAURIAT</b> Benjamin    | HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET<br>CYTOGENETIQUE |
| <b>DUPONT</b> Marine       | HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE                      |
| <b>DURIEUX</b> Marie-Fleur | PARASITOLOGIE                               |
| <b>HERMINEAUD</b> Bertrand | LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE                   |
| <b>HUMMEL</b> Marie        | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION                 |
| <b>LABRIFFE</b> Marc       | PHARMACOLOGIE                               |
| <b>LADES</b> Guillaume     | BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE           |
| <b>LEFEBVRE</b> Cyrielle   | ANESTHESIE REANIMATION                      |
| <b>LOPEZ</b> Stéphanie     | MEDECINE NUCLEAIRE                          |
| <b>PASCAL</b> Virginie     | IMMUNOLOGIE CLINIQUE                        |
| <b>PIHAN</b> Franck        | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION                 |
| <b>ROUX-DAVID</b> Alexia   | ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE                |

### CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

|                            |                                              |
|----------------------------|----------------------------------------------|
| <b>ALBOUYS</b> Jérémie     | HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE                    |
| <b>ARGOULON</b> Nicolas    | PNEUMOLOGIE                                  |
| <b>ASLANBEKOVA</b> Natella | MEDECINE INTERNE                             |
| <b>BAÏSSE</b> Arthur       | REANIMATION POLYVALENTE                      |
| <b>BERRAHAL</b> Insaf      | NEPHROLOGIE                                  |
| <b>BOSCHER</b> Julien      | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET<br>TRAUMATOLOGIQUE |
| <b>BRISSET</b> Josselin    | MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES          |

|                                    |                                             |    |
|------------------------------------|---------------------------------------------|----|
| <b>CAUDRON</b> Sébastien           | RADIOLOGIE                                  |    |
| <b>CENRAUD</b> Marie               | NEUROLOGIE                                  |    |
| <b>CHAUBARD</b> Sammara            | HEMATOLOGIE                                 |    |
| <b>CHAUVET</b> Romain              | CHIRURGIE VASCULAIRE                        |    |
| <b>CISSE</b> Fatou                 | PSYCHIATRIE                                 |    |
| <b>CAYLAR</b> Etienne              | PSYCHIATRIE ADULTE                          |    |
| <b>COMPAGNON</b> Roxane            | CHIRURGIE INFANTILE                         |    |
| <b>DARBAS</b> Tiffany              | ONCOLOGIE MEDICALE                          |    |
| <b>DESCHAMPS</b> Nathalie          | NEUROLOGIE                                  |    |
| <b>DESCLEE de MAREDSOUS</b> Romain | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE<br>TRAUMATOLOGIQUE   | ET |
| <b>DESVAUX</b> Edouard             | MEDECINE GERIATRIQUE                        |    |
| <b>DOUSSET</b> Benjamin            | CARDIOLOGIE                                 |    |
| <b>DUVAL</b> Marion                | NEPHROLOGIE                                 |    |
| <b>FIKANI</b> Amine                | CHIRURGIE THORACIQUE<br>CARDIOVASCULAIRE    | et |
| <b>FORESTIER</b> Géraud            | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE             |    |
| <b>FROGET</b> Rachel               | CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie) |    |
| <b>GEYL</b> Sophie                 | GASTROENTEROLOGIE                           |    |
| <b>GUILLAIN</b> Lucie              | RHUMATOLOGIE                                |    |
| <b>GHANEM</b> Khaled               | ORL                                         |    |
| <b>GILBERT</b> Guillaume           | REANIMATION POLYVALENTE                     |    |
| <b>GUTTIEREZ</b> Blandine          | MALADIES INFECTIEUSES                       |    |
| <b>HANGARD</b> Pauline             | PEDIATRIE                                   |    |
| <b>HARDY</b> Jérémy                | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE<br>TRAUMATOLOGIQUE   | ET |
| <b>HESSAS-EBELY</b> Miassa         | GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE                     |    |
| <b>LALOZE</b> Jérôme               | CHIRURGIE PLASTIQUE                         |    |

|                                |                                                                    |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>LAUVRAY</b> Thomas          | PEDIATRIE                                                          |
| <b>LEMNOS</b> Leslie           | NEUROCHIRURGIE                                                     |
| <b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys | RADIOTHERAPIE                                                      |
| <b>MEUNIER</b> Amélie          | ORL                                                                |
| <b>MICLE</b> Liviu-Ionut       | CHIRURGIE INFANTILE                                                |
| <b>MOWENDABEKA</b> Audrey      | PEDIATRIE                                                          |
| <b>PARREAU</b> Simon           | MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE                                   |
| <b>PELETTE</b> Romain          | CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE                                   |
| <b>PEYRAMAURE</b> Clémentine   | ONCOLOGIE MEDICALE                                                 |
| <b>PLAS</b> Camille            | MEDECINE INTERNE B                                                 |
| <b>QUILBE</b> Sébastien        | OPHTALMOLOGIE                                                      |
| <b>SALLEE</b> Camille          | GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE                                            |
| <b>SANSON</b> Amandine         | REANIMATION POLYVALENT                                             |
| <b>SANCHEZ</b> Florence        | CARDIOLOGIE                                                        |
| <b>SERY</b> Arnaud             | ORL                                                                |
| <b>TARDIEU</b> Antoine         | GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE                                            |
| <b>TORDJMAN</b> Alix           | GYNECOLOGIE MEDICALE                                               |
| <b>TRICARD</b> Jérémy          | CHIRURGIE THORACIQUE et<br>CARDIOVASCULAIRE<br>MEDECINE VASCULAIRE |
| <b>VAIDIE</b> Julien           | HEMATOLOGIE CLINIQUE                                               |
| <b>VERLEY</b> Jean-Baptiste    | PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT                                      |
| <b>VERNAT-TABARLY</b> Odile    | OPHTALMOLOGIE                                                      |
| <b>VIDAL</b> Thomas            | OPHTALMOLOGIE                                                      |

#### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**BERTRAND** Adeline

**RUDELLE** Karen

**SEVE Léa**

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**CHRISTOU Niki**

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE

**COMPAGNAT Maxence**

MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION

**LAFON Thomas**

MEDECINE D'URGENCE

**SALLE Henri**

NEUROCHIRURGIE

*La lutte elle-même vers les sommets suffit à remplir un cœur d'homme. Il faut imaginer  
Sisyphe heureux.*

**« Le mythe de Sisyphe », Albert Camus**

## Remerciements

---

Je tiens à remercier le professeur François Labrousse pour sa participation à ce travail mais également pour sa bienveillance, sa pédagogie, et ses cours de premier cycle médical sur la réaction inflammatoire où sur l'histoire naturelle du cancer qui ont été pour moi le premier contact avec cette discipline merveilleuse qu'est l'anatomo-pathologie.

Je tiens à remercier particulièrement le docteur Mathilde Duchesne pour avoir encadré ce travail, des débuts fastidieux en passant par les joies de la rédaction jusqu'à son aboutissement. Merci également à toi pour ton soutien lors des difficultés personnelles auxquelles j'ai eu à faire face pendant l'internat. Ce dernier restera toujours apprécié et je ferais en sorte tout au long de ma pratique d'honorer la confiance que tu m'as accordée.

Je tiens à remercier le docteur Karine Durand pour avoir accepté de juger mon travail, et pour m'avoir encadré sur mes autres travaux plus spécifiques à sa discipline. Je louerais principalement l'amour avec lequel elle transmet les rouages ésotériques de sa discipline, sa bonne humeur « permanente » et le sentiment de confiance qu'elle réussit à instaurer envers toute personne étant amenée à travailler avec elle.

Je remercie le professeur Caire d'avoir accepté de juger mon travail. La lutte contre les méningiomes est inenvisageable sans les neurochirurgiens et leurs art.

Je remercie également le docteur Elise Deluche-Mouricout pour sa présence dans mon jury de thèse. Oncologie médicale et anatomo-pathologie sont les deux faces d'une même pièce.

Je remercie l'ensemble des médecins du service d'anatomo-pathologie de Limoges. Merci à Aurélie pour sa rigueur et son expertise qu'elle réussit à transmettre avec aisance. Merci également à elle pour la fierté que j'ai ressentie en voyant mon nom pour la toute première fois sous un compte rendu de gastrite chronique à *Helicobacter pylori*. Merci à Anne pour son implication sans faille dans notre formation, que ce soit pour les « petits staffs du mardi », les séances de lames du jeudi et pour l'initiation à l'art subtil de la lymphopathologie. Merci à Manuella pour son optimisme et pour m'avoir permis d'éviter l'hypoglycémie plus d'une fois en reprenant le bip d'extemporané. Merci à Valère pour sa disponibilité permanente et pour avoir entretenu chez moi le goût de la néphropathologie. Merci à Véronique pour son savoir-faire en pathologie mammaire et pour le souvenir assez drôle à postériori d'un certain épisode impliquant un certain hélicoptère. Merci à Isabelle pour sa gentillesse et sa rigueur que je rêve d'égaler un jour. Merci à Bertrand pour m'avoir donné un exemple de transition réussie entre interne et pathologiste aguerri. Merci au professeur François Paraf pour nous avoir partagé avec passion sa pratique médocolégal un bon nombre de mardis matin.

Merci à l'ensemble des techniciens pour les moments passés en macroscopie, pour m'avoir vu grandir et encore désolé pour les agrafes et les tâches indélébiles. Carine (pour ton soutien précieux), Elodie (ATCHOUUUUUUUUU), Laura (record de macro), Angèle (trompe trompe fond), Benjamin (j'ai le droit à des points d'XP gratuit du coup ?), Marie, Carole, Geoffroy, Damien, Baptiste, Laure, Mathieu, Kim (pour m'avoir permis de survivre à la jungle des archives) Jade, Annie, Pascale, Sandrine et Sylvie.

Merci à l'ensemble de mes cointernes pour les moments partagés, fussent-ils bons ou difficiles. Merci à Armando de Saint-Azile pour les soirées mousses, au professeur Leroux pour la pemphigoïde bulleuse et pour m'avoir enseigné les rudiments de la macroscopie, à Camille pour sa gentillesse et son empathie inimitable malgré les risques jamais nuls de caguites, à Raphael pour son dynamisme et le partage du collimatage, à Maxence que l'on connaît mieux sous l'identité de Zielhman, à Amélie deeeeeeeeeeeeeeenizot et à la coloration à l'hache-heu-esse, à Mathieu ion d'avoir partagé quelques mésaventures nocturnes (ah ouais d'accord) et à Sébastien d'avoir laissé quelques externes pour les copains (effectivement...)

Merci à l'équipe de biologie moléculaire, Maëva, pour ta disponibilité, Emilie, Sylvain, Guillaume, Sophie, Alain et surtout au sultan Murat le magnifique, fier représentant de la Sublime Porte et génie incompris.

Merci aux secrétaires, Pascale, Manon, Nadine, Joëlle, Khadra, Juliette (c'est pas de la prostate mais des PBP) et en particulier à Isabelle pour l'intérêt « spécifique » qu'elle me porte et sa gentillesse à mon égard. Merci à Daniel pour les calories et pour ne pas avoir fait grimper ma femme aux rideaux comme il l'a fait pour d'autres cointernes.

Merci beaucoup à toute l'équipe de Brive grâce à laquelle j'ai tant progressé sur tous les plans et pour m'avoir permis de retrouver ma confiance en moi si durement entamée. Merci à Caroline (et gloire au Cacolac), Laura, et Alexandra. Merci à Stéphanie, Martine, Jérémie, Violette, Laëtitia, Emilie, Pascale, et encore désolé pour Christine, c'était un banal accident de bouchon de stylo bic.

Merci au Pacs des loups pour tous ces moments passé avec vous. Merci à Simon pour le plaisir de l'entendre insulter des Russes une fois dans mon lit ainsi que pour sa propreté à toute épreuve. Merci à Yara pour l'exploit à ce jour inégalé de réussir à canaliser Simon. Merci au général Maximvs pour ses talents indéniables de stratégie militaire et j'espère qu'il aura sa vengeance, dans cette vie ou dans une autre. Merci à Pépito et Pépita d'avoir été des compagnons si dociles.

Merci à l'ensemble des approfondis-consolidés, à Festou mon idéal d'homme viril et cultivé, à Valérie pour sa gentillesse et mon premier escape game, à Anaëlle le Watazu pour son optimisme insurmontable, à Chloé... (mais je ne sais pas encore pourquoi), à Alice pour le mur et les numéros, à Marie-Laure pour son dynamisme, à Mégane dont la rumeur dit qu'elle aurait un autre prénom, à Ilham de n'avoir jamais eu à m'offrir de cadeau au père Noël surprise, au docteur Meryl Prurit pour entretenir le marché juteux des biopsies cutanées.

Merci aux perdues de vue dont je garde le souvenir avec affection : Lena le rayon de soleil et Jessica aux cheveux ardents. Merci à Amandine pour la longévité de ton amitié et les souvenirs de nos « époques glorieuses » mutuelles. Merci à Sébastien pour avoir sauvé ma vie de la glaciation éternelle sur le mont Fuji local d'Hokkaido. Merci à Arturito de ne pas m'avoir suivi à la douche mais d'avoir partagé l'onsen. Merci à Medhi pour les cours de

rhétorique dont il nous gratifie en permanence et merci à Lucie d'avoir consolé son petit cœur tendre caché sous la carapace de purin. Merci à Isabella de m'avoir permis de tomber dans sa toile et merci d'avoir été un vent frais pendant ces derniers mois de raffinage de thèse.

Merci à Sarah pour tout et encore plus. Les fruits de ce travail je n'entends les récolter avec personne d'autre que toi. Merci à mes parents sans qui je ne serais pas là aujourd'hui (au sens propre comme au sens figuré).

Merci à Alice, moteur de tous mes efforts jusque-là depuis 10 ans. La promesse que je t'avais faite à ce moment-là est enfin tenue.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers .....            | 3  |
| Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique .....       | 9  |
| Remerciements .....                                                    | 14 |
| Droits d’auteurs .....                                                 | 17 |
| Table des matières .....                                               | 18 |
| Table des tableaux .....                                               | 21 |
| Table des illustrations .....                                          | 21 |
| I. Introduction .....                                                  | 25 |
| II. Généralités et problématique .....                                 | 26 |
| II.1. Méningiome. Définition .....                                     | 26 |
| II.2. Anatomie des méninges .....                                      | 26 |
| II.3. Embryogénèse des méninges .....                                  | 27 |
| II.4. Histologie des méninges .....                                    | 29 |
| II.4.1. Histologie de la dure mère .....                               | 29 |
| II.4.2. Histologie de l’arachnoïde .....                               | 30 |
| II.4.3. Histologie de la pie-mère .....                                | 31 |
| II.5. Origine cellulaire des méningiomes .....                         | 31 |
| II.6. Epidémiologie des méningiomes .....                              | 33 |
| II.7. Etiologies des méningiomes .....                                 | 34 |
| II.8. Présentation clinique et neuroradiologique des méningiomes ..... | 35 |
| II.8.1. Symptomatologie clinique .....                                 | 35 |
| II.8.2. Aspects radiologiques .....                                    | 35 |
| II.9. Comportement tumoral .....                                       | 37 |
| II.10. Anatomie pathologique des méningiomes .....                     | 37 |
| II.10.1. Macroscopie .....                                             | 37 |
| II.10.2. Caractérisation histopathologique .....                       | 38 |
| II.10.3. Etude immunohistochimique .....                               | 50 |
| II.11. Marqueurs spécifiques des moléculaires des méningiomes .....    | 51 |
| II.12. Tumorigénèse et mécanismes de récurrence .....                  | 52 |
| II.12.1. Mécanismes d’oncogénèse .....                                 | 52 |
| II.12.2. Hétérogénéité tumorale .....                                  | 53 |
| II.12.3. Détournement du métabolisme cellulaire .....                  | 54 |
| II.12.4. Echappement au cycle cellulaire .....                         | 55 |
| II.12.5. Capacité de métastases .....                                  | 57 |
| II.13. Evaluation du risque de récurrence des méningiomes .....        | 58 |
| II.13.1. Clinique .....                                                | 58 |
| II.13.2. Anatomo-pathologie et biologie moléculaire .....              | 58 |
| II.13.3. Biologie moléculaire .....                                    | 58 |
| II.14. Prise en charge thérapeutique des méningiomes .....             | 59 |
| II.14.1. Traitement chirurgical .....                                  | 60 |
| II.14.2. Radiothérapie .....                                           | 60 |
| II.14.3. Chimiothérapie .....                                          | 61 |
| II.14.4. Thérapies systémiques .....                                   | 61 |
| II.14.5. Surveillance seule .....                                      | 61 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| II.14.6. Suivi des patients ayant bénéficié d'un traitement actif .....             | 61  |
| II.15. Problématiques actuelles en anatomo-pathologie .....                         | 61  |
| III. Objectifs .....                                                                | 63  |
| IV. Matériel et méthodes.....                                                       | 64  |
| IV.1. Patients et données cliniques .....                                           | 64  |
| IV.2. Prélèvements anatomo-pathologiques.....                                       | 64  |
| IV.3. Etude immunohistochimique.....                                                | 65  |
| IV.4. Critères morphologiques de malignité d'après l'OMS 2016.....                  | 65  |
| IV.5. Critères morphologiques non concernés par l'OMS 2016 .....                    | 66  |
| IV.6. KI67 et PHH3 .....                                                            | 67  |
| IV.7. Analyse statistique.....                                                      | 68  |
| V. Résultats.....                                                                   | 70  |
| V.1. Données Cliniques .....                                                        | 70  |
| V.2. Histopathologie.....                                                           | 71  |
| V.2.1. Données générales .....                                                      | 71  |
| V.2.2. Index mitotique.....                                                         | 71  |
| V.2.3. Infiltration du parenchyme cérébral .....                                    | 72  |
| V.2.4. Sous-type histologique .....                                                 | 74  |
| V.2.5. Critères « mineurs » de malignité selon l'OMS 2016 .....                     | 74  |
| V.2.6. Critères morphologiques non concernés par la classification OMS 2016 .....   | 76  |
| V.2.7. Index KI67.....                                                              | 77  |
| V.2.8. Grade tumoral .....                                                          | 81  |
| V.2.9. Index PHH3.....                                                              | 85  |
| V.3. Etude de la concordance inter-observateurs.....                                | 87  |
| V.3.1. Grade tumoral .....                                                          | 87  |
| V.3.2. Index mitotique.....                                                         | 88  |
| V.3.3. Infiltration du parenchyme cérébral .....                                    | 88  |
| V.3.4. Critères histopathologiques .....                                            | 89  |
| V.3.5. Etude comparative de l'index KI67 .....                                      | 89  |
| V.4. Etude comparative de l'index PHH3 .....                                        | 91  |
| V.5. Résumé de la concordance entre pathologistes .....                             | 93  |
| VI. Discussion .....                                                                | 94  |
| VI.1. Intérêt scientifique de notre travail .....                                   | 94  |
| VI.2. Index mitotique .....                                                         | 94  |
| VI.3. Index KI67 .....                                                              | 95  |
| VI.4. PHH3 et index mitotiques .....                                                | 96  |
| VI.5. Critères histopathologiques de la classification OMS 2016.....                | 97  |
| VI.5.1. Critères « objectifs » .....                                                | 97  |
| VI.5.2. Critères « subjectifs ».....                                                | 98  |
| VI.6. Critères histopathologiques non concernés par la classification OMS 2016..... | 99  |
| VI.7. Comparaison des tumeurs primitives avec leurs récides .....                   | 100 |
| VI.8. Concordance inter-observateurs.....                                           | 101 |
| VI.9. Limites de notre étude .....                                                  | 101 |
| VI.10. Perspectives .....                                                           | 102 |
| VI.10.1. En anatomo-pathologie .....                                                | 102 |
| VI.10.2. Vers de nouvelles classifications moléculaires ? .....                     | 102 |
| VI.10.3. Intégration en pratique courante : synthèse histo-moléculaire .....        | 106 |

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| Conclusion .....                  | 109 |
| Références bibliographiques ..... | 110 |
| Annexes .....                     | 118 |
| Serment d'Hippocrate.....         | 119 |

## Table des illustrations

|                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Anatomie des méninges d'après Kekere et Alsayouri (3).....                                                                          | 26 |
| Figure 2 : Représentation schématique de l'anatomie des méninges du stade embryonnaire jusqu'à l'aspect mature d'après Boetto et al. (5) ..... | 28 |
| Figure 3 : Représentation schématique du lien entre localisation et origine embryonnaire des cellules méningées selon Boetto et al. (5) .....  | 29 |
| Figure 4 : Aspect microscopique des méninges d'après le département de pathologie 2 de l'université de Kansaï (6) .....                        | 29 |
| Figure 5 : Aspect microscopique des leptoméninges d'après l'université Stony Brook de New York (8). .....                                      | 30 |
| Figure 6 : Représentation schématique d'une villosité arachnoïdienne d'après le site web operative neurosurgery.com (9).....                   | 31 |
| Figure 7 : Aspect histologique des caps cells d'après El-Gewely et al. (14) .....                                                              | 32 |
| Figure 8 : Localisation des méningiomes intracrâniens d'après Nanda et al.(23) .....                                                           | 34 |
| Figure 9 : Aspects radiologique d'un méningiome d'après le dr Thymoty Steel (33) .....                                                         | 36 |
| Figure 10 : Aspect macroscopique d'un méningiome selon l'article radiopedia.com du Dr Ramnani (35) .....                                       | 37 |
| Figure 11 : Aspect microscopique d'un méningiome méningothélial d'après le site webpathology.com (36). .....                                   | 38 |
| Figure 12 : Aspect microscopique d'un méningiome fibroblastique d'après Labrousse et Pommeupuy (37).....                                       | 39 |
| Figure 13 : Aspect microscopique d'un méningiome transitionnel d'après Labrousse et Pommeupuy (37).....                                        | 39 |
| Figure 14 : Aspect microscopique d'un méningiome transitionnel d'après webpathology.com (36).....                                              | 40 |
| Figure 15 : Aspect microscopique d'un méningiome angiomateux d'après webpathology.com (36).....                                                | 40 |
| Figure 16 : Aspect microscopique d'un méningiome micro-kystique d'après Labrousse et Pommeupuy (37).....                                       | 41 |
| Figure 17 : Aspect microscopique d'un méningiome sécrétoire d'après Labrousse et Pommeupuy (37).....                                           | 42 |
| Figure 18 : Aspect microscopique d'un méningiome riche lymphocytes/plasmocytes d'après Lee et al (38). .....                                   | 42 |
| Figure 19 : Aspect microscopique d'un méningiome d'après Labrousse et pommeupuy (37). .....                                                    | 43 |
| Figure 20 : Aspect microscopique d'un méningiome à cellules claires d'après Labrousse et Pommeupuy (37).....                                   | 43 |
| Figure 21 : Aspect microscopique d'un méningiome papillaire d'après Labrousse et Pommeupuy (37).....                                           | 44 |

|                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 22 : Aspect microscopique d'un méningiome rhabdoïde d'après Labrousse et Pommepuy (37).....                                                                 | 45  |
| Figure 23 : Infiltration cérébrale par un méningiome atypique d'après Labrousse et Pommepuy (37).....                                                              | 45  |
| Figure 24 : Illustration des critères d'agressivité selon l'OMS2017 d'après Labrousse et Pommepuy (37).....                                                        | 46  |
| Figure 25 : Aspect microscopique d'un méningiome anaplasique d'après Labrousse Pommepuy (37).....                                                                  | 47  |
| Figure 26 : Eléments histologiques de grading des méningiomes d'après Rogers et al. (39)                                                                           | 49  |
| Figure 27 : Représentation schématique du lien entre altérations géniques et localisation spatiales des méningiomes d'après Boetto et al. (5).....                 | 52  |
| Figure 28 : "Hallmarks" des cancers selon Weinberg et Hanahan (24).....                                                                                            | 53  |
| Figure 29 : Evolution clonale du cancer d'après Mel Greaves (59) .....                                                                                             | 54  |
| Figure 30 : Glycolyses aérobie et anaérobie d'après Razungles et al. (64).....                                                                                     | 55  |
| Figure 31 : Le cycle cellulaire d'après Meijer (68) .....                                                                                                          | 56  |
| Figure 32 : Mécanisme d'invasion tumorale des carcinomes d'après Thierry (70) .....                                                                                | 57  |
| Figure 33 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'un méningiome de grade II selon l'INCA (50).....                                                             | 60  |
| Figure 34 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'un méningiome de grade III selon l'INCA (50).....                                                            | 60  |
| Figure 35 : Représentation schématique des techniques d'immunohistochimie d'après Thermofisher (81).....                                                           | 65  |
| Figure 36 : Exemple de comptage de l'index KI67 sur lame numérisée au grossissement x20 grâce au logiciel ImageJ.....                                              | 67  |
| Figure 37 : Corrélation des valeurs de l'index mitotique entre pathologiste junior et sénior...                                                                    | 88  |
| Figure 38 : Corrélation des valeurs de l'index KI67 entre pathologistes sénior et junior selon la méthode des « hotspots ».....                                    | 90  |
| Figure 39 : Corrélation des valeurs de l'index KI67 évalué dans les zones « hotspots » sur lame numérisée entre pathologiste sénior et junior.....                 | 91  |
| Figure 40 : Corrélation entre les valeurs de l'index PHH3 mesuré par le pathologiste junior et l'index mitotique mesuré par le pathologiste junior et sénior ..... | 92  |
| Figure 41 : Caractéristiques histopathologiques d'un panel de 47 méningiomes atypiques d'après Baressi et al. (95).....                                            | 99  |
| Figure 42 : Anomalies chromosomiques selon le grade tumoral d'après Bi et al. (105) .....                                                                          | 103 |
| Figure 43 : caractéristiques des différents sous-groupes de méthylation d'après Sahm et al. (109).....                                                             | 105 |
| Figure 44 : proposition de compte rendu standardisé histo-moléculaire d'après Suppiah et al. (101).....                                                            | 107 |

## Table des tableaux

|                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Aspects histologiques en microscopie optique et électronique des cellules arachnoïdiennes non néoplasique et tumorales d'après Albayrak et al. (8) ..... | 32 |
| Tableau 2 : Critères d'agressivité selon l'OMS (17) .....                                                                                                            | 46 |
| Tableau 3 : Grade tumoral en fonction du sous type histologique selon l'OMS 2016 (17).....                                                                           | 47 |
| Tableau 4 : Grade tumoral en fonction de l'index mitotique par 1,6mm <sup>2</sup> . mm <sup>2</sup> selon l'OMS (17).....                                            | 48 |
| Tableau 5 : Classification OMS des méningiomes selon l'OMS 2016 .....                                                                                                | 50 |
| Tableau 6 : Principaux gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire dans les cancers d'après Hartwell et al. (69) .....                                    | 56 |
| Tableau 7 : Grade de Simpson.....                                                                                                                                    | 58 |
| Tableau 8 : Interprétation du v de Cramer d'après Lee et al.(82) .....                                                                                               | 68 |
| Tableau 9 : Interprétation du coefficient de corrélation de Spearman d'après Hakoglu (83). 68                                                                        |    |
| Tableau 10 : Interprétation du coefficient k de Cohen d'après Landis et al. (84).....                                                                                | 69 |
| Tableau 11 : Interprétation de la méthode de Bland et Altman selon Koo et Li (85).....                                                                               | 69 |
| Tableau 12 : Index mitotique moyen rapporté par les pathologistes .....                                                                                              | 71 |
| Tableau 13 : Association entre index mitotique évalué par le pathologiste sénior et critères histopathologiques OMS 2016.....                                        | 72 |
| Tableau 14 : Infiltration du parenchyme cérébral rapportée par les pathologistes.....                                                                                | 73 |
| Tableau 15 : Association entre infiltration du parenchyme et autres critères histopathologiques .....                                                                | 73 |
| Tableau 16 : Sous-types histologiques rapportés par les pathologistes .....                                                                                          | 74 |
| Tableau 17 : Association entre présence de nécrose et autres critères histopathologiques..                                                                           | 76 |
| Tableau 18 : Evaluation de l'index KI67 par méthode de lecture "globale" selon le pathologiste junior .....                                                          | 77 |
| Tableau 19 : Evaluation de l'index KI67 dans les zones « hotspots » selon le pathologiste junior .....                                                               | 78 |
| Tableau 20 : Evaluation de l'index KI67 par méthode de lecture sur lame numérisée selon les pathologistes juniors et séniors .....                                   | 79 |
| Tableau 21 : Association entre index mitotiques mesurés par les deux pathologistes et index KI67 en fonction de la méthode de lecture.....                           | 80 |
| Tableau 22 : Association entre index KI67 mesuré sur lame numérisée par le pathologiste et critères histopathologiques OMS 2016 .....                                | 81 |
| Tableau 23 : Grades tumoraux rapportés par les pathologistes .....                                                                                                   | 82 |
| Tableau 24 : Fréquence de survenue des différents critères évalués en fonction du grading final de la tumeur primitive.....                                          | 83 |

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 25 : Association entre grade tumoral et critères histopathologiques évalués par le pathologiste sénior .....                    | 84 |
| Tableau 26 : Moyenne des index mitotiques et du KI67 en fonction des grades tumoraux selon le pathologiste sénior .....                 | 85 |
| Tableau 27 : Moyenne des index mitotiques et du KI67 en fonction des grades tumoraux selon le pathologiste junior .....                 | 85 |
| Tableau 28 : Mesure de l'index PHH3 par le pathologiste junior comparée aux index mitotiques rapportés par les deux pathologistes. .... | 86 |
| Tableau 29 : Association entre index PHH3 et index mitotiques et KI67 .....                                                             | 86 |
| Tableau 30 : Association entre index PHH3 et critères histopathologiques OMS 2016.....                                                  | 87 |
| Tableau 31 : Concordance inter-observateur entre pathologistes concernant le grade tumoral .....                                        | 87 |
| Tableau 32 : Résumé de la concordance entre pathologistes pour les critères histopathologiques. ....                                    | 89 |
| Tableau 33 : Qualité de la concordance entre pathologistes junior et sénior .....                                                       | 93 |

## I. Introduction

---

Les méningiomes sont des tumeurs intracrâniennes extra-parenchymateuses développées à partir de cellules arachnoïdiennes. Ils correspondent aux tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes après les gliomes et représentent 36% des tumeurs intracrâniennes primitives. La médiane d'âge est de 65 ans et ils sont plus fréquemment observés chez les femmes. Les méningiomes sont des tumeurs le plus souvent bénignes et de croissance lente. Cependant dans 20% des cas, ces tumeurs présenteront une récurrence et/ou montreront une évolution agressive infiltrante.

Actuellement, l'évaluation du risque d'évolution maligne est fondée sur l'échelle de Simpson et le grade tumoral déterminé par l'examen histologique d'après la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2016. L'échelle de Simpson reconnaît 5 grades dépendants de la qualité de l'exérèse chirurgicale. La classification de l'OMS reconnaît trois grades de malignité croissante avec une augmentation significative du risque de récurrence. Le nombre de mitoses pour une surface tumorale donnée, qui rend compte d'une activation du cycle cellulaire, est l'un des critères les plus fiables pour établir le grade OMS. L'indice de prolifération cellulaire Ki67 reflétant également une activation du cycle cellulaire fait partie des marqueurs corrélés au potentiel de récurrence.

Cependant certains critères histologiques sont imprécis et par conséquent peu reproductibles entre pathologistes. Cette variabilité d'interprétation du risque de récurrence peut à terme compromettre la prise en charge thérapeutique. En effet selon les recommandations actuelles un grade II implique une prise en charge potentiellement plus agressive et un suivi plus renforcé.

Le but de notre travail a été d'analyser la reproductibilité de critères prédictifs d'une récurrence ou d'une évolution maligne. Ce travail consiste en une étude rétrospective de 45 patients atteints de méningiomes intracrâniens récidivants. Nous avons cherché à analyser la reproductibilité de critères pouvant être prédictifs de la récurrence, en particulier ceux en lien avec le cycle cellulaire. L'étude portait à la fois sur les tumeurs primitives et sur leurs récurrences, soit au total 115 prélèvements.

## II. Généralités et problématique

### II.1. Méningiome. Définition

Harvey Cushing a été la première personne à utiliser le terme de « méningiome » en 1922 en étudiant les tumeurs à point de départ méningé (1). Avec le temps sa description s'est enrichie des nouvelles découvertes permettant de mieux le grader et le caractériser. Selon l'OMS, les méningiomes sont des tumeurs majoritairement bénignes, d'évolution lente, probablement développées à partir des cellules arachnoïdiennes.

### II.2. Anatomie des méninges

Les méninges sont les membranes qui enveloppent le système nerveux central : encéphale et moelle épinière, la portion intracrânienne des nerfs crâniens et les racines des nerfs spinaux. Comme illustré dans la figure 1 on distingue de la surface vers la profondeur la pachyméninge ou dure-mère et les leptoméninges que sont l'arachnoïde et la pie mère. La dure mère externe est une membrane fibreuse et quasiment acellulaire. Ses projections que sont la faux du cerveau et la tente du cervelet compartiment la boîte crânienne. Elle joue un rôle de protection mécanique du névraxe. La membrane intermédiaire, l'arachnoïde est une fine membrane translucide tapissant le cerveau. Elle est avasculaire et contient le liquide céphalo rachidien (LCR) dans l'espace sous arachnoïdien. Elle est composée de cellules arachnoïdiennes, de fibroblastes spécialisés et d'amas de mélanocytes (2). Les cellules arachnoïdiennes jouent un rôle dans la résorption du LCR par le biais des villosités arachnoïdiennes et des granulations de Paccionni s'abouchant dans les sinus veineux. La pie mère interne est étroitement en contact avec le parenchyme cérébral. Elle accompagne les vaisseaux nourriciers formant les espace périvasculaire de Virchow-Robin.

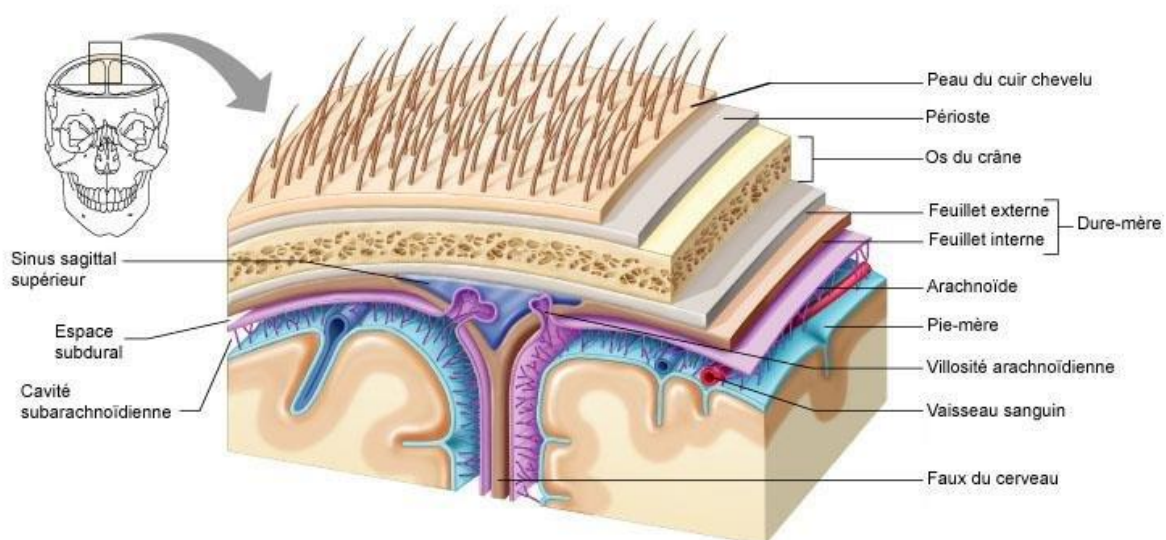


Figure 1 : Anatomie des méninges d'après Kekere et Alsayouri (3)

### II.3. Embryogénèse des méninges

L'origine embryologique des méninges est complexe, celle-ci est illustrée dans la figure 2. Après la fusion du tube neural entre 22 et 24 jours de gestation, une fine couche de cellules originaires de la crête neurale va migrer et l'entourer.

Une couche plus épaisse et plus lâche de cellules mésenchymateuses va également commencer à recouvrir le tube neural ainsi que la couche de cellules de la crête neurale vers les jours 24 à 28, puis entourer complètement la moelle épinière et le cerveau en développement entre les jours 33 à 41.

Ces deux couches vont devenir le meninx primitif qui sera à l'origine à la fois des méninges, des os du crâne et du scalp. La couche de cellules neurales sera à l'origine des méninges recouvrant la base du crâne et le cerveau antérieur tandis que la couche de cellules mésenchymateuse sera à l'origine des méninges recouvrant le reste du crâne et la moelle épinière comme illustré en figure 3.

Vers les jours 34 à 48 le meninx primitif va se scinder en deux couches, l'ectomeninx dense et compact et l'endomeninx plus lâche. Entre les deux apparaît une « couche durale limitante » au sein de laquelle se développe une population de cellules de type mésothélial. Ces cellules appelées « cap cells » sont probablement dérivées des parties externes de l'endoméninx et sont supposées être à l'origine de l'arachnoïde et des méningiomes. Elles se situent à proximité des principaux sinus des grandes veines cérébrales, autour de la crista galli, sur la plaque cribreuse, et au point de sortie des nerfs crâniens. Leur origine embryologique est complexe, à la fois épithéliale via la crête neurale et mésenchymateuse via le mésoderme (4).

La partie interne de l'endomeninx va se différencier en pie-mère vers les jours 45 à 55. La partie externe de l'endomeninx va devenir l'espace sous arachnoïdien primitif et contenir le liquide céphalo-rachidien.

A partir du jour 55, l'ectoméninx va contenir des canaux veineux qui formeront les sinus durs. Sa partie interne en continuité avec la « couche durale limitante » formera la dure-mère adulte, tandis que la partie externe contribuera à la formation du périoste de la table interne du crâne (5).

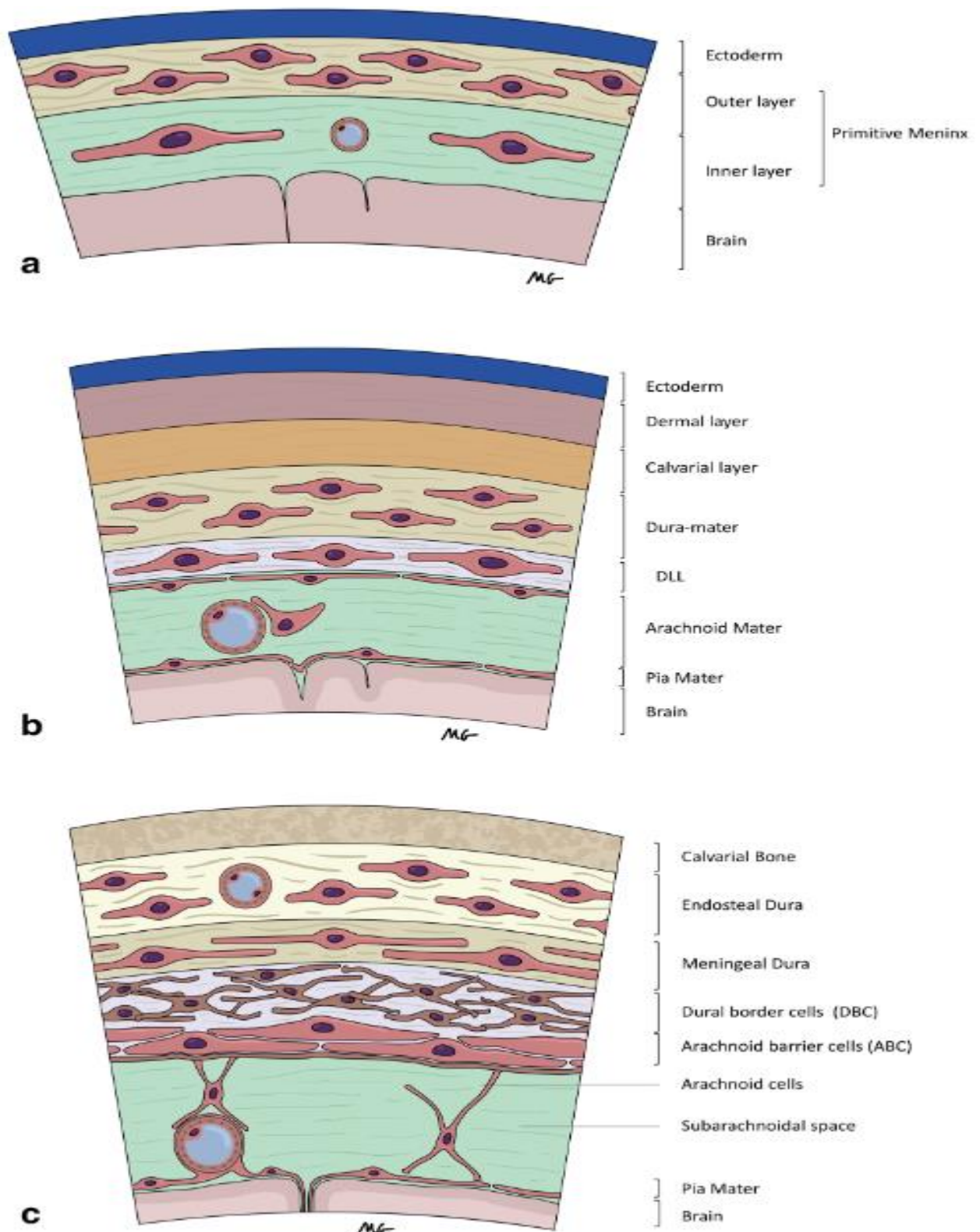


Figure 2 : Représentation schématique de l'anatomie des méninges du stade embryonnaire jusqu'à l'aspect mature d'après Boetto et al. (5)

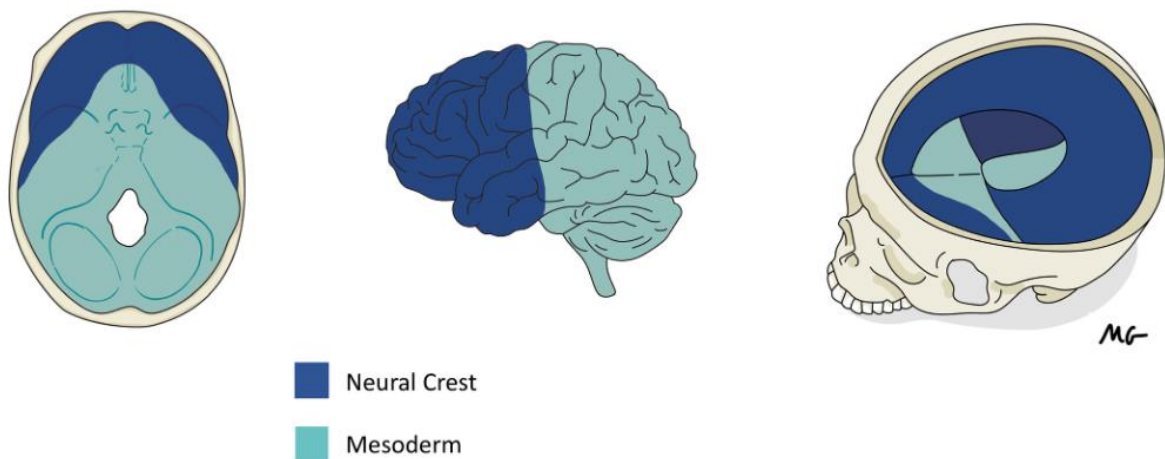


Figure 3 : Représentation schématique du lien entre localisation et origine embryonnaire des cellules méningées selon Boetto et al. (5)

## II.4. Histologie des méninges

### II.4.1. Histologie de la dure mère

Sa partie la plus externe est confondue avec le périoste des os du crâne tandis que sa partie interne correspond à une dense couche de tissu fibro-élastique. Celle-ci est visible sur la figure 4.

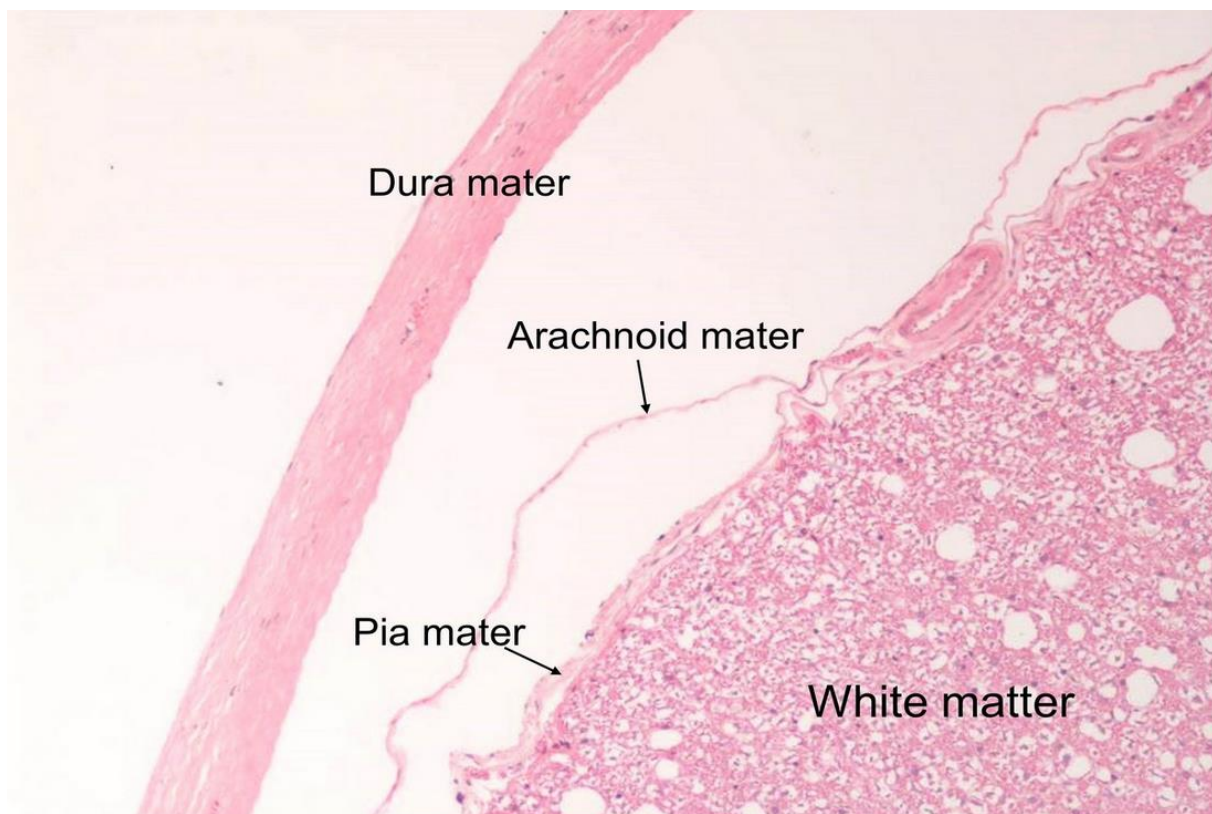


Figure 4 : Aspect microscopique des méninges d'après le département de pathologie 2 de l'université de Kansai (6)

#### II.4.2. Histologie de l'arachnoïde

L'arachnoïde est divisée en deux compartiments visibles sur la figure 5. Le compartiment le plus externe, l'arachnoïde pariétale, tapisse la partie interne de la dure mère. Les jonctions inter-cellulaire serrées qui la composent la rendent imperméable au LCR (7). Le second contingent prend la forme de feuillets et de prolongements filiformes qui mettent en relation l'arachnoïde pariétale et la pie-mère et occupent l'espace sous arachnoïdien, il s'agit des trabécules arachnoïdiennes. Ce sont ces mêmes trabécules qui comparées à une toile d'araignée ont donné le nom « arachnoïde ». Elles sont composées par un centre collagénique tapissé de cellules arachnoïdiennes, de disposition plus lâche que dans l'arachnoïde pariétale (7).

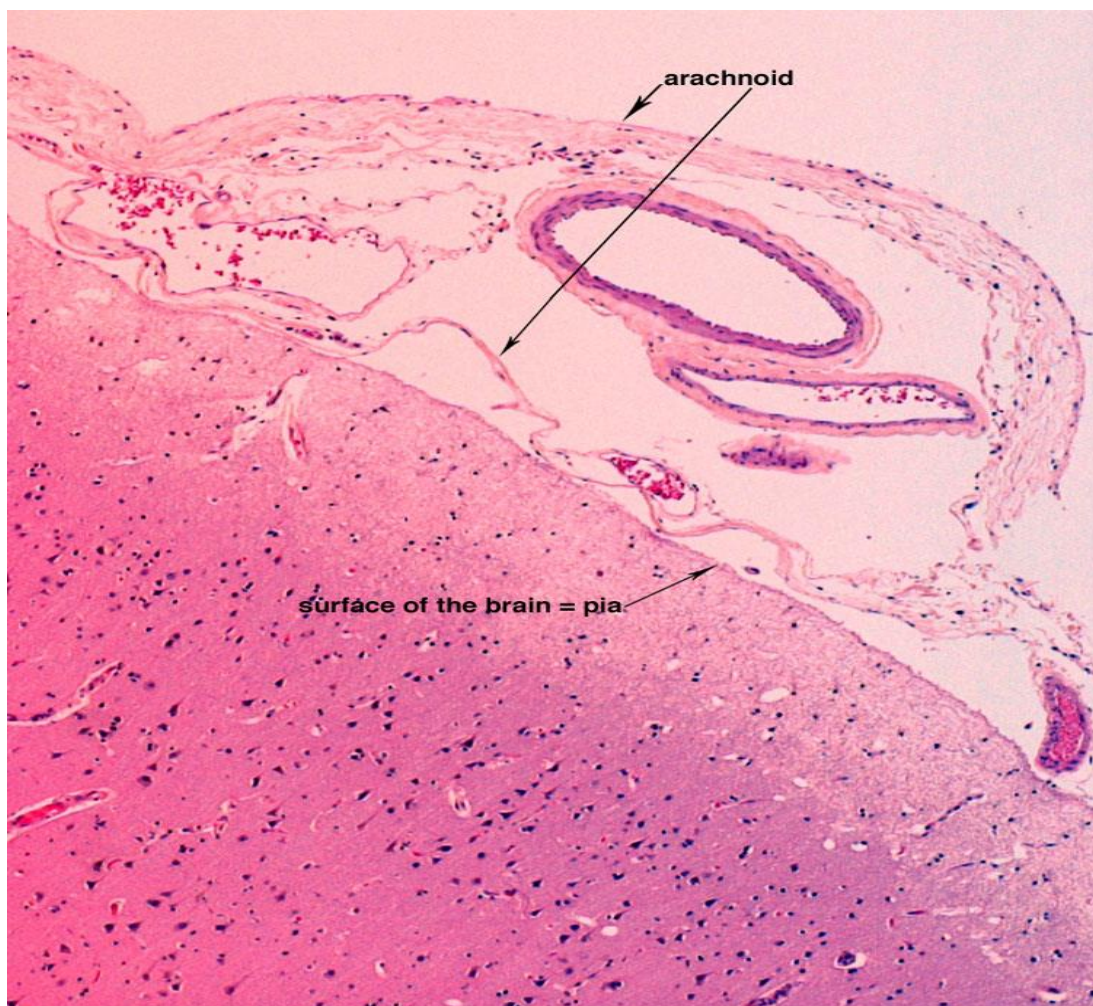


Figure 5 : Aspect microscopique des leptoméniges d'après l'université Stony Brook de New York (8).

Les corpuscules de Paccionni ou villosités arachnoïdiennes sont des structures spécialisées formées par des cellules arachnoïdiennes illustrés par la figure 6. Elles correspondent à des protrusions d'arachnoïde dans la lumière des sinus veineux où elles s'expandent pour former une structure polypoïde. L'axe du polype est composé d'un centre collagénique tapissé par des cellules arachnoïdiennes. La tête est coiffée par un cluster de cellules arachnoïdiennes similaires au revêtement arachnoïdien pariétal en contact direct avec l'endothélium. On trouve à ce niveau des canalicules permettant d'évacuer le LCR dans la paroi veineuse.

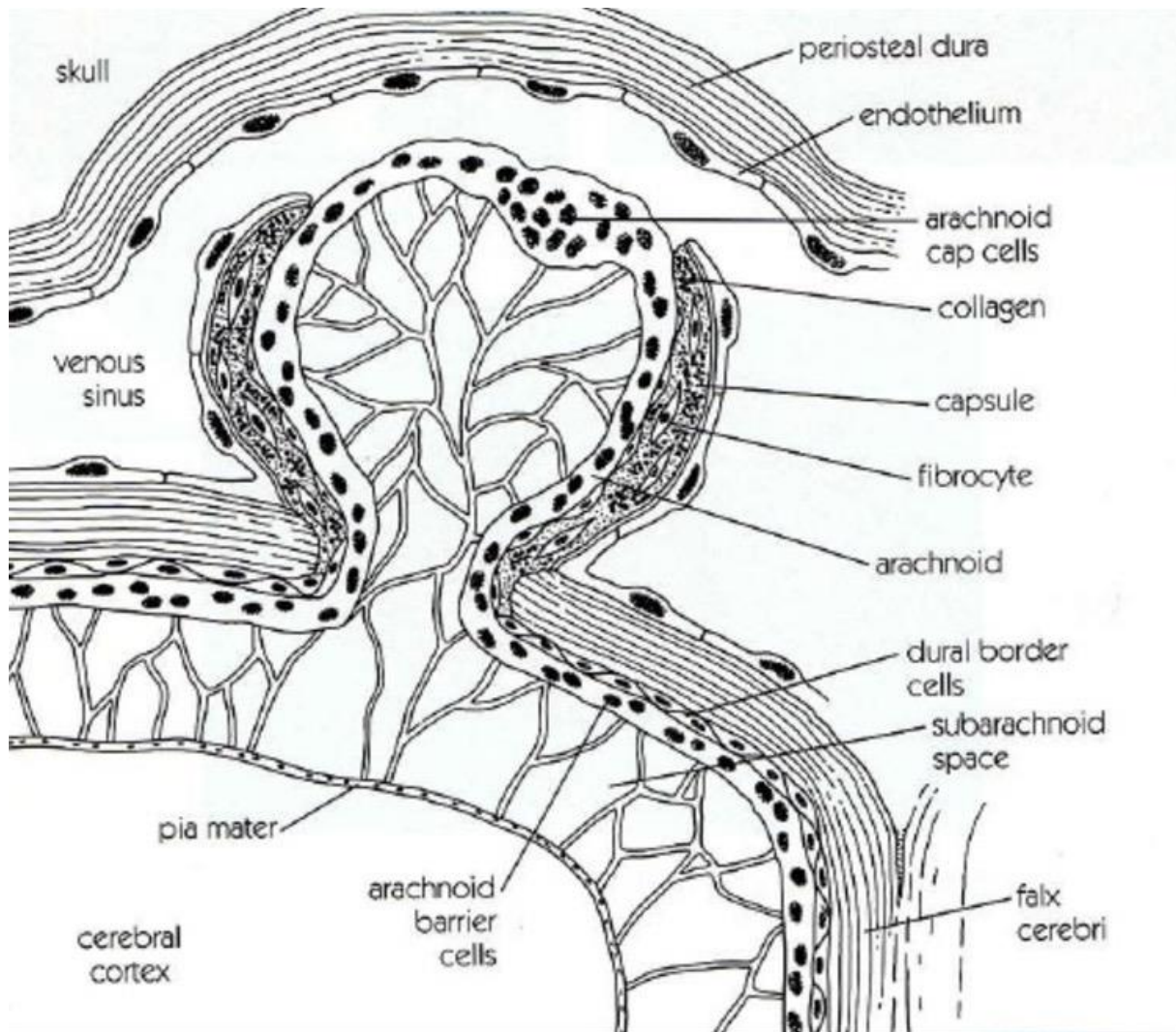


Figure 6 : Représentation schématique d'une villosité arachnoïdienne d'après le site web operative neurosurgery.com (9)

#### II.4.3. Histologie de la pie-mère

Elle se limite à une fine couche de fibroblastes séparant la substance grise du cortex cérébral de l'espace sous arachnoïdien. Cette couche est visible sur les figures 4 et 5.

#### II.5. Origine cellulaire des méningiomes

Les méningiomes sont présumés se développer à partir des cap cells arachnoïdiennes (figure 7). Ces dernières sont des cellules fortement spécialisées et impliquées dans la résorption du LCR (10). Morphologiquement ces cellules sont polygonales, interdigitées et présentent un noyau ovalaire à la chromatine déjetée en périphérie (11).

Des auteurs tels que Yamashima et al. ou Albayrak et al. ont décrits plusieurs similitudes morphologiques en microscopie électronique entre caps cells et cellules de méningiomes concernant les molécules d'adhérence cellulaire et la composition de la matrice extra cellulaire (12)(13). Ces caractéristiques sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Aspects histologiques en microscopie optique et électronique des cellules arachnoïdiennes non néoplasique et tumorales d'après Albayrak et al. (8)

|                                              | Cap cells                                          | Méningiomes                                                  |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Présence de psammomes                        | Oui                                                | Oui                                                          |
| Cellules arachnoïdiennes polygonales         | Nombreuses jonctions complexes et interdigitations | Jonctions complexes et interdigitations moins nombreuses     |
| Composition en phospholipides                | Corps multi lamellaires de Phosphatidyl-choline    | Anneaux de Phosphatidyl-serine                               |
| Expression de l'E-cadhérine                  | Au niveau des jonctions intermédiaires             | Variable selon le sous-type, sur tout le pourtour cellulaire |
| Localisation de la Prostaglandine 2 synthase | Au niveau du réticulum endoplasmique granuleux     | A déterminer, marqueur potentiel ?                           |

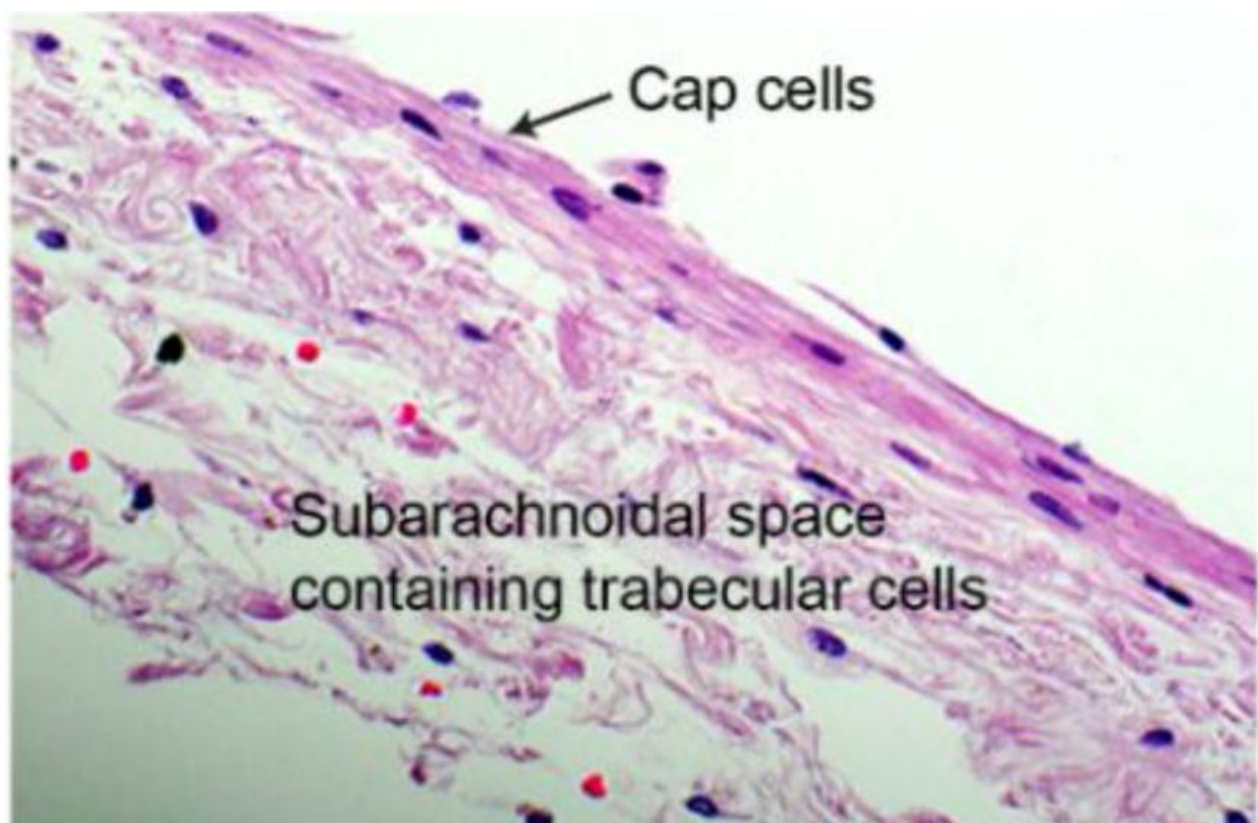


Figure 7 : Aspect histologique des caps cells d'après El-Gewely et al. (14)

Certaines particularités des méningiomes telles que l'expression de cytokératines dans les méningiomes de haut grade (15) ou les localisations préférentielles de certains sous-types histologiques de méningiomes (5) pourraient être expliquées par la double origine embryologique des caps cells.

Pour certains auteurs, les autres types de cellules présentes physiologiquement dans les villosités arachnoïdiennes telles que les fibroblastes et les cellules endothéliales donneraient naissance à certains sous-types histologiques particuliers (ici fibroblastique et angiomateux). Pour d'autres auteurs les différents sous-types de méningiomes dériveraient tous d'une cellule tumorale précurseur totipotente et capable de s'auto-renouveler (16).

## **II.6. Épidémiologie des méningiomes**

Les méningiomes sont les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes aux Etats-Unis et correspondent à 36% des tumeurs intracrâniennes primitives (17) et à 30% des tumeurs du système nerveux central (18). La médiane d'âge est de 65 ans, le risque augmentant avec l'âge. Les femmes sont statistiquement plus atteintes que les hommes : 10,5 cas / 100000 femmes contre 4,8 cas pour 100000 hommes. Cette différence d'incidence est plus marquée avant la ménopause (19).

Les méningiomes se développent majoritairement en situation intracrânienne. Ils peuvent plus rarement se développer en situation extra-crânienne. La première localisation intracrânienne en termes de fréquence se situe au niveau de la convexité du crâne, suivie par les localisations para-sagittales et tentorielles (20). Un résumé de ces différentes localisations intracrâniennes est offert par la figure 8. Au niveau de la base du crâne la principale localisation est l'angle ponto-cérébelleux (20).

Il existe de rares localisation extra-crâniennes. Ces méningiomes spinaux correspondent à 1,2% de la totalité des méningiomes et intéressent en particulier la région thoracique (21). Les localisations spinales seraient plus affectées par des méningiomes atypiques et anaplasiques (22).

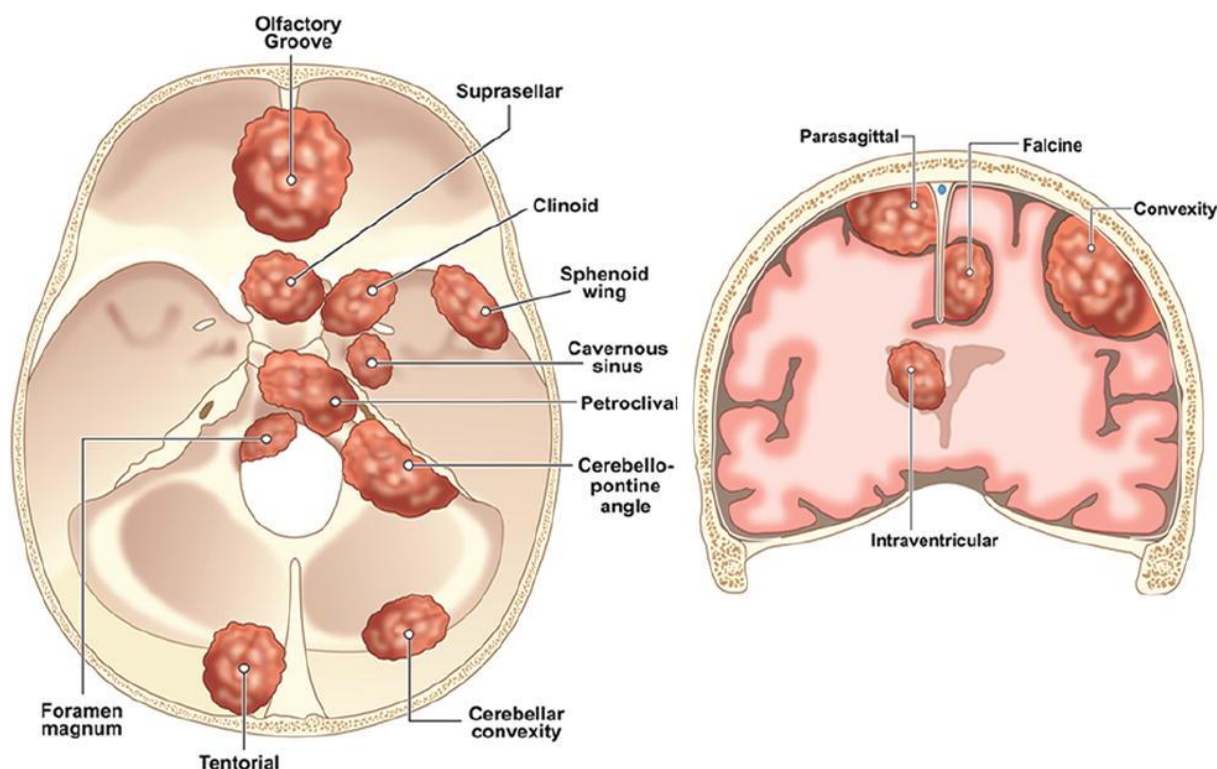


Figure 8 : Localisation des méningiomes intracrâniens d'après Nanda et al.(23)

## II.7. Etiologies des méningiomes

Elles semblent être multiples. Le seul facteur environnemental réellement établi est l'antécédent d'irradiation céphalique (24).

Une association avec les hormones progestatives et oestroprogestatives est supposée bien que controversée et appuyée par la prédominance des cas chez les femmes (25). De plus, une association statistique entre maladie oestrogéno-dépendantes telles que l'endométriose ou les carcinomes mammaires et la présence de méningiomes a été démontrée (26). Cependant, Khorkonen et al. ne mettent pas en évidence de différence significative entre expression des récepteurs hormonaux chez les patients hommes et femmes (27). Dans une méta analyse Cowpli-Bony et al. n'ont pas retrouvé de lien avec un âge précoce des ménarches, le nombre d'enfants, l'allaitement maternel et l'usage d'une contraception hormonale mais démontrent une association significative avec l'utilisation d'un traitement substitutif de la ménopause (28). Paradoxalement Cea-Soriano et al. reportent un lien entre la consommation d'analogues des androgènes chez les hommes et le risque de développement d'un méningiome (29).

D'autres étiologies sont également évoquées telles qu'une haute valeur de l'indice de masse corporel, le tabagisme (30) ou les téléphones portables (31) sans qu'un lien significatif ne soit encore mis en évidence. Des facteurs génétiques sont également impliqués, en témoignent les associations entre méningiomatoses et mutations du gène *NF2* (32) au cours des neurofibromatoses de type 2.

## **II.8. Présentation clinique et neuroradiologique des méningiomes**

### **II.8.1. Symptomatologie clinique**

Elle dépend de la localisation de la tumeur, céphalique ou rachidienne, et de sa taille (33). Les douleurs à type de céphalées peuvent être isolées ou intégrées dans un syndrome d'hypertension intra crânienne. Des déficits sensitivomoteurs focaux d'évolution lente et d'évolution progressive « en tache d'huile » compliquent les méningiomes comprimant le parenchyme cérébral. Des atteintes spécifiques des nerfs crâniens et des crises comitiales sont également rencontrées.

En cas de localisation médullaire on peut assister à des syndromes de compression médullaire avec la triade syndrome rachidien, syndrome lésionnel et syndrome sous lésionnel.

Enfin, une découverte fortuite est possible en cas de tumeur asymptomatique (20).

### **II.8.2. Aspects radiologiques**

L'aspect typique au scanner est celui d'une tumeur très bien circonscrite, parfois polylobée, prenant le contraste de façon massive et homogène. On met parfois en évidence une hyperostose évocatrice en regard de la tumeur. Il existe une base d'implantation durale et classiquement, un épaississement dural caractéristique en continuité avec le méningiome (« signe de la queue de comète ») est retrouvé et illustré par la figure 9. A l'imagerie par résonnance magnétique (IRM), les méningiomes présentent classiquement une isointensité T1 fortement réhaussé de manière homogène par le gadolinium et une isointensité T2. Des variations d'intensité à l'IRM sont décrites en fonction des sous types histologiques.

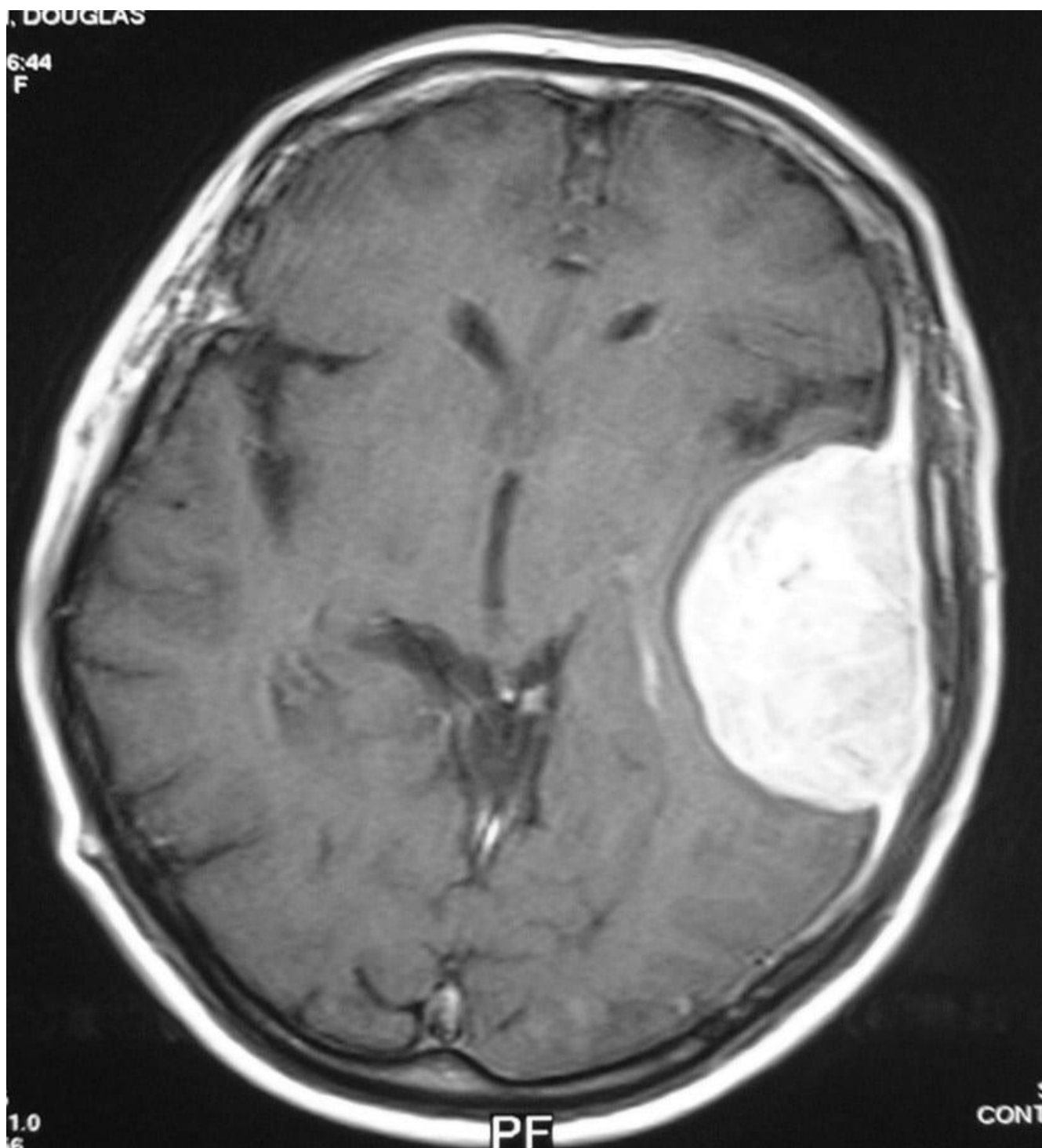


Figure 9 : Aspects radiologique d'un méningiome d'après le dr Thymoty Steel (33)

Coupe de scanner non injecté mettant en évidence une volumineuse tumeur de la convexité gauche, spontanément et fortement hyperdense. Présence d'un épaississement dural « en queue de comète » péri tumoral.

## II.9. Comportement tumoral

Les méningiomes sont considérés comme des tumeurs majoritairement bénignes, elles sont cependant capables d'envahir les structures adjacentes. Un des principaux problèmes concernant la prise en charge des méningiomes est leur capacité à récidiver qui est dépendante de la qualité de l'exérèse chirurgicale et du grade tumoral. Les métastases extra-crâniennes sont extrêmement rares. Elles correspondraient à 1 méningiome / 1000, en particulier des méningiomes de grade III (17). Un autre risque est celui de la dissémination cranio-spinale intéressant en priorité les méningiomes intra-ventriculaires (34).

## II.10. Anatomie pathologique des méningiomes

### II.10.1. Macroscopie

Macroscopiquement, la tumeur apparaît bosselée, charnue, dense, blanchâtre ou grisâtre comme illustré en figure 10. L'exérèse emporte parfois un lambeau de dure mère. On peut également noter des calcifications. La recherche de remaniements nécrotiques est importante pour guider les prélèvements du pathologiste.



Figure 10 : Aspect macroscopique d'un méningiome selon l'article radiopedia.com du Dr Ramnani (35)  
Lambeau de dure mère avec tumeur convexe charnue de couleur beige homogène.

La recherche de tissu à la surface de la tumeur pouvant correspondre à du parenchyme cérébral doit systématiquement être réalisée car l'envahissement du parenchyme cérébral est un critère histologique de malignité.

## II.10.2. Caractérisation histopathologique

Les méningiomes sont des tumeurs classées en plusieurs sous-types histologiques et selon trois grades de malignité croissants d'après l'OMS. Plus le grade est important, plus la tumeur est agressive et le taux de récurrence est élevé.

### II.10.2.1. Sous-types histologiques

Quinze sous-types histologiques sont actuellement décrits d'après l'OMS 2016. Le **sous-type méningothélial** représente le sous-type le plus classique (figure 11). L'architecture est fasciculée ou lobulée. Les cellules ont classiquement des limites cytoplasmiques imprécises donnant à la prolifération un aspect syncytial. Les faisceaux cellulaires ont tendance à s'organiser sous la forme d'enroulements cellulaires appelés les « whorls ».

Les noyaux sont ronds ou ovoïdes monotones, les nucléoles discrets et les pseudo-inclusions nucléaires fréquentes. Des calcosphérites, c'est-à-dire des calcifications concentriques et des vaisseaux épais à paroi hyalinisés sont classiquement décrits.

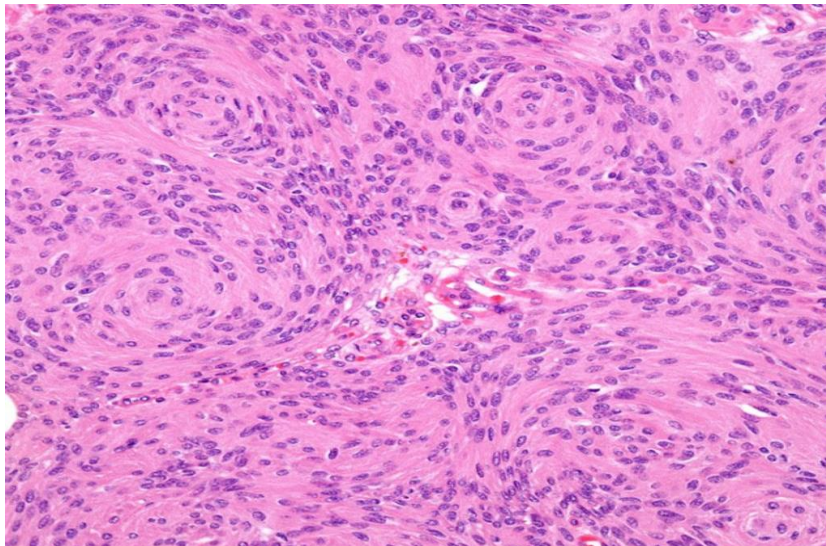


Figure 11 : Aspect microscopique d'un méningiome méningothélial d'après le site webpathology.com (36).

Méningiome méningothélial observé au grossissement x200. Tumeur d'architecture lobulée composée de cellules aux limites cytoplasmiques imprécises, avec noyaux ronds, réguliers et monotones.

Les autres sous-types sont également décrits :

-Les **méningiomes fibroblastiques** présentent également une architecture fasciculée mais très peu de whorls et de psammomes. Ils sont constitués par des faisceaux de cellules fusiformes entremêlés dans une importante matrice collagénique (figure 12). Ils peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel avec d'autres types de tumeurs comme les hémangiopericytomes et les tumeurs fibreuses solitaires.

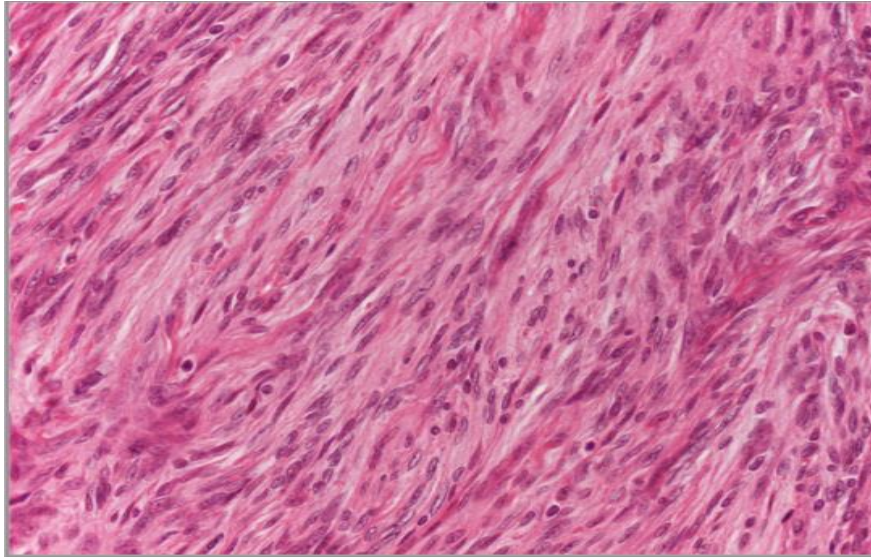


Figure 12 : Aspect microscopique d'un méningiome fibroblastique d'après Labrousse et Pommeypuy (37).

Méningiome fibroblastique observé au grossissement x200. Tumeur d'architecture fasciculée composée de de cellules fusiformes avec noyaux réguliers

-Les **méningiomes transitionnels** présentent à la fois des secteurs d'architecture méningothéliale et fibromateuse. Ces secteurs apparaissent entremêlés avec parfois des aspects de transition. Le contingent méningothélial est représenté par les nombreux whorls et les psammomes (figure 13).

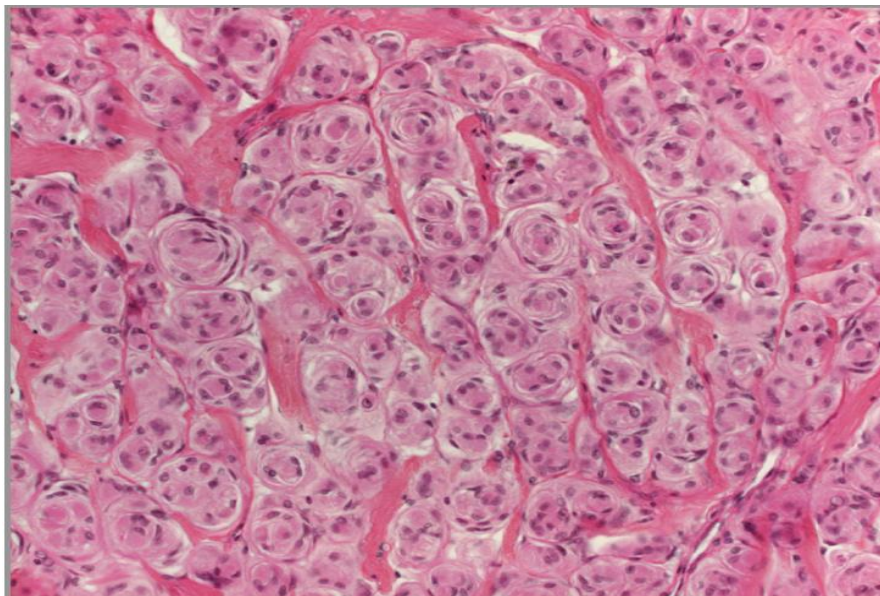


Figure 13 : Aspect microscopique d'un méningiome transitionnel d'après Labrousse et Pommeypuy (37). Méningiome transitionnel observé au grossissement x200. Présence de nombreux enroulements cellulaires dit « whorls » caractéristiques des secteurs d'architecture méningothéliale.

-Les **variants psammomateux** sont surtout de localisation thoracique et sont riches en calcifications souvent confluentes (figure 14). Les cellules tumorales sont parfois discrètes en comparaison.

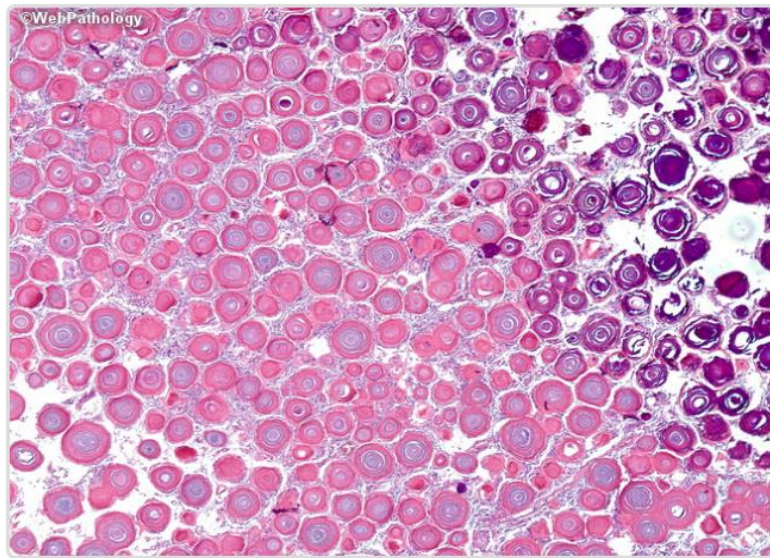


Figure 14 : Aspect microscopique d'un méningiome transitionnel d'après webpathology.com (36)  
Méningiome psammomateux observé au grossissement x100. Présence de nombreux psammomes correspondant à des calcifications concentriques. Les cellules tumorales situées entre ces psammomes sont rares.

-Les **sous-types angiomateux** sont riches en vaisseaux et peuvent poser des problèmes diagnostiques avec les malformations et tumeurs vasculaires. Les vaisseaux sont de petite ou moyenne taille, leur paroi est fine ou épaisse, plus ou moins hyalinisée (figure 15). Les cellules tumorales peuvent être très éparpillées et présenter des atypies cytonucléaires régénératives parfois marquées.

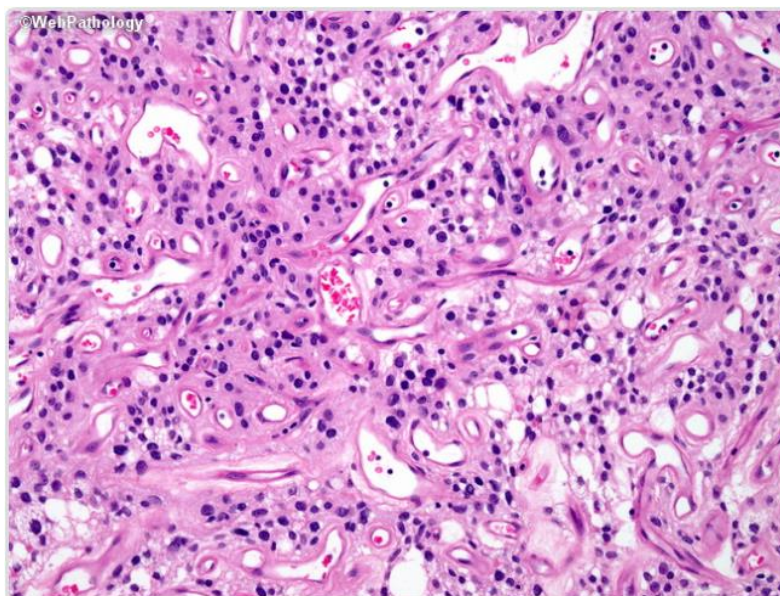


Figure 15 : Aspect microscopique d'un méningiome angiomateux d'après webpathology.com (36).

Méningiome angiomateux observé au grossissement x200. Présence de nombreux vaisseaux de taille différentes au sein d'une prolifération d'allure méningothéliale de cellules tumorales organisées en lobules syncytiaux.

-Les **sous-types microkystiques** présentent un aspect en toile d'araignée du fait de cellules tumorales allongées centrées des cavités kystiques. Les kystes peuvent être de taille plus ou moins élevée (figure 16). Des atypies régénératives peuvent également être mises en évidence.

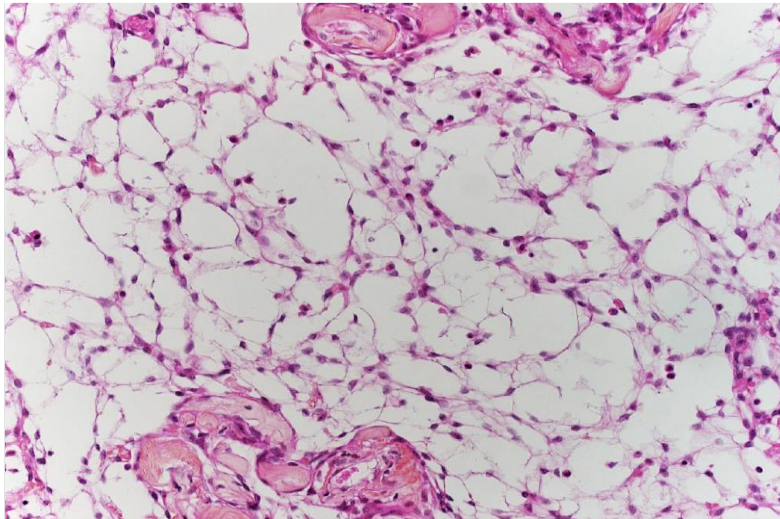


Figure 16 : Aspect microscopique d'un méningiome micro-kystique d'après Labrousse et Pommepuy (37).

Méningiome microkystique observé au grossissement x200. Tumeur peu cellulaire comprenant de nombreux réseaux de microkystes remplis d'une substance œdémateuse. Présence de vaisseaux à paroi hyalinisée caractéristiques des méningiomes quel que soit leur sous-type histologique.

-Les **méningiomes sécrétoires** présentent une différenciation épithéliale focale avec sécrétions colorées par le PAS et une expression focale des cytokératines. Ces sécrétions et les cellules tumorales qui les bordent expriment des antigènes épithéliaux comme l'EMA et les cytokératines.

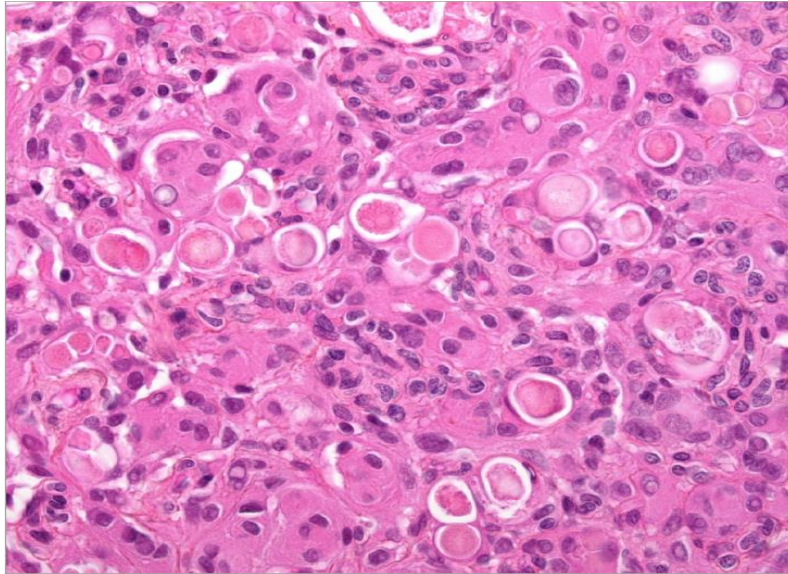


Figure 17 : Aspect microscopique d'un méningiome sécrétoire d'après Labrousse et Pommepuy (37).

Méningiome sécrétoire observé au grossissement x400. Présence de cavités pseudo-glandulaire avec produit de sécrétion pouvant être coloré par le P.A.S.

-Les **méningiomes riches lymphocytes/plasmocytes** ressemblent à des méningiomes méningothéliaux présentant un infiltrat inflammatoire lymphocytaire et/ou plasmocytaire marqué (figure 18).

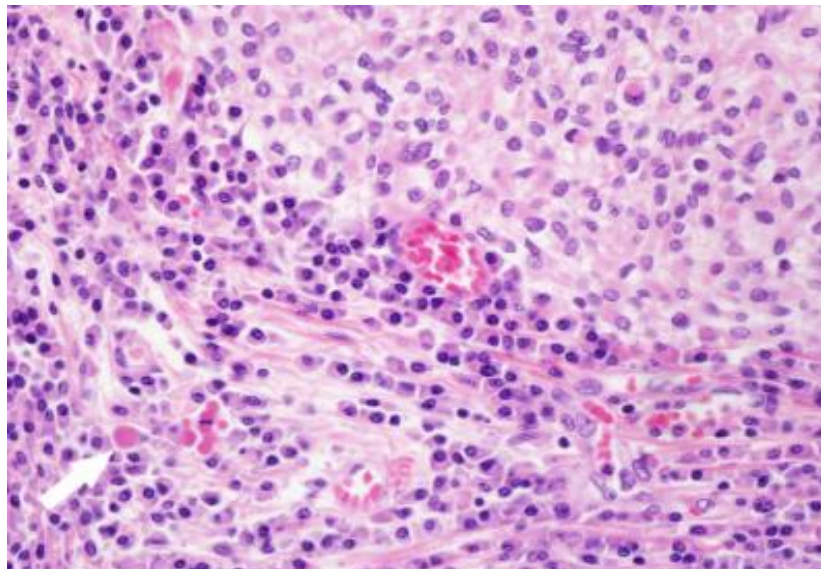


Figure 18 : Aspect microscopique d'un méningiome riche lymphocytes/plasmocytes d'après Lee et al (38).

Méningiome riche en lymphocytes/plasmocytes au grossissement x200. Tumeur d'architecture méningothéliale accompagnée par une importante réaction inflammatoire à plasmocytes.

-Les **méningiomes chordoïdes** présentent des cordons ou des travées de cellules tumorales vacuolisées au sein d'une abondante matrice myxoïde (figure 19). Ces secteurs chordoïdes

sont souvent entremêlés avec des aspects plus conventionnels de méningiomes. Il s'agit souvent de larges lésions supratentorielles.

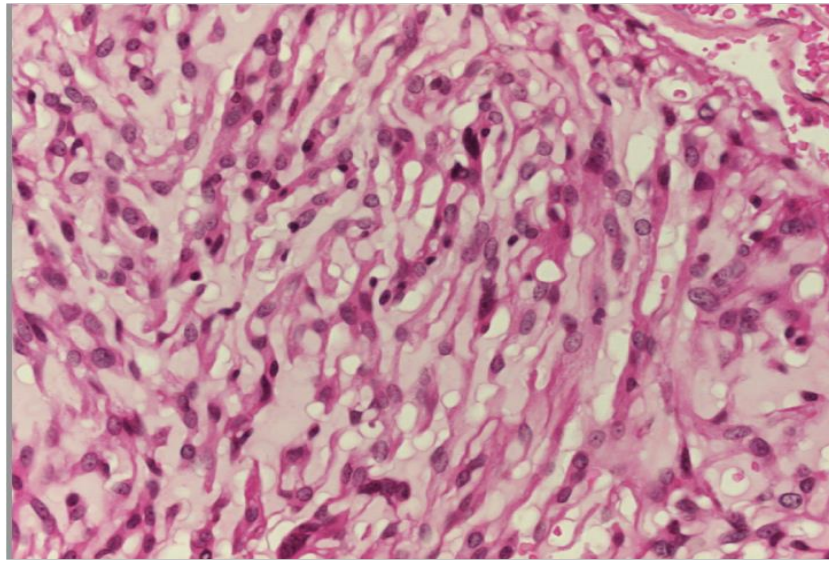


Figure 19 : Aspect microscopique d'un méningiome d'après Labrousse et Pommepuy (37).

Méningiome chordoïde observé au grossissement x200. Cordons de cellules tumorales vacuolisées séparés par une abondante substance myxoïde.

-Les **méningiomes à cellules claires** sont constitués par des plages de cellules rondes ou polygonales clarifiées et riches en glycogène et colorées par le P.A.S. Les zones périvasculaires sont souvent acellulaires et siège d'un collagène hyalinisé (figure 20). Ils intéressent principalement l'angle ponto-cérébelleux et la queue de cheval.

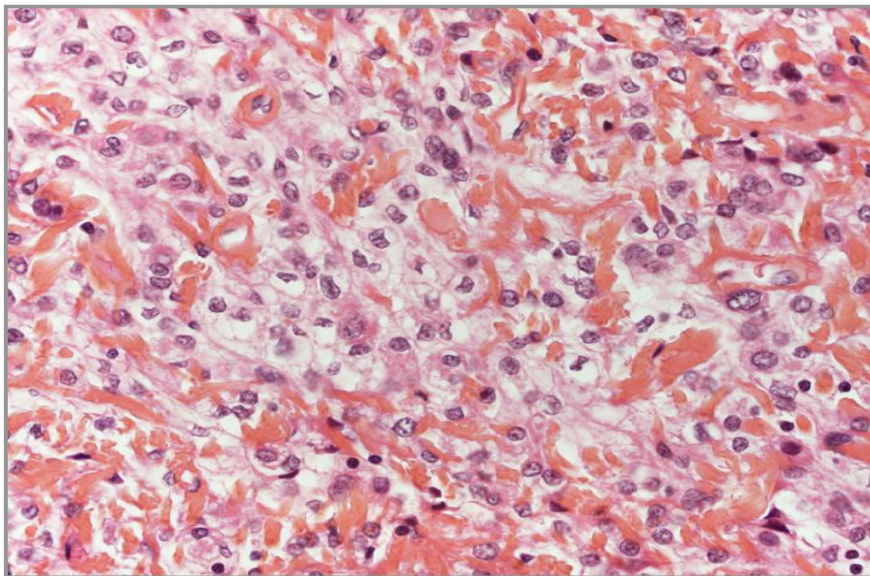


Figure 20 : Aspect microscopique d'un méningiome à cellules claires d'après Labrousse et Pommepuy (37).

Méningiome à cellules claires observé au grossissement x200. Nappes de cellules au cytoplasmes clarifié séparées par des travées de collagène hyalinisé.

-Les **méningiomes papillaires** présentent une disposition périvasculaire pseudo-papillaire des cellules tumorales. L'aspect pseudo-papillaire résulte d'une perte de cohésion des cellules tumorales en s'éloignant des axes vasculaires (figure 21). Ces tumeurs de haut grade sont souvent retrouvées chez l'enfant.

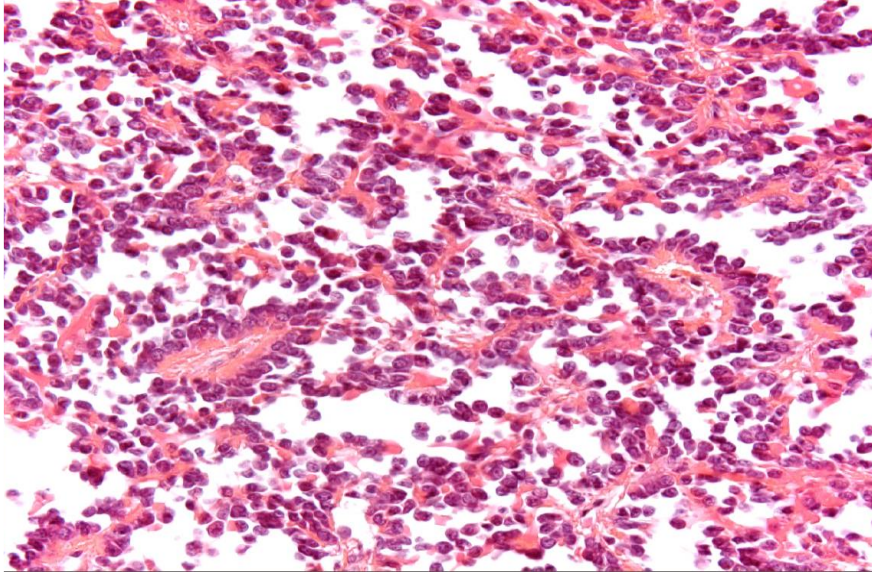


Figure 21 : Aspect microscopique d'un méningiome papillaire d'après Labrousse et Pommepuy (37).

Méningiome papillaire au grossissement x200. Disposition pseudo-papillaire des cellules tumorales organisées autour d'un axe conjonctivo-vasculaire. Aspect peu cohésif de la prolifération avec détachement des cellules tumorales de leurs axe.

-Les **méningiomes rhabdoïdes** sont constitués en majorité par des cellules éosinophiles au noyau déjeté en périphérie, fortement nucléolé (figure 22). On note parfois dans ces cellules des inclusions paranucléaires globulaires ou fibrillaires. Ce variant pose des problèmes de diagnostic différentiels avec les autres tumeurs à cellules rhabdoïdes pouvant intéresser le système nerveux central.

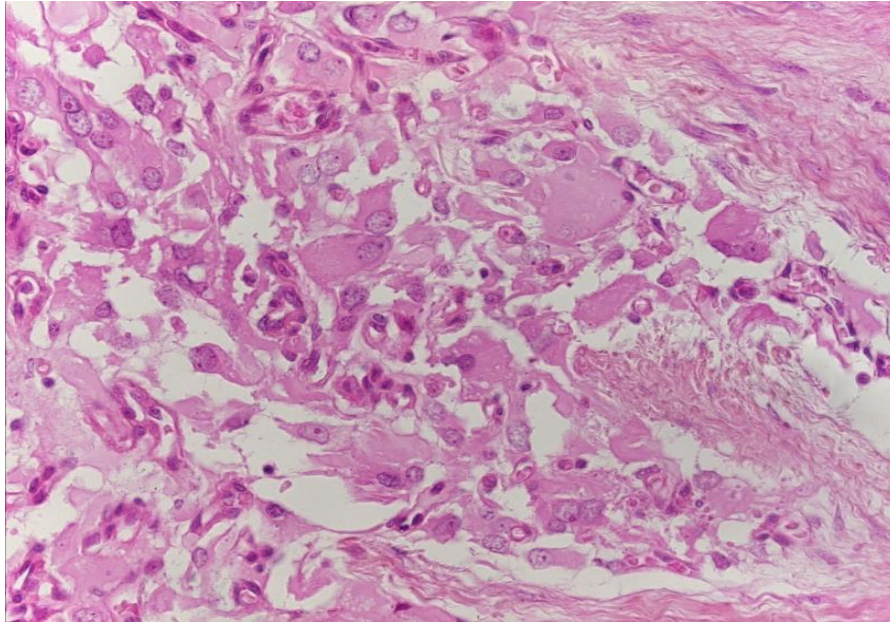


Figure 22 : Aspect microscopique d'un méningiome rhabdoïde d'après Labrousse et Pommepuy (37).

Méningiome rhabdoïde observé au grossissement x400. Tumeur dont les cellules tumorales présentent une morphologie rhabdoïde définie par la présence d'un abondant cytoplasme éosinophile et d'un noyau rond excentré au nucléole proéminent.

-Les **méningiomes atypiques** présentent une infiltration du parenchyme cérébral (figure 23) et/ou au minimum trois critères d'agressivité (tableau 2 et figure 24) parmi les suivants indépendamment du sous type histologique :

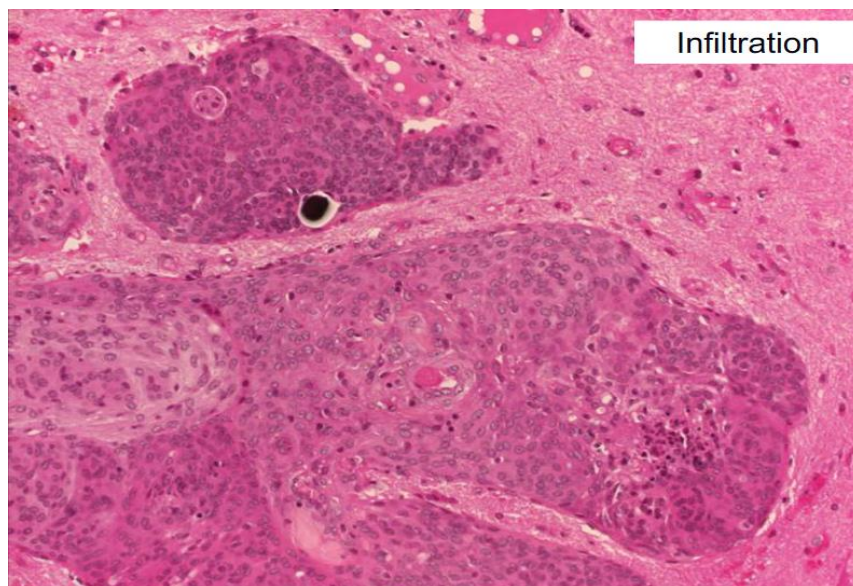


Figure 23 : Infiltration cérébrale par un méningiome atypique d'après Labrousse et Pommepuy (37)

Méningiome atypique observé au grossissement x200. L'infiltration du parenchyme cérébral est ici illustrée par la projection en doigt de gant de la tumeur au sein du tissu glial sans interposition de pie-mère. On note également un foyer nécrotique au sein du méningiome

Tableau 2 : Critères d'agressivité selon l'OMS (17)

| Critères d'agressivité selon l'OMS 2016 |
|-----------------------------------------|
| Cellularité augmentée                   |
| Secteurs de petites cellules            |
| Nucléole proéminent                     |
| Perte de l'architecture                 |
| Nécrose spontanée                       |

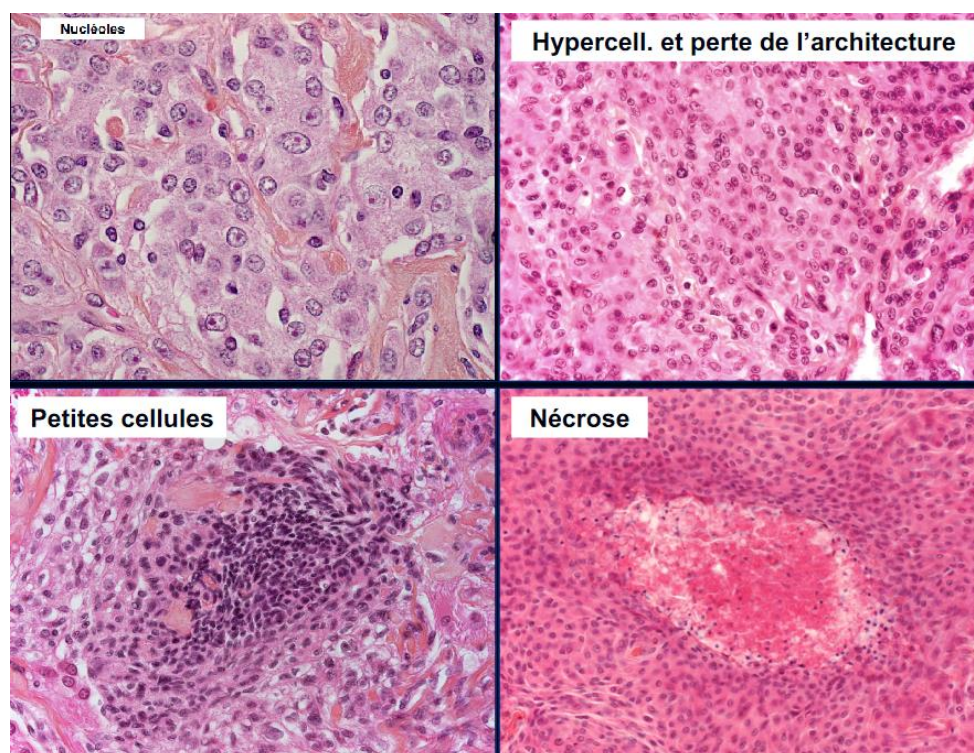


Figure 24 : Illustration des critères d'agressivité selon l'OMS2017 d'après Labrousse et Pommepeuy (37)

-Les méningiomes anaplasiques présentent une cytologie manifestement maligne (similaire à un carcinome, mélanome ou sarcome de haut grade) indépendamment du sous type histologique (figure 25). Ils peuvent également présenter des plages de nécrose étendues, un index mitotique  $\geq 20$  mitoses /  $1,6\text{mm}^2$  et un index KI67  $> 20\%$ .

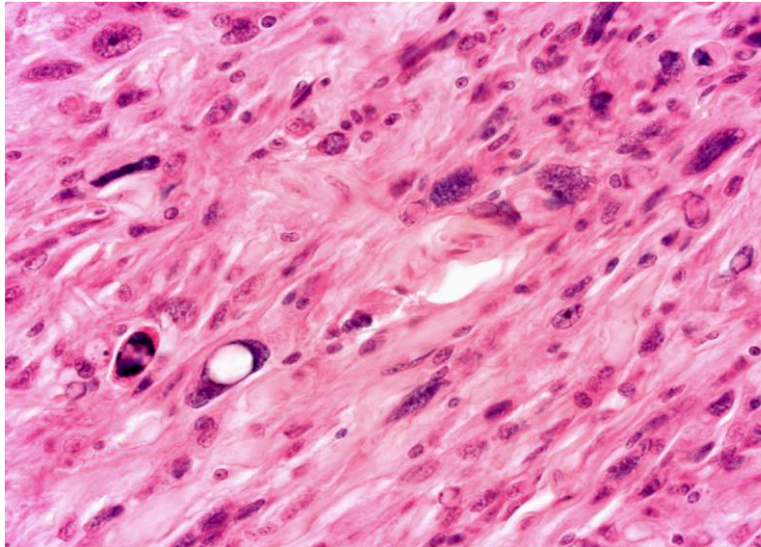


Figure 25 : Aspect microscopique d'un méningiome anaplasique d'après Labrousse Pommeupuy (37). Méningiome anaplasique observé au grossissement x400. Atypies cytonucléaires importantes dites « monstrueuses » témoignant de l'agressivité de ce méningiome.

#### II.10.2.2. Evaluation du grade de malignité histopathologique

Le grade de malignité histopathologique proposé par l'OMS permet de classer les méningiomes en trois grades d'agressivité croissante. Plus le grade est élevé, plus la tumeur est agressive avec un potentiel de récurrence augmenté. Le grade dépend d'une part du sous-type histologique, mais aussi de différents critères histopathologiques établis par l'OMS 2016.

##### II.10.2.2.1. En fonction du sous type histologique :

Du fait d'un comportement plus péjoratif que d'autres, certains sous-types correspondent en tant que tel à un grade de malignité donné (tableau 3).

Tableau 3 : Grade tumoral en fonction du sous type histologique selon l'OMS 2016 (17)

| Grade tumoral selon l'OMS | Sous type histologique                                                                                                                                              |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I                         | Méningothélial<br>Fibroblastique<br>Transitionnel<br>Psammomateux<br>Angiomateux<br>Microkystique<br>Sécrétoire<br>Riche en lymphocytes/plasmocytes<br>Métablasique |
| II                        | Chordoïde<br>Cellules claires<br>Atypique                                                                                                                           |
| III                       | Papillaire<br>Rhabdoïde<br>Anaplasique                                                                                                                              |

#### II.10.2.2.2. En fonction de l'index mitotique

Il correspond au nombre de mitoses pour 10 champs au fort grossissement correspondants à une surface totale de 1,6mm<sup>2</sup>. Certaines valeurs seuils correspondent à un grade tumoral donné (tableau 4) :

Tableau 4 : Grade tumoral en fonction de l'index mitotique par 1,6mm<sup>2</sup>. mm<sup>2</sup> selon l'OMS (17)

| Grade tumoral selon L'OMS | Nombre de mitoses / 1,6mm <sup>2</sup> |
|---------------------------|----------------------------------------|
| I                         | < 4 mitoses                            |
| II                        | ≥ 4 mitoses et < 20                    |
| III                       | ≥ 20 mitoses                           |

#### II.10.2.2.3. En fonction de critères supplémentaires

D'autres critères permettent de classer un méningiome en grade II de malignité car associés à un plus grande malignité. Il s'agit :

- De la présence d'une infiltration du parenchyme cérébral
- De la présence de trois ou plus critères mineurs de malignité permettant le diagnostic du sous-type atypique (Tableau 2 et figures 24 et 26) :

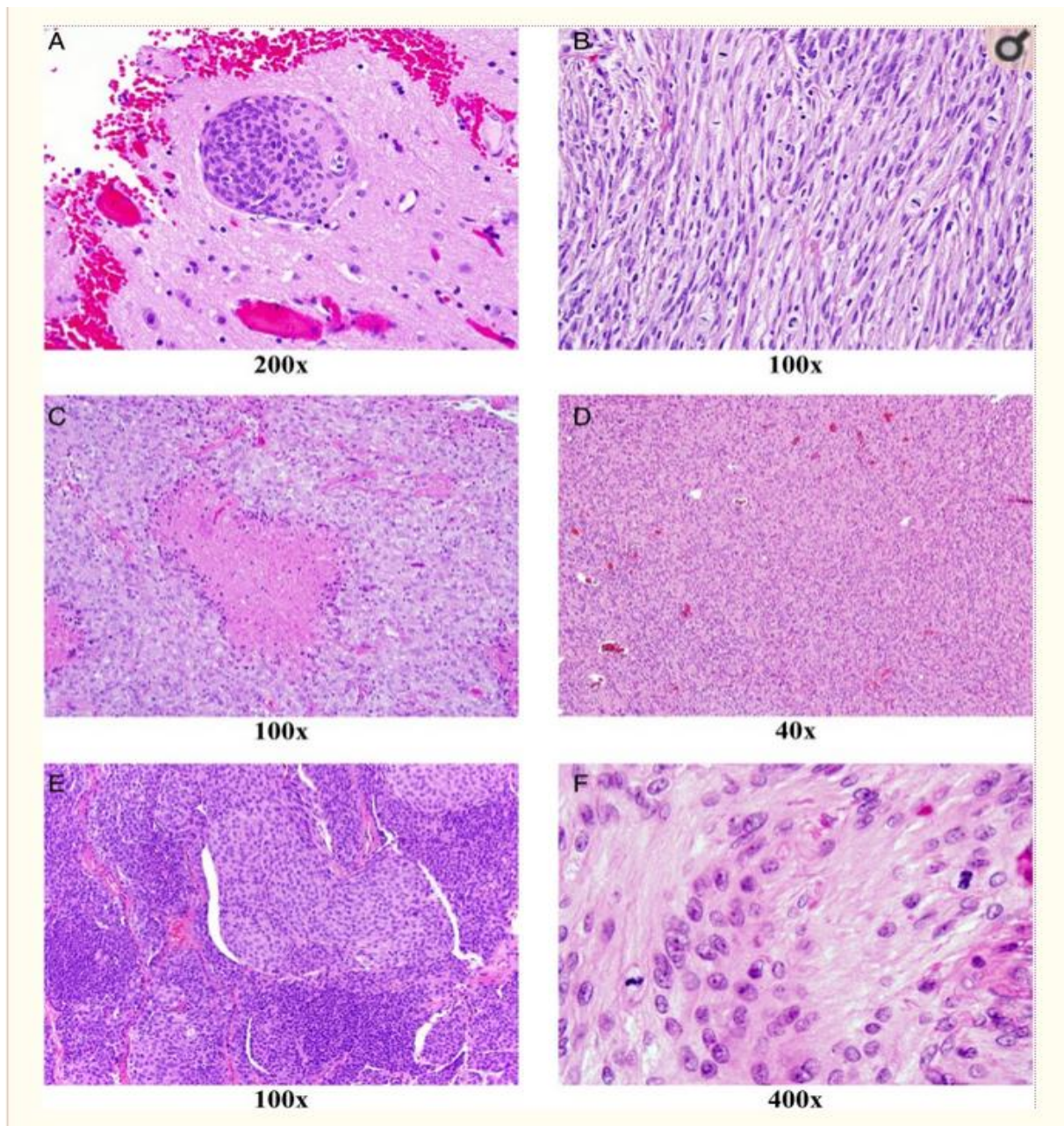


Figure 26 : Eléments histologiques de grading des méningiomes d'après Rogers et al. (39)  
 A : invasion du parenchyme cérébral. B : nombre de mitoses  $\geq 20/10$  pour  $1,6 \text{ mm}^2$ . C : nécrose tumorale.  
 D : perte de l'architecture. E : hypercellularité et foyers de petites cellules. F : nombre de mitoses  $\geq 4/10$  pour  $1,6 \text{ mm}^2$ .

#### II.10.2.2.4. En fonction de l'index de prolifération KI67

Il correspond au pourcentage de cellules tumorales entrées en cycle, c'est à dire actives du point de vue de la division cellulaire. Il est mesuré en comptant le nombre de noyaux marqués par l'anticorps anti-KI67 (technique d'immunohistochimie sur au minimum 1000 noyaux dans les zones les plus actives, c'est à dire les « hotspots tumoraux »).

Actuellement, le Ki67 n'est pas reconnu comme un critère à part entière dans l'OMS 2016. Néanmoins, des études ont démontré qu'un index compris entre 4 et 20% aurait un pronostic similaire à un méningiome atypique (40), permettant de classer ces tumeurs en grade II alors qu'un index > 20% correspondrait au pronostic d'un méningiome anaplasique et donc des tumeurs de grade III (40).

#### II.10.2.2.5. Synthèse des éléments permettant l'établissement du grade tumoral selon la classification OMS 2016

Elle est effectuée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Classification OMS des méningiomes selon l'OMS 2016

| Grade I                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Grade II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Grade III                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Méningothélial</li> <li>• Fibroblastique</li> <li>• Transitionnel</li> <li>• Psammomateux</li> <li>• Angiomateux</li> <li>• Microkystique</li> <li>• Sécrétoire</li> <li>• Riche en lymphocytes et plasmocytes</li> <li>• Métaplasique</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chordoïde</li> <li>• Cellules claires</li> <li>• Atypique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 4</math> mitoses et <math>&lt; 20</math> pour <math>1,6 \text{ mm}^2</math></li> <li>- Infiltration cérébrale</li> <li>- <math>\geq 3</math> des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypercellularité</li> <li>Petites cellules</li> <li>Nucléole proéminent</li> <li>Désorganisation architecturale</li> <li>Nécrose tumorale</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Papillaire</li> <li>• Rhabdoïde</li> <li>• Anaplasique (malin)</li> <li>• <math>\geq 20</math> mitoses pour <math>1,6 \text{ mm}^2</math></li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Méningiome avec un indice de prolifération élevé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                               |

#### II.10.3. Etude immunohistochimique

Elle consiste à mettre en évidence un antigène spécifique d'un tissu ou d'une tumeur grâce un anticorps que l'on va ensuite révéler pour être visible au microscope optique. L'immunohistochimie permet d'aider à faire le diagnostic des méningiomes et à préciser leur grade tumoral.

Enfin d'autres marqueurs tels que le Ki67 et le PHH3 permettront d'évaluer le pourcentage de cellules en cycle mitotique.

##### II.10.3.1. A but diagnostic

Certains marqueurs sont recherchés pour faciliter le diagnostic : le marqueur le plus sensible est l'EMA (41). Le marquage attendu est membranaire et intracytoplasmique diffus. Le

marquage de SSTR2 est plus spécifique et pourrait être considéré à l'avenir comme cible thérapeutique (42). D'autres marqueurs moins spécifiques tels que la vimentine (43) et la PS100 sont également exprimés.

L'expression des récepteurs à la progestérone est inversement proportionnelle au grade tumoral. Cependant l'expression ou non des récepteurs à la progestérone n'est pas un facteur prédictif indépendant du risque de récurrence dans de nombreuses séries (44).

#### **II.10.3.2. A but pronostic**

C'est le cas du KI67 déjà évoqué qui est un facteur essentiel de la gradation des méningiomes. L'anticorps KI67 va cibler l'antigène KI67 exprimé par le nucléole des cellules engagées dans le cycle de reproduction cellulaire. Ainsi, plus une tumeur exprimera KI67 et plus elle sera en théorie proliférante et agressive. Le KI67 est exprimé dans toutes les phases du cycle sauf la phase de quiescence G0. Elle atteint son nadir en phase G1 et son maximum au cours de la phase M correspondant à la mitose. Toutes les fonctions de la protéine KI67 ne sont pas encore connues bien que son rôle dans la division cellulaire et dans la synthèse de l'ARN ribosomal soit clairement établi (83).

La protéine phosphohistone H3 (PHH3) est une protéine centrale de l'histone, composant protéique de la chromatine dans les cellules eucaryotes (45). L'histone H3 va au moment de la mitose être phosphorylée au niveau de la sérine 10 ou de la sérine 28. C'est cette sérine phosphorylée qui va être reconnue par l'anticorps anti PHH3.

En pratique la protéine PHH3 est utile comme marqueur mitotique pour différencier les figures mitotiques des corps apoptotiques et les débris caryorrhéctiques, car l'histone H3 n'est pas phosphorylée pendant l'apoptose (46). De nombreuses études tendent à démontrer qu'un fort taux d'expression de PHH3 serait associée à une évolution clinique péjorative dans les pathologies tumorales (47).

#### **II.11. Marqueurs spécifiques des moléculaires des méningiomes**

Plusieurs altérations moléculaires ont été décrites dans les méningiomes.

Une des plus fréquente intéresse le gène suppresseur de tumeurs *NF2* (32). Elle est retrouvée dans les méningiomes associés à la neurofibromatose de type 2 et dans plus de 60% des méningiomes sporadiques. Elle consiste en une perte allélique en 22q12.2. Il s'agit d'une altération précoce dans l'oncogenèse des méningiomes quel que soit leur grade (48).

La conséquence est la production d'une protéine merline tronquée et va induire une différenciation mésenchymateuse de la tumeur. En effet les mutations de *NF2* concernent en particuliers les méningiomes fibroblastiques et transitionnels de la convexité du crâne (49). La recherche de mutation constitutionnelle de *NF2* est recommandée dans le cadre d'une consultation génétique dans les situations suivantes (50) :

- méningiome < 30 ans
- méningiomes multiples

-plusieurs tumeurs du SNC, en particulier l'association de méningiomes (unique ou multiples) et de schwannomes vestibulaires, ou l'association de méningiomes avec un schwannome ou un épendymome intra-médullaire

Dans les méningiomes non mutés *NF2* d'autres gènes sont le siège de mutations tels que les gènes *TRAF7*, *KLF4*, *AKT1*, *SMO*, *POLR2A* et *PIK3CA* (51) (52).

Ces différentes mutations prédisposeraient au développement d'un méningiome dans des localisation particulières (5) (figure 27).

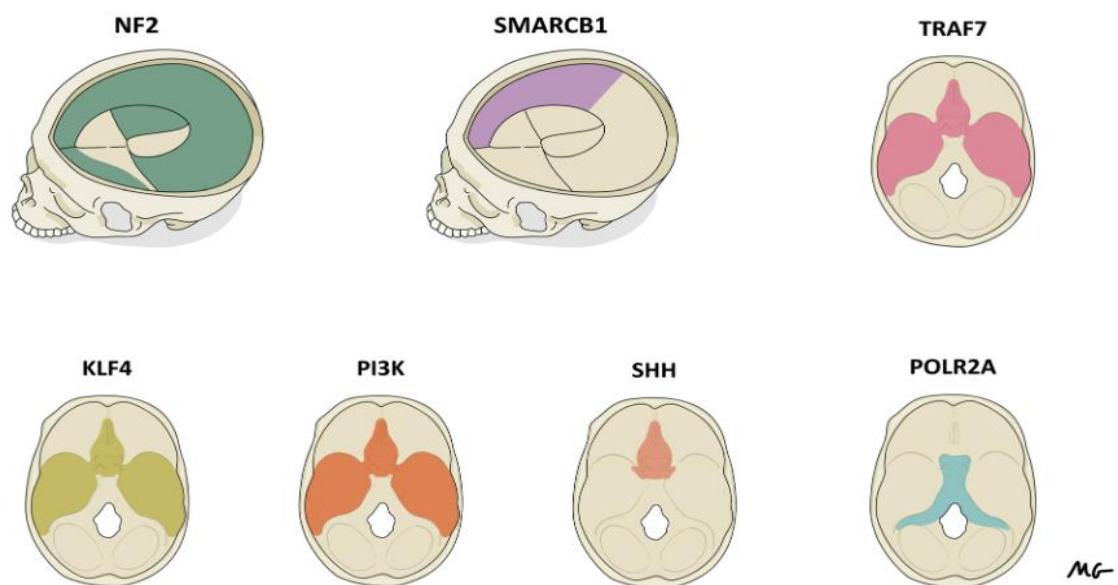


Figure 27 : Représentation schématique du lien entre altérations géniques et localisation spatiales des méningiomes d'après Boetto et al. (5).

## II.12. Tumorigénèse et mécanismes de récurrence

### II.12.1. Mécanismes d'oncogénèse

Pour comprendre comment une tumeur maligne récidive, il faut comprendre ses mécanismes d'oncogénèse. Une cellule devient tumorale lorsque plusieurs conditions sont réunies. Ces caractéristiques ont été décrites par Weinberg et Hanahan sous le terme de « Hallmarks » des cancers (53) (figure 28).

Parmi ces derniers on trouve l'indépendance vis-à-vis des voies de régulations physiologiques auxquelles les cellules non tumorales sont soumises. Ces voies de signalisations impliquent les signaux de proliférations ainsi que les facteurs anti prolifératifs. Les cellules tumorales vont échapper à ces voies de signalisations, devenir autosuffisantes pour les signaux de proliférations et échapper aux mécanismes de mort cellulaires tels que l'apoptose.

Les cellules tumorales sont également définies par leurs potentiels infinis de prolifération. Les télomères sont les parties terminales des chromosomes. Les télomères sont dégradés à

chaque division mitotique. A partir d'un certain seuil de dégradation la cellule va entrer en sénescence. Un des mécanismes qui pourrait expliquer le potentiel de prolifération des cellules cancéreuses serait leur expression de la télomérase (54), une enzyme qui inhibe la dégradation des télomères.

L'angiogenèse est le mécanisme par lequel la tumeur va créer de nouveaux vaisseaux nécessaires à sa progression. Ces vaisseaux vont pouvoir fournir la tumeur en nutriments indépendamment du métabolisme physiologique. Celle-ci est régulée par un déséquilibre entre facteurs pro-angiotiques tels que le Vascular endothelial growth factor (VEGF) et les facteurs anti-angiotiques. Le rôle entre néoangiogenèse et tumorigénèse a été décrit dans de nombreuses tumeurs (55,56). Des thérapies ciblées inhibant spécifiquement le VEGF sont d'ailleurs prescrites en premières intentions dans certaines indications pour des cancers tels que les adénocarcinomes colo-rectaux métastatiques (57).

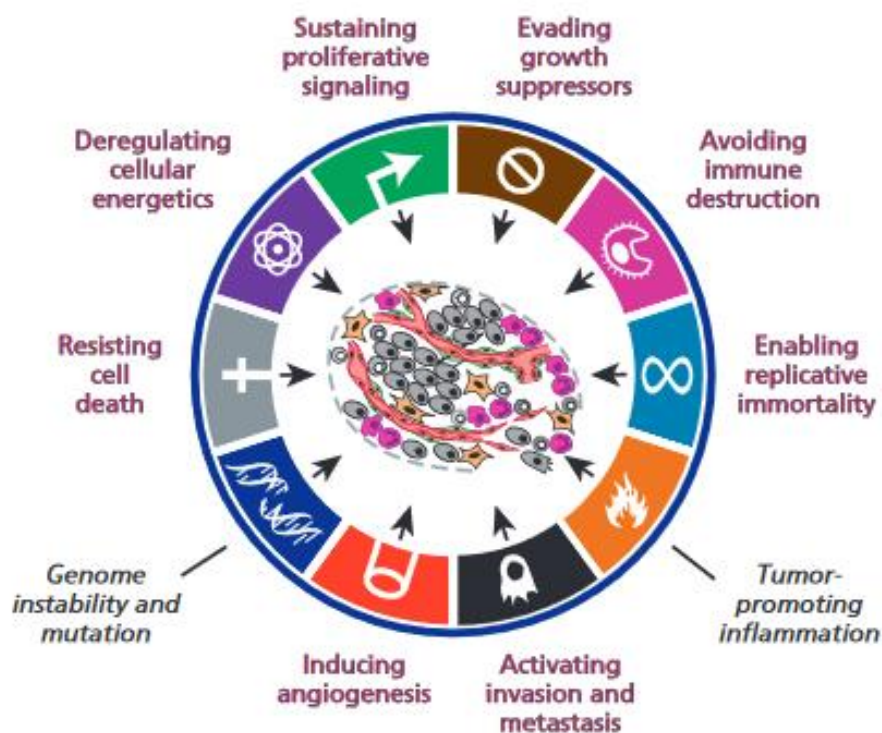


Figure 28 : "Hallmarks" des cancers selon Weinberg et Hanahan (24)

### II.12.2. Hétérogénéité tumorale

Elle se définit comme des variations génotypiques et/ou phénotypique au sein même d'une tumeur (58).

Historiquement les tumeurs malignes sont considérées comme des tumeurs monoclonales, c'est à dire dérivées d'une seule cellule.

Ainsi un néoplasie a pour origine une cellule unique qui est la cible de mutations qui l'affranchissent des mécanismes physiologiques limitant sa prolifération. De telles mutations sont dites « driver ».

En réalité, les cancers sont constitués d'une multitude de sous populations clonales disposant de caractéristiques qui leurs sont propres. En effet, certaines mutations tardives peuvent promouvoir un avantage sélectif créant ainsi une population cellulaire avec des caractéristiques différente de sa population souche (59) (figure 29).

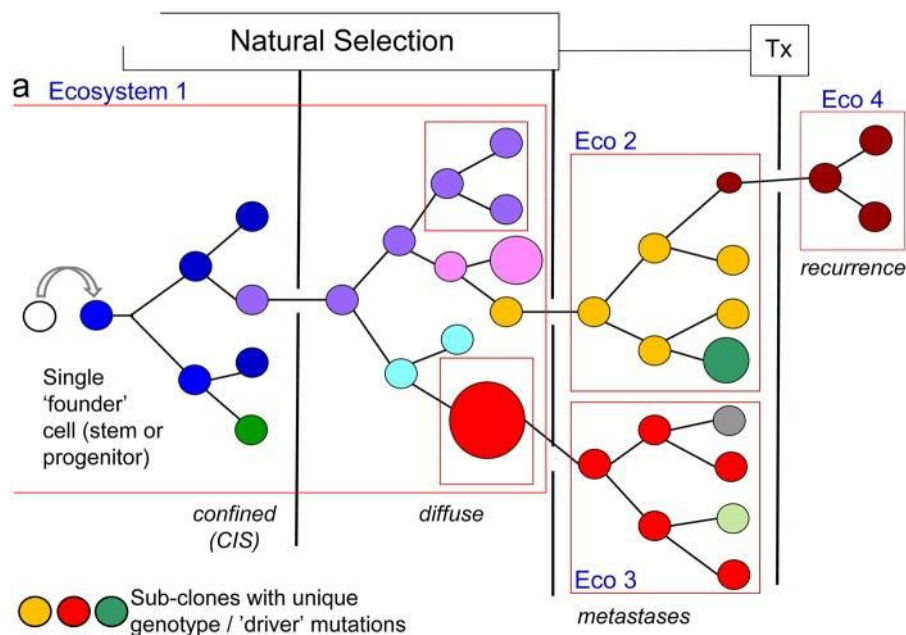


Figure 29 : Evolution clonale du cancer d'après Mel Greaves (59)

Ainsi, l'émergence de populations cellulaire présentant un avantage sélectif leur conférant une résistance à certaines thérapies peut expliquer la capacité qu'ont les tumeurs malignes à récidiver (60)

### II.12.3. Détournement du métabolisme cellulaire

En présence d'oxygène, la plupart des cellules différenciées métabolisent le glucose en pyruvate dans le cytoplasme, puis en dioxyde de carbone au cours du cycle de Krebs dans le compartiment mitochondrial. Cette réaction permet une production maximale d'adénosine tri phosphate (ATP) et une production limitée de lactate. Il s'agit de la glycolyse aérobie. En absence d'oxygène le pyruvate ne sera pas métabolisé par le cycle de Krebs mais dégradé en lactates qui seront expulsés hors de la cellule. Cette glycolyse anaérobie produit peu d'ATP en comparaison de la glycolyse aérobie.

En 1927, l'effet Warburg est décrit par l'auteur éponyme (61). Warburg a observé une importante consommation de glucose associée à une excrétion de grandes quantités de lactates dans une population de cellules tumorales. Il en déduit que le métabolisme énergétique des cellules tumorales est essentiellement effectué par le biais de la glycolyse

anaérobie (figure 30). Des études postérieures sont venues au fil du temps confirmer et compléter l'hypothèse de Warburg en observant sa découverte sur différents types de tumeurs (62).

D'autres auteurs considèrent ce « switch » métabolique comme un mécanisme adaptatif capable de subvenir aux besoins d'un grand nombre de proliférations cellulaires dans un contexte d'hypoxie (63). L'excrétion importante d'acide lactique va de plus acidifier l'environnement tumoral. Cette acidification va à terme fragiliser les tissus non tumoraux et favoriser la dégradation de la matrice extra cellulaire (MEC) et à terme la TEM (63)

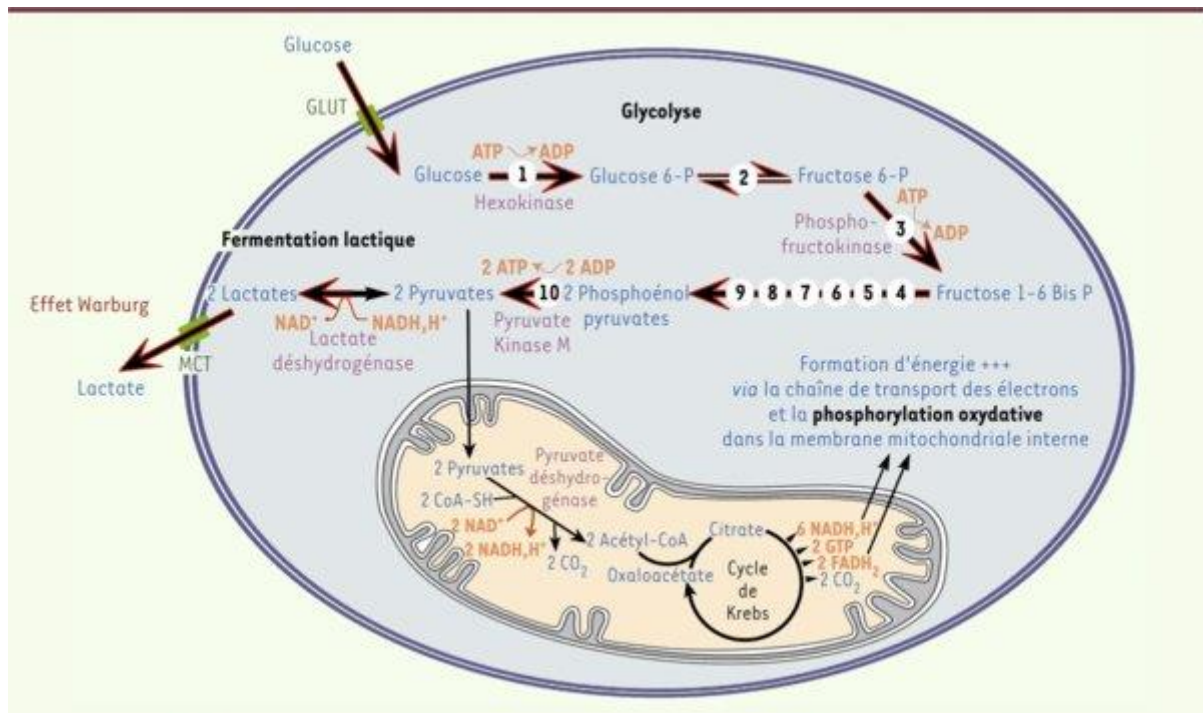


Figure 30 : Glycolyses aérobie et anaérobie d'après Razungles et al. (64)

#### II.12.4. Echappement au cycle cellulaire

Les acteurs impliqués dans le cycle cellulaire sont nombreux (figure 31).

La cycline D se lie aux cyclines dépendantes des kinases. Ce complexe phosphoryle PRB qui libère alors E2F, facteur de transcription nucléaire responsable de la synthèse de gènes nécessaires à la transition G1/S. Le gène *P53* est un gène suppresseur de tumeurs. Il régule positivement des protéines inhibitrices de CDK 2 et s'oppose à l'avancée du cycle cellulaire. Le rôle anti tumoral de *TP53* est secondaire à son action pro-apoptotique et sa dérégulation est impliquée dans de nombreux cancers (65).

Le gène Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (*CDKN2A*) est un également un gène anti-oncogène. Il est localisé en 9p21. Il code pour plusieurs protéines dont les protéines p14 et p16. Son inactivation est une prédisposition au syndrome FAMMM responsable de mélanomes et d'adénocarcinomes du pancréas (66). La protéine p14 protège la protéine p53 de la dégradation ce qui a pour but de sécuriser l'intégrité de l'ADN. La protéine p16 inhibe les

protéines dépendantes des kinases CDK4 et CDK6 et tend à empêcher la duplication de l'ADN. Les altérations en 9p21 du gène *CKN2A* sont statistiquement associé aux méningiomes anaplasiques (67).

Ces différentes anomalies sont en accord avec la notion qu'une dérégulation du cycle cellulaire est un critère important dans la progression tumorale (tableau 6).

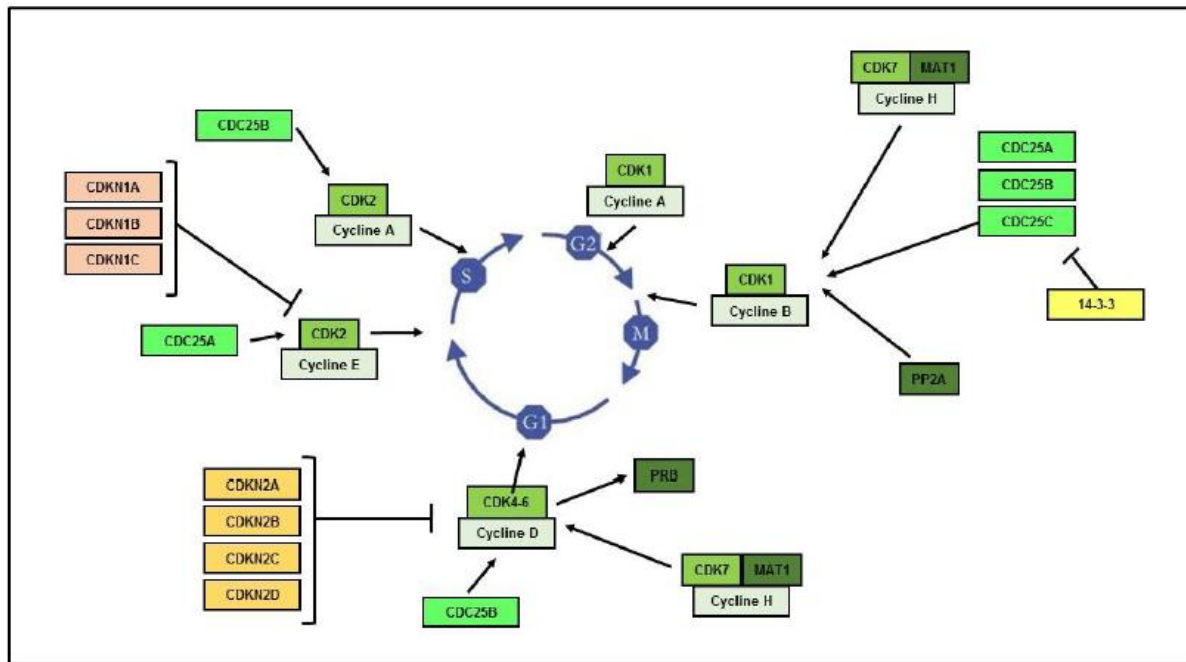


Figure 31 : Le cycle cellulaire d'après Meijer (68)

Tableau 6 : Principaux gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire dans les cancers d'après Hartwell et al. (69)

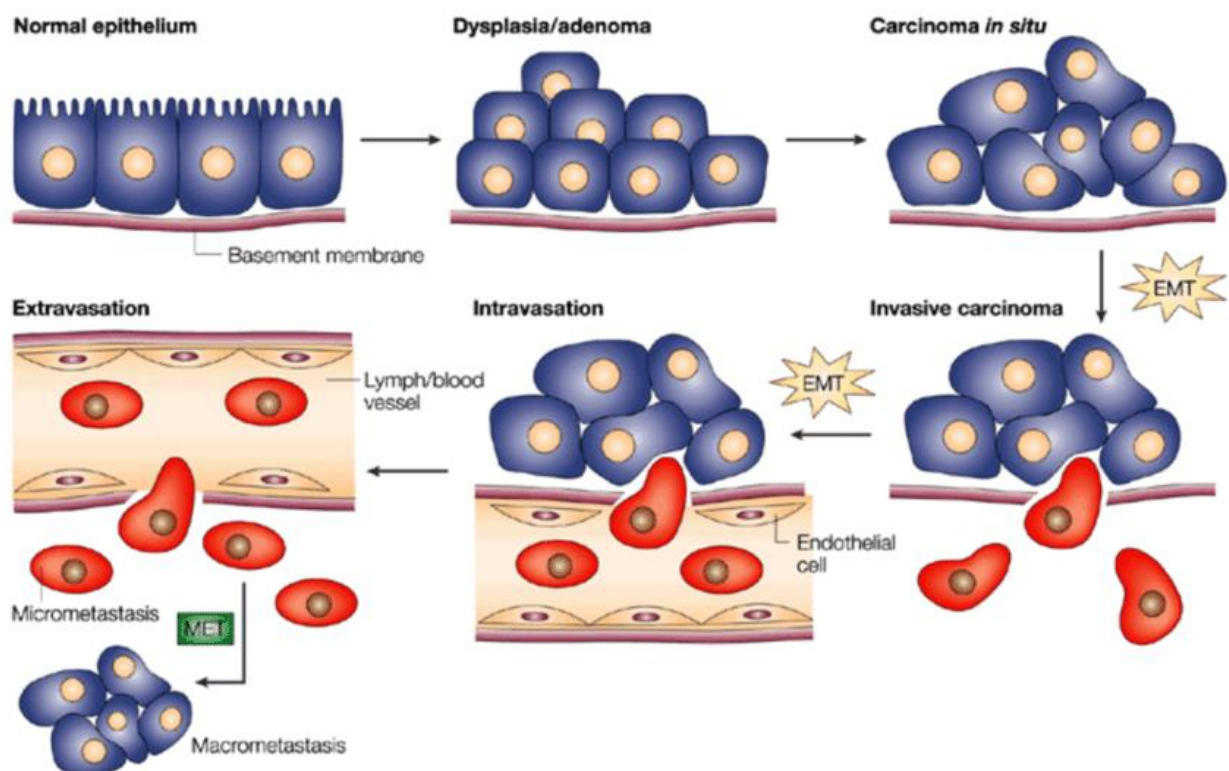
| Gène                          | Produit       | Type d'altération                        | Rôle dans le cycle cellulaire | Implication dans le cancer               |
|-------------------------------|---------------|------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|
| <i>TP53</i> (17p13)           | p53           | Mutations, délétions                     | Contrôle de p21n p14...       | Altéré dans 50% des cancers              |
| <i>CDKN2A</i> (9p22)          | P16 et p19ARF | Mutations, délétions et hyperméthylation | Inhibition de CDK4 et 6       | Altéré dans 30 à 60% des cancers         |
| <i>RB1</i> (13q14)            | pRB           | Délétions                                | Inhibitions des E2Fs          | Rétinoblastome, 10% des autres cancers   |
| <i>CCND1</i>                  | Cycline D1    | Amplification                            | Progression en G1             | 10 à 40 % des cancers                    |
| <i>CDC25A</i> , <i>CDC25B</i> | Cdc25         | Surexpression                            | Progression en G1, G2         | 10 à 50% des cancers                     |
| <i>KIP1</i>                   | P27           | Régulation négative                      | Progression en G1/S           | Cancer du sein, du colon, de la prostate |

### II.12.5. Capacité de métastases

Le processus d'invasion a pour finalité la formation de métastases.

Cela commence par l'invasion locale avec une intravasation de cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques notamment ceux résultant de la néoangiogenèse. Les cellules transitent alors dans la circulation sanguine et lymphatique avant d'effectuer le phénomène inverse d'extravasation qui va permettre à ces cellules de passer au travers de la lumière des vaisseaux et d'envahir les organes à distance (figure 32).

Cependant les méningiomes ne sont qu'exceptionnellement impliqués dans des processus métastatiques. L'absence de vascularisation lymphatique peut en être une cause.



Nature Reviews | Cancer

Figure 32 : Mécanisme d'invasion tumorale des carcinomes d'après Thierry (70)

## II.13. Evaluation du risque de récurrence des méningiomes

### II.13.1. Clinique

Le principal facteur prédictif de récurrence est la qualité de la résection chirurgicale, conditionnée par la taille de la tumeur et sa localisation (71) (72). Celle-ci est évaluée par le grade de Simpson (tableau 7).

Tableau 7 : Grade de Simpson

| Grade de Simpson | Définition                                                                                                            |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                | Exérèse macroscopiquement complète intéressant l'attache durale et l'envahissement osseux si présent                  |
| 2                | Exérèse macroscopiquement complète avec coagulation de l'insertion durale                                             |
| 3                | Exérèse macroscopiquement complète sans coagulation de l'insertion durale ou sans résection de l'envahissement osseux |
| 4                | Exérèse incomplète                                                                                                    |
| 5                | Biopsie                                                                                                               |

Une des limites de cette classification est qu'elle est biaisée par la localisation du méningiome et la facilité d'exérèse de celui-ci. En effet un méningiome de la convexité pourra facilement être réséqué et sera donc plus souvent classé Simpson 1 ou 2. En revanche d'autres localisations telles que la localisation péto-clivale ne pourront aboutir qu'exceptionnellement à une résection macroscopiquement complète (23).

### II.13.2. Anato-pathologie et biologie moléculaire

Le risque dépend du grade tumoral établi par l'OMS 2016. Ainsi le grade I, le plus fréquent, correspond à 90% des méningiomes. Il est associé à un taux de récurrence de 7 à 25%. Les grades II correspondent à 20-25% des méningiomes. Leur taux de récurrence est de 29-52%. Enfin les grades III sont minoritaires et correspondent à 1-6% des méningiomes. Ils sont en revanche associés au plus fort taux de récurrence de 50-94%.

### II.13.3. Biologie moléculaire

Actuellement, la classification OMS 2016 ne prend pas en compte les anomalies moléculaires dans l'établissement du grade, puisqu'aucune altération n'est spécifique d'un grade. Cependant, certaines altérations sont préférentiellement associées aux grade II et III, et il semble pertinent de penser que dans un futur proche, la biologie moléculaire fera partie du

diagnostic final pour l'établissement du grade et/ou comme facteur de récurrence. Il en résultera un diagnostic intégré (synthèse histo-moléculaire) comme ce qui est actuellement fait pour certaines tumeurs comme les gliomes infiltrants.

## II.14. Prise en charge thérapeutique des méningiomes

Elle est décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du grade et de la localisation du méningiome (figures 33 et 34).

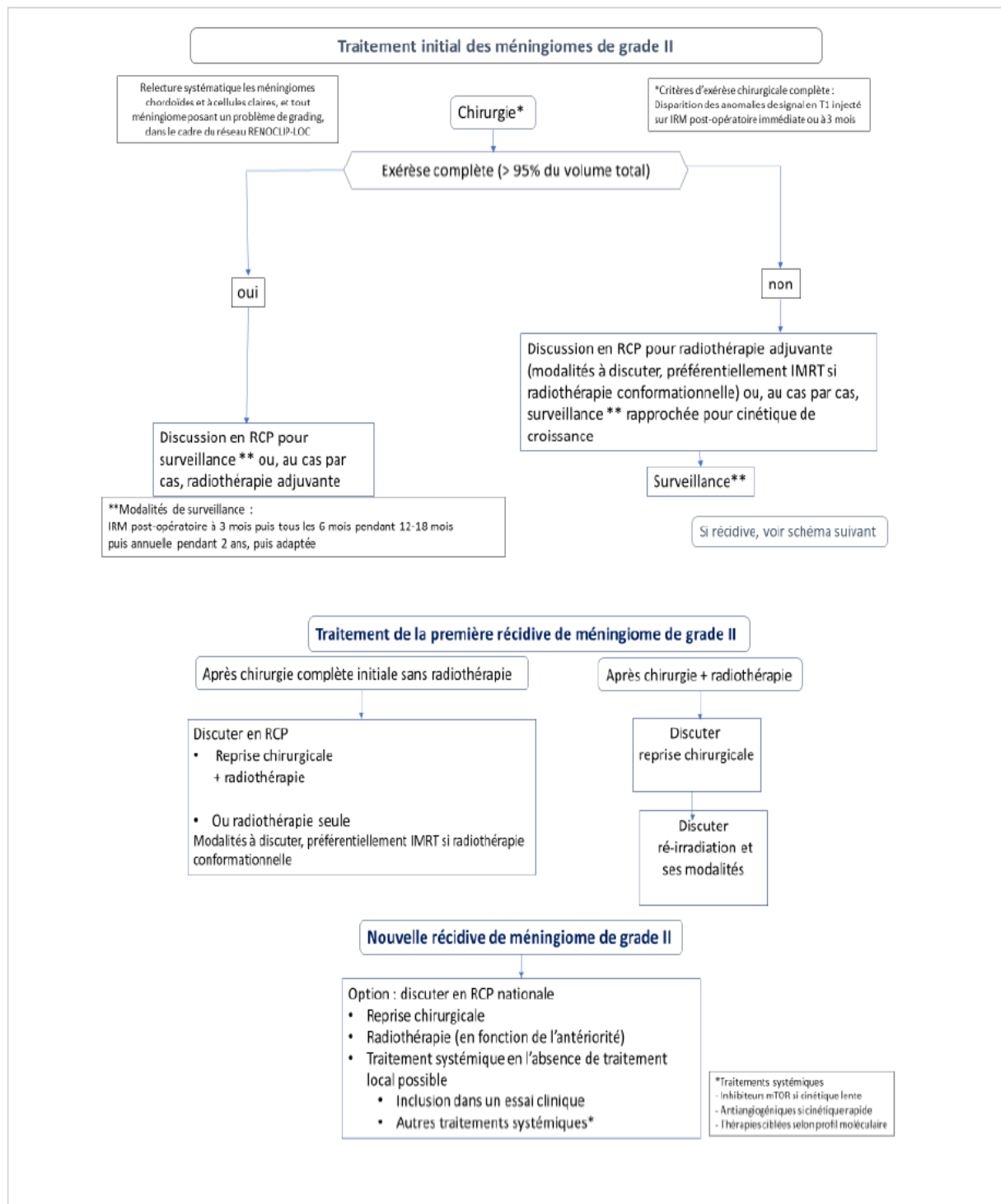


Figure 33 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'un méningiome de grade II selon l'INCA (50)

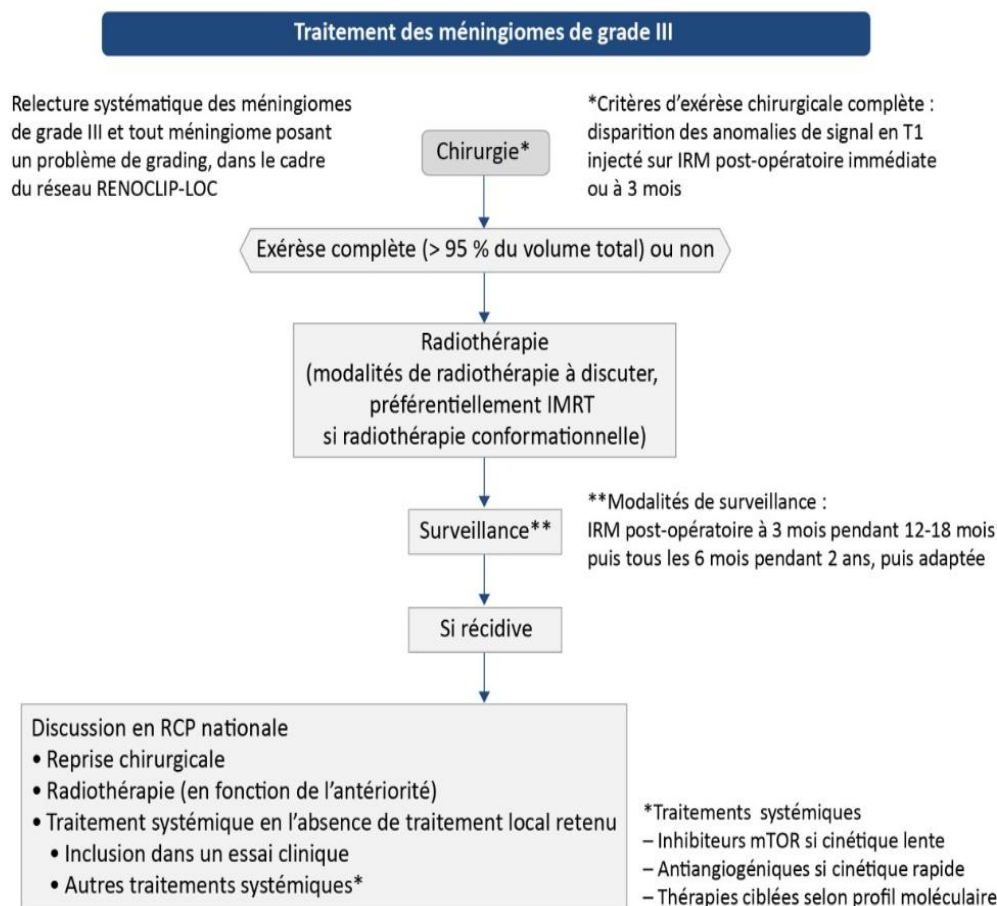


Figure 34 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'un méningiome de grade III selon l'INCA (50)

### II.14.1. Traitement chirurgical

Il reste le traitement curateur de référence dans la majorité des méningiomes, le but étant l'exérèse complète du méningiome et de sa base durale. La qualité de la résection est essentielle pour avoir le meilleur pronostic possible. Sa qualité est évaluée par le grade de Simpson (71).

### II.14.2. Radiothérapie

Elle est le traitement de référence de certaines localisations de méningiomes, en particulier au niveau des nerfs crâniens où la chirurgie est à risque de complications fonctionnelles. Elle est également indiquée en situation adjuvante pour les méningiomes de grade II et III d'exérèse incomplète (73). La technique de référence est l'irradiation en condition stéréotaxique non fractionnée (radiochirurgie) ou fractionnée. Des techniques radiochirurgicales type gamma knife sont possibles dans certaines localisations (74).

### **II.14.3. Chimiothérapie**

Il n'existe aucun protocole de référence. L'hydroxyurée, la bromocriptine (Parlodel) et d'autres drogues ont été proposées par certains auteurs avec des résultats difficiles à interpréter (75).

### **II.14.4. Thérapies systémiques**

Certaines thérapies systémiques permettraient une réponse thérapeutique chez des patients présentant des méningiomes récidivants. C'est le cas des thérapies par interféron alpha (76) et des analogues de la somatostatine (77).

Il en est de même pour les inhibiteurs de l'octréotide et les inhibiteurs de tyrosines kinases. Les inhibiteurs de *SMO*, *AKT1*, *PI3KCA* et *KLF4* dans des méningiomes porteurs des mutations de ces gènes sont également en cours de d'étude (78).

### **II.14.5. Surveillance seule**

Elle reste indiquée dans le cas de méningiomes non symptomatiques et peu évolutifs en fonction de la balance bénéfice/risque. En cas d'évolutivité de la lésion un traitement sera proposé au patient (71) .

### **II.14.6. Suivi des patients ayant bénéficié d'un traitement actif**

Aucune stratégie ne fait consensus. Sa fréquence dépend de la qualité de l'exérèse, du grade du méningiome et de sa cinétique de croissance. L'IRM est l'examen de choix.

## **II.15. Problématiques actuelles en anatomo-pathologie**

Certaines études démontrent la subjectivité des critères d'évaluation du risque de récurrence impactant principalement le diagnostic des méningiomes de grade II. Certains critères tels que les foyers à différenciation à petite cellules ou les foyers de perte de l'architecture souffrent d'une importante variabilité inter-observateur (39).

Inversement, les critères souffrant le moins de cette variabilité sont la présence de nécrose tumorale et l'invasion du parenchyme cérébral (39).

Un autre facteur pouvant compliquer l'évaluation du grade de récurrence dépend de l'hétérogénéité tumorale et du biais d'échantillonnage potentiel en résultant. Elle a été décrite dans de nombreux types de tumeurs tels que les gliomes (79).

De plus, le rationnel même de la classification OMS est débattu. Une étude tend à démontrer que les méningiomes présentant une différenciation rhabdoïde ne présentant pas de critères histologiques d'agressivité ne sont pas associés à une augmentation du risque de récurrence (80). Ce résultat s'oppose à la vision selon laquelle la présence d'un contingent à différenciation rhabdoïde classe le méningiome en grade III. De même, une étude démontre que les méningiomes de grade I présentant des critères d'atypies en nombre non suffisant pour les classer en grade II ont un taux plus élevé de récurrence après chirurgie (40).

Les moyens actuels pour déterminer le risque de récurrence sont donc imparfaits. Il en ressort une nécessité de nouveaux marqueurs qui seraient à la fois statistiquement significatifs et reproductibles.

### III. Objectifs

---

L'objectif principal de ce travail est la recherche des marqueurs histopathologiques fiables prédictifs du potentiel de récurrence des méningiomes, en analysant les critères actuels établis par l'OMS 2016 ainsi que les marqueurs du cycle cellulaire.

Dans ce but, nous avons étudié une série de 45 patients présentant un méningiome ayant récidivé une ou plusieurs fois pour lesquels nous disposions de la tumeur primitive et de la (des) récurrence(s) que nous avons étudiés au microscope optique.

L'ensemble des tumeurs a été relu en aveugle à la fois par un interne en pathologie et un pathologiste confirmé spécialisé dans la neuropathologie. Nous avons rapporté pour chaque tumeur le sous-type histologique, les différents critères histologiques d'agressivité établis par l'OMS 2016 dont l'infiltration du parenchyme cérébral, les critères histologiques de malignité et l'index mitotique, l'index de prolifération Ki67, l'expression du PHH3, ainsi que le grade tumoral.

Afin d'apprécier la fiabilité de ces critères, nous avons étudié la reproductibilité inter-observateur entre nos deux pathologistes pour l'ensemble de ces critères.

Enfin, nous avons analysé la corrélation entre différents marqueurs du cycle cellulaire que sont les index mitotiques, l'index Ki67 et l'expression de PHH3.

## IV. Matériel et méthodes

---

### IV.1. Patients et données cliniques

Nous avons effectué notre étude sur 45 patients atteints de méningiome intracrânien, opérés et traités au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges entre 1990 et 2020 sélectionnés rétrospectivement.

Les données cliniques suivante ont été recueillies :

- la date de naissance
- le sexe
- les antécédents médicaux notamment de neurofibromatose génétique de type 2 et de prise de traitement hormonal
- les symptômes au moment du diagnostic
- les aspects radiologiques
- la présence d'une embolisation ou d'une radiothérapie pré opératoire
- la date de la chirurgie
- la date de la récurrence
- la localisation de la tumeur

Ces données ont été obtenues de manière rétrospective en étudiant les dossiers des patients grâce au logiciel Crossway. Le grade de Simpson a été déterminé à l'aide du compte rendu opératoire et de l'imagerie post-opératoire. La survie sans récurrence a été calculée en utilisant la date de chirurgie de la tumeur primitive et la date de la première récurrence.

La récurrence a été définie sur les examens d'imagerie comme l'apparition dans le site opératoire d'une masse tumorale après exérèse macroscopiquement totale ou l'augmentation notable de la taille d'un résidu tumoral après une période de stabilité.

### IV.2. Prélèvements anatomo-pathologiques

Les 115 échantillons de tissus tumoraux ont été décrits macroscopiquement puis fixés dans le formol-zinc pendant 12-24h afin de préserver l'architecture cellulaire et tissulaire. Une partie de certains des échantillons a été congelée et conservée à -80°C.

Une étape de déshydratation des prélèvements a été effectuée par des bains successifs d'alcool et de xylène. Les prélèvements sont ensuite inclus en paraffine. Des coupes de 4 à 5µm ont été réalisées grâce à un microtome puis étalées sur lame et séchées afin d'assurer une bonne adhésion. Enfin les lames ont été colorées à l'hémalum, phloxine, safran (HPS).

Le diagnostic de ces tumeurs a été établi selon la classification de l'OMS 2016. Les échantillons ont été utilisés en conformité avec la Loi de Bioéthique 2004.

### IV.3. Etude immunohistochimique

L'étude immunohistochimique a pour but de révéler in situ des antigènes par l'intermédiaire d'anticorps spécifiquement dirigés contre ces antigènes et conjugués à une enzyme capable de réagir avec des substrats colorés. Cette technique peut être soit directe l'anticorps marqué reconnaît directement l'antigène, soit indirecte si l'anticorps reconnaissant l'antigène est lui-même reconnu par un second anticorps marqué (figure 35).

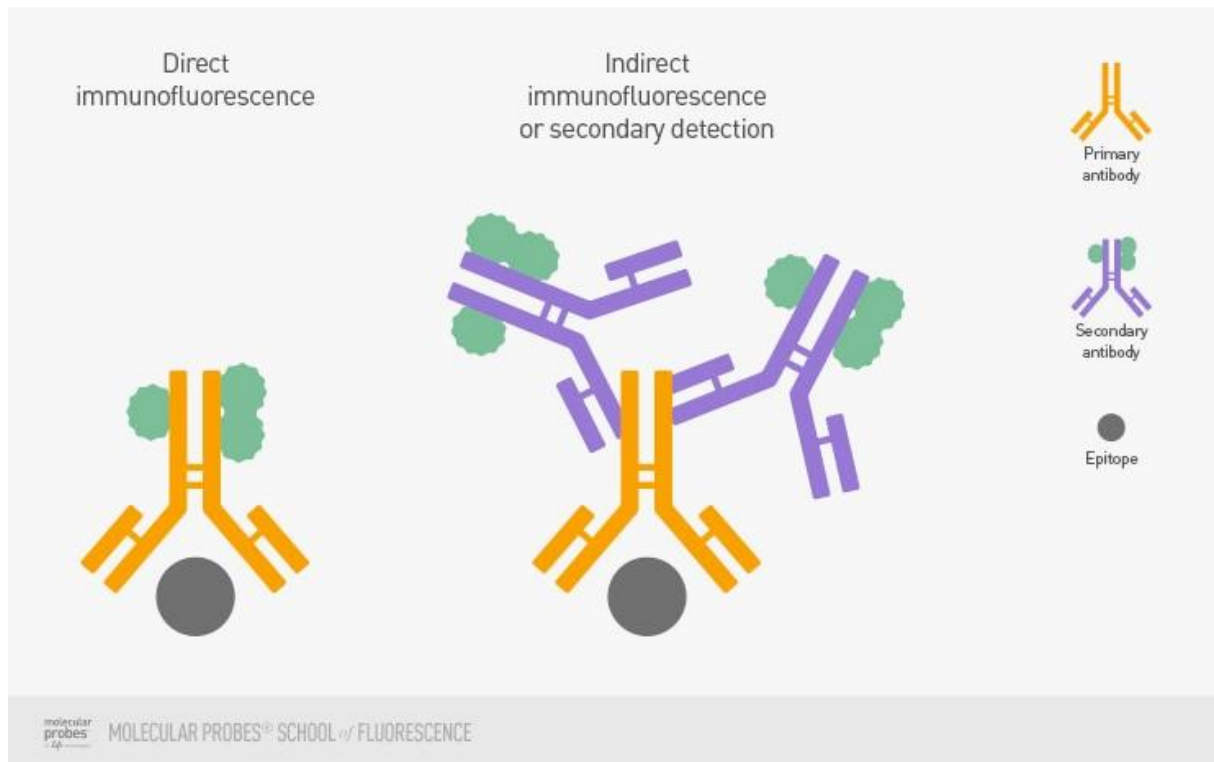


Figure 35 : Représentation schématique des techniques d'immunohistochimie d'après Thermofisher (81)

Les anticorps utilisés dans notre étude sont les suivants :

- KI67 : clone 30-9, ROCHE
- PHH3 polyclona, ROCHE
- 

### IV.4. Critères morphologiques de malignité d'après l'OMS 2016

Chaque lame disponible pour chaque patient a été lue par le pathologiste sénior et junior en aveugle l'un de l'autre. Nous avons tout d'abord confirmé le diagnostic de méningiome et cherché à grader chaque tumeur selon la classification OMS en vigueur. Chaque item de cette classification s'est vu attribuer une définition afin d'améliorer la concordance entre pathologistes.

- La définition de chaque sous type histologique était celle donnée par l'OMS. La présence d'un sous-type était rapportée en pourcentage de la surface tumorale totale.
- L'index mitotique a été évalué dans les aires les plus mitotiques (« hotspots ») en comptant le nombre de mitoses sur 10 champs consécutifs au grossissement x400 correspondant à une surface de 1,6mm<sup>2</sup>.

- L'infiltration parenchymateuse a été définie par la présence de protrusions irrégulières de tumeur dans le parenchyme cérébral sans couche intermédiaire de leptoméninge. L'absence de parenchyme cérébral sur lame a été précisé le cas échéant.
- L'hypercellularité (présente ou absente) a été évaluée de manière semi-subjective en prenant notamment comme critères la distance entre noyaux et la présence de chevauchements nucléaires.
- Le critère « petites cellules » (présent ou absent) a été défini comme la présence de foyers de cellules à haut rapport nucléo-cytoplasmique.
- Le critère « macro-nucléoles » (présent ou absent) a été définie en fonction de la visibilité des nucléoles au grossissement x100.
- La présence de « sheeting » a été définie comme la perte de l'architecture classique d'un méningiome et la présence de plages cellulaires diffuses. Nous avons également précisé si le « sheeting » intéressait plus ou moins de la moitié du volume tumoral.
- Seuls les foyers de nécrose punctiforme ou les foyers de nécrose tumorale « géographique » ont été retenus comme critère positif. La nécrose de coagulation, en particulier en cas d'embolisation préalable n'a pas été retenue.
- Enfin le grade tumoral a été évalué en fonction de tous les critères précédents selon la classification OMS 2016. Les tumeurs récidivantes ont été gradées comme s'il s'agissait de tumeurs primitives.

#### **IV.5. Critères morphologiques non concernés par l'OMS 2016**

Nous avons également cherché d'autres critères que ceux de la classification OMS afin de déterminer leur lien avec la récurrence des méningiomes. Ces derniers étaient définis ainsi :

- La présence d'atypies a été définie comme la présence d'une anisocaryose importante, de noyaux irréguliers et de chromatine grossière.
- La richesse en vaisseaux (présence ou absence) a été évaluée de manière subjective après étude de l'ensemble du matériel tumoral disponible.
- La prolifération endothéliocapillaire (P.E.C) (présence ou absence) a été définie soit comme la présence de structures vasculaires gloméruloïdes avec plusieurs couches de cellules endothéliales, soit comme la présence d'hyperplasie endothéliale.

#### IV.6. KI67 et PHH3

L'index ki67 est défini par le nombre de cellules tumorales exprimant un marquage de l'antigène ki67 par rapport au nombre total de cellules tumorales.

Il a été évalué des 3 manières différentes

- Premièrement par une évaluation globale à l'œil nu d'une moyenne sur toute la surface tumorale disponible par le pathologiste junior.
- Secondairement il a été évalué à l'œil nu sur une surface plus réduite dans un « hot-spot » tumoral, autrement dit dans la zone où le nombre de cellules tumorales marquées est le plus important. Analyse réalisée par le pathologiste junior et sénior.
- Troisièmement, l'analyse a été réalisée sur lame numérisée. Les deux pathologistes ont compté dans des zones de « hot-spot » de 400-600 cellules pour un total d'environ 1500 à 2000 cellules. Les lames ont été numérisées grâce au logiciel NDP.scan et au scanner de lame Nanozoomer 2.0RS de NAMATSU.

Le décompte a été effectué grâce au logiciel de traitement d'image ImageJ (figure 36).

La méthode de lecture effectuée par le pathologiste sénior a été considéré comme gold standard pour les études de concordance.

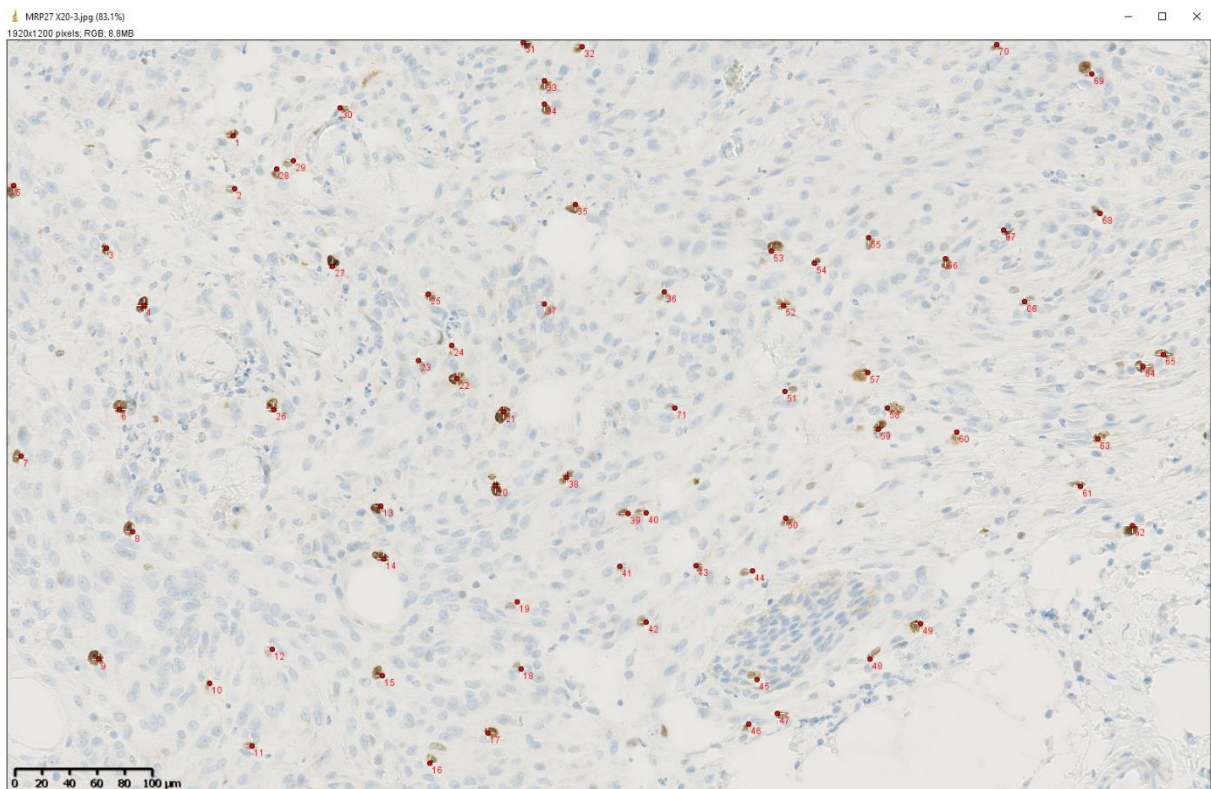


Figure 36 : Exemple de comptage de l'index KI67 sur lame numérisée au grossissement x20 grâce au logiciel ImageJ

Le compte de PHH3 a été réalisé de la même manière que celui de l'index mitotique.

#### IV.7. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées en deux temps. Une première partie des analyses concernant le test de Mann et Whitney a été effectuée avec le logiciel STATVIEW et le reste des analyses avec le logiciel R( [www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

Le test de Mann et Withney utilisé avec STATVIEW a été utilisé pour la comparaison entre tumeurs primitives et leur récurrence pour les critères index mitotique et index KI67. Le test du  $\chi^2$  a été utilisé pour la comparaison entre tumeurs primitives et leur récurrence pour les critères infiltration du parenchyme cérébral, hypercellularité, petites cellules, perte de l'architecture et présence de nécrose.

L'intensité de la relation entre tous les critères étudiés a été évaluée grâce au test v de Cramer (Tableau 8). Pour ces analyses, le seuil de 4% a été retenu pour le KI67, et le seuil de 4 mitoses pour l'index mitotiques.

Tableau 8 : Interprétation du v de Cramer d'après Lee et al.(82)

| V de Cramer | Force de l'association |
|-------------|------------------------|
| 0 – 0,10    | Négligeable            |
| 0,10 – 0,20 | Faible                 |
| 0,20 – 0,40 | Modérée                |
| 0,40 – 0,80 | Forte                  |
| 0,80 – 1,00 | Très forte             |

Le coefficient de corrélation de Spearman a été utilisé afin d'étudier la corrélation entre les critères index mitotiques, index KI67 et index PHH3 (tableau 9).

Tableau 9 : Interprétation du coefficient de corrélation de Spearman d'après Hakoglu (83).

| Coefficient de corrélation de Spearman | Force de l'association |
|----------------------------------------|------------------------|
| 0 – 0,20                               | Négligeable            |
| 0,20 – 0,40                            | Faible                 |
| 0,40 – 0,60                            | Modérée                |
| 0,60 – 0,80                            | Forte                  |
| 0,80 – 1,00                            | Très forte             |

Concernant la comparaison entre tumeur primitive et tumeur récidivante, l'analyse a été réalisée de manière appariée de deux façons différentes : d'une part en comparant la tumeur primitive à la première récidive, d'autre part en comparant chaque récidive avec la tumeur précédente dans le cas où il y avait plusieurs récidives. Les critères concernés par cette analyse ont été : le grade, l'index mitotique, l'infiltration du parenchyme cérébral, la nécrose, les macro-nucléoles, la perte de l'architecture, la prolifération endothéliocapillaire et le Ki67. Cette analyse a été réalisée à l'aide du  $\chi^2$  de Pearson, du  $\chi^2$  de McNemar (apparié), et du test des rangs de Wilcoxon (test non paramétrique pour des échantillons appariés).

Nous avons utilisé la méthode  $\kappa$  de Cohen pour mesurer la concordance entre les critères infiltration du parenchyme cérébral, hypercellularité, petites cellules, perte de l'architecture et présence de nécrose (tableau 10) et la méthode de Bland et Altman a été utilisé afin de comparer les différentes méthodes d'évaluation de l'index ki67 entre elles mais également avec les index mitotiques et PHH3 (tableau 11).

Tableau 10 : Interprétation du coefficient  $\kappa$  de Cohen d'après Landis et al. (84)

| Coefficient Kappa de Cohen | Qualité de concordance  |
|----------------------------|-------------------------|
| 0 – 0,2                    | Très faible             |
| 0,21 – 0,40                | Faible                  |
| 0,41 – 0,60                | Modérée                 |
| 0,61 – 0,80                | Forte / Bonne           |
| 0,81 - 1                   | Très forte / excellente |

Tableau 11 : Interprétation de la méthode de Bland et Altman selon Koo et Li (85).

| Coefficient de corrélation intra-classe | Qualité de concordance |
|-----------------------------------------|------------------------|
| <0,5                                    | Faible                 |
| 0,50-0,75                               | Modérée                |
| 0,75-0,9                                | Forte                  |
| 0,9-1                                   | Très forte             |

Le seuil de significativité  $p$  choisi pour les analyses statistique est de 0,05.

## V. Résultats

---

### V.1. Données Cliniques

45 patients ont été inclus, ce qui équivalait à 115 prélèvements tumoraux. L'âge moyen de survenue des tumeurs primitives tout grade confondu était de 55 ans ( $\pm 11$ ). L'âge de découverte moyen des tumeurs primitives de grade I est de 51 ans ( $\pm 11$ ), celui des tumeurs primitives de grade II est de 56 ans ( $\pm 11$ ) tandis que celui des tumeurs primitives de grade III est de 58 ans ( $\pm 12,3$ ). L'âge moyen de survenue de la première récurrence tout grade confondu était de 60 ans ( $\pm 11$ ). L'âge moyen de découverte de la première récurrence quand la tumeur primitive était initialement classée au moment du diagnostic en grade I et II est de 57 ans ( $\pm 11$ ), il était de 62 ans ( $\pm 10$ ) quand la tumeur primitive était classée en grade III ( $\pm 10$ ).

Le sex-ratio des tumeurs primitives était de 0,86 (16 hommes et 19 femmes), il était de 0,53 pour les méningiomes de grade I, de 2,3 pour les méningiomes de grade II et de 1,25 pour les méningiomes de grade III.

En moyenne, un patient présentait deux récurrences. 31 patients n'ont présenté qu'une seule récurrence. 7 patients ont présenté deux récurrences, quatre patients ont présentés trois récurrences, un patient a présenté quatre récurrences et un patient 10 récurrences. La durée moyenne entre la première tumeur et l'apparition d'une récurrence était de quatre ans ( $\pm 2,5$  ans).

Au moment du diagnostic, les céphalées étaient présentes chez 20% des patients tandis que les déficits sensitivo-moteurs et l'hypertension intracrânienne chez 24,4%. 31,1% des patients étaient asymptomatiques. Nous n'avons pas de données pour quatre des patients.

Concernant la localisation, 81 tumeurs soit 69% du total étaient des tumeurs de la convexité, 22 tumeurs soit 18 % du total étaient des tumeurs de la base du crâne, cinq tumeurs soit 4% du total étaient des tumeurs de localisation sagittale et sept tumeurs soit 6% du total étaient des tumeurs étendues à la fois de la convexité et de la base du crâne. Nous n'avons pas de données pour trois tumeurs soit 3% des tumeurs.

Aucun patient ne présentait de neurofibromatose de type II et de traitement antérieur par hormonothérapie.

Trois patients soit 6% du total ont reçu une radiothérapie complémentaire à l'exérèse de leur tumeur primitive. Nous n'avons pas de données pour un des patients.

## V.2. Histopathologie

### V.2.1. Données générales

Nous avons relu 115 cas pour 45 patients. Ainsi 45 prélèvements correspondaient aux tumeurs primitives de ces patients et 70 prélèvements correspondaient aux récidives.

L'ensemble des cas a été relu d'une part par un interne (le pathologiste junior) et par un docteur sénior en pathologie.

### V.2.2. Index mitotique

#### V.2.2.1. Etude descriptive

Il était très disparate pour les deux pathologistes : les valeurs rapportées allaient de 0 mitoses / 1,6 mm<sup>2</sup> à 46 mitoses / 1,6 mm<sup>2</sup> pour le pathologiste junior et 65 mitoses / 1,6 mm<sup>2</sup> pour le pathologiste sénior.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre index mitotique de la tumeur primitive et celui de la récidive tant pour le pathologiste junior ( $p=0,77$ ) que sénior ( $p=0,63$ ) (Tableau 12).

En analyse appariée, l'index mitotique était indépendant du statut primitif ou récidivant de la tumeur.

Tableau 12 : Index mitotique moyen rapporté par les pathologistes

|                     | Tumeur primitive | Tumeur récidive  | Total            |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|
| Pathologiste junior | 7,333 +/- 10,604 | 6,533 +/- 9,406  | 6,933 +/- 9,975  |
| Pathologiste sénior | 7,727 +/- 12,212 | 7,595 +/- 10,975 | 7,663 +/- 11,556 |

#### V.2.2.2. Association entre index mitotique et critères histopathologiques OMS 2016

L'index mitotique évalué par le pathologiste sénior est statistiquement associé avec tous les critères histopathologiques étudiés (Tableau 13).

Tableau 13 : Association entre index mitotique évalué par le pathologiste sénior et critères histopathologiques OMS 2016

|                                |     | Index mitotique pathologiste sénior |                  |
|--------------------------------|-----|-------------------------------------|------------------|
|                                |     | Moyenne<br>(+/- écart type)         | P value          |
| Infiltration du parenchyme     | Non | 9,82 (+/- 14,8)                     | <b>0,00713</b>   |
|                                | Oui | 13,85 (+/- 16,2)                    |                  |
| Nécrose                        | Non | 3,28 (+/- 6,0)                      | <b>4,158e-09</b> |
|                                | Oui | 16,94 (+/- 17,4)                    |                  |
| Hypercellularité               | Non | 2,02 (+/- 2,2)                      | <b>2,207e-10</b> |
|                                | Oui | 16,72 (+/- 17,1)                    |                  |
| Nucléole                       | Non | 8,31 (+/- 12,6)                     | <b>4,106e-07</b> |
|                                | Oui | 34,62 (+/- 15,8)                    |                  |
| Désorganisation architecturale | Non | 2,33 (+/- 2,8)                      | <b>1,228e-08</b> |
|                                | Oui | 16,16 (+/- 17,2)                    |                  |
| P.E.C                          | Non | 16,72 (+/- 17,1)                    | <b>0,004588</b>  |
|                                | Oui | 16,92 (+/- 15,6)                    |                  |

### V.2.3. Infiltration du parenchyme cérébral

#### V.2.3.1. Analyse descriptive

Au total, le pathologiste junior a rapporté 50 cas avec infiltration cérébrale dont 18 au sein des tumeurs primitives et le pathologiste sénior 42 dont 16 au sein des tumeurs primitives.

Aucune différence significative entre tumeur primitive et récidive n'a été mise en évidence pour aucun des deux pathologistes :  $p > 0,9999$  pour le junior et  $p = 0,5371$  pour le sénior (Tableau 14).

En analyse appariée, la présence d'infiltration du parenchyme cérébral était indépendante du statut primitif ou récidivant de la tumeur.

Tableau 14 : Infiltration du parenchyme cérébral rapportée par les pathologistes

|           | Pathologiste junior |      | Pathologiste sénior |      |
|-----------|---------------------|------|---------------------|------|
|           | Sans                | Avec | Sans                | Avec |
| Primitive | 26                  | 18   | 28                  | 16   |
| Récidive  | 39                  | 32   | 45                  | 26   |

### V.2.3.2. Association entre infiltration du parenchyme cérébral et autres critères histopathologiques OMS 2016

L'infiltration du parenchyme cérébral est statistiquement corrélée avec la présence de nécrose pour les deux pathologistes. Il l'est également avec la présence d'hypercellularité selon le pathologiste junior et avec un index mitotique  $\geq 4$  mitoses / 1,6mm<sup>2</sup> selon le pathologiste sénior. Toutes ces corrélations sont de qualité modérée.

Il n'y a aucune corrélation avec l'index Ki67 pour aucun des deux pathologistes (Tableau 15).

Tableau 15 : Association entre infiltration du parenchyme et autres critères histopathologiques

|                                       | Pathologiste senior |                         |                       | Pathologiste junior |                        |                       |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|
|                                       | P (Chi2)            | Coefficient de Cramer v | Intensité de relation | P (Chi2)            | Coefficient v deCramer | Intensité de relation |
| Nécrose                               | <b>0,0003902</b>    | 0,349033                | Modérée               | <b>1,155e-13</b>    | 0,3120643              | Modérée               |
| Hypercellularité                      | 0,1225              |                         |                       | <b>0,002439</b>     | 0,2973594              | Modérée               |
| Mitoses $\geq 4$<br>4/10HPF<br>(HPS)  | <b>0,00561</b>      | 0,2776006               | Modérée               | 0,08415             |                        |                       |
| Mitoses $\geq 4$<br>4/10HPF<br>(PHH3) |                     |                         |                       | 0,7568              |                        |                       |
| Ki67>4%<br>(Lecture globale)          |                     |                         |                       | 0,2417              |                        |                       |
| Ki67>4%<br>(Hotspots)                 | 0,1102              |                         |                       | 0,6943              |                        |                       |
| Ki67>4%<br>(Lame numérisée)           |                     |                         |                       | 0,1687              |                        |                       |

#### V.2.4. Sous-type histologique

L'ensemble du recueil des sous-types histologiques est présenté dans le tableau 16.

Tableau 16 : Sous-types histologiques rapportés par les pathologistes

|                | Pathologiste junior |           | Pathologiste sénior |           |
|----------------|---------------------|-----------|---------------------|-----------|
|                | Primitives          | Récidives | Primitives          | Récidives |
| Méningothélial | 32                  | 55        | 22                  | 28        |
| Fibroblastique | 6                   | 8         | 3                   | 6         |
| Angiomateux    | 2                   | 1         | 2                   | 1         |
| Microkystique  | 1                   | 2         | 1                   | 0         |
| Transitionnel  | 0                   | 0         | 6                   | 7         |
| Chordoïde      | 3                   | 5         | 2                   | 5         |
| Rhabdoïde      | 0                   | 0         | 0                   | 2         |
| Anaplasique    | 0                   | 0         | 6                   | 21        |

#### V.2.5. Critères « mineurs » de malignité selon l'OMS 2016

##### V.2.5.1. Hypercellularité

Au total, le pathologiste junior a rapporté 79 cas avec hypercellularité dont 29 au sein des tumeurs primitives et le pathologiste sénior 73 dont 26 au sein des tumeurs primitives.

##### V.2.5.2. Petites cellules

Au total, le pathologiste junior a rapporté 30 cas avec petites cellules dont 11 au sein des tumeurs primitives et le pathologiste sénior 15 dont 6 au sein des tumeurs primitives.

##### V.2.5.3. Macronucléole

Au total, le pathologiste junior a rapporté 42 cas avec petites cellules dont 13 au sein des tumeurs primitives et le pathologiste sénior 13 dont 2 au sein des tumeurs primitives.

La présence de macronucléole est indépendante du statut primitif ou récidivant de la tumeur.

##### V.2.5.4. Perte de l'architecture

Au total, le pathologiste junior a rapporté 74 cas avec petites cellules dont 27 au sein des tumeurs primitives et le pathologiste sénior 73 dont 26 au sein des tumeurs primitives.

La présence de désorganisation architecturale est indépendante du statut primitif ou récidivant de la tumeur.

#### **V.2.5.5. Nécrose**

##### **V.2.5.5.1. Etude descriptive**

Au total, le pathologiste junior a rapporté 64 cas avec nécrose dont 24 tumeurs primitives et le pathologiste sénior 67 dont 25 tumeurs primitives.

Aucune différence significative entre tumeur primitive et récidive n'a été mise en évidence pour aucun des deux pathologistes :  $p > 0,3986$  pour le junior et  $p = 0,4534$  pour le sénior.

La présence de nécrose est indépendante du statut primitif ou récidivant de la tumeur.

##### **V.2.5.5.2. Association entre la nécrose et les autres critères histopathologiques OMS 2016**

La nécrose est statistiquement corrélée avec la présence d'infiltration parenchymateuse, d'hypercellularité et d'un index mitotique  $\geq 4$  mitoses /  $1,6\text{mm}^2$  compté sur lame HPS pour les deux pathologistes. Selon le pathologiste junior elle l'était également avec l'index PHH3 et l'index KI67 compté par méthode globale et méthode des hotspots. L'intensité de la relation était forte pour l'hypercellularité et l'index mitotique et modérée pour l'infiltration du parenchyme chez le pathologiste sénior. Elle était forte pour l'index mitotique chez le pathologiste junior.

Il n'y a aucune association avec l'index KI67 chez le pathologiste sénior ni avec celui-ci évalué sur lame numérisée chez le pathologiste junior (tableaux 17).

Tableau 17 : Association entre présence de nécrose et autres critères histopathologiques

|                                       | Pathologiste senior |                         |                       | Pathologiste junior |                         |                       |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|
|                                       | P (Chi2)            | Coefficient v de Cramer | Intensité de relation | P (Chi2)            | Coefficient v de Cramer | Intensité de relation |
| Infiltration parenchyme               | <b>0,0003902</b>    | 0,349033                | Modérée               | <b>0,001364</b>     | 0,3120643               | Modérée               |
| Hypercellularité                      | 0,1225              |                         |                       | <b>0,002439</b>     | 0,2973594               | Modérée               |
| Mitoses $\geq$ 4<br>4/10HPF<br>(HPS)  | <b>3,513e-07</b>    | 0,4932957               | Forte                 | <b>0,007355</b>     | 0,2650107               | Modérée               |
| Mitoses $\geq$ 4<br>4/10HPF<br>(PHH3) |                     |                         |                       | 0,7568              |                         |                       |
| Ki67>4%<br>(Lecture globale)          |                     |                         |                       | <b>1,247e-08</b>    | 0,5412344               | Forte                 |
| Ki67>4%<br>(Hotspots)                 | 0,1197              |                         |                       | 0,6943              |                         |                       |
| Ki67>4%<br>(Lame numérisée)           |                     |                         |                       | <b>0,004233</b>     | 0,3130032               | Modérée               |

## V.2.6. Critères morphologiques non concernés par la classification OMS 2016

### V.2.6.1. Atypies cyto-nucléaires

Au total, le pathologiste junior a rapporté 39 cas avec atypies cyto-nucléaires importantes dont 14 tumeurs primitives et le pathologiste sénior 27 dont 7 tumeurs primitives.

### V.2.6.2. Hypervascularisation

Au total, le pathologiste junior a rapporté 28 cas avec hypervascularisation dont 15 tumeurs primitives et le pathologiste sénior 20 dont 6 tumeurs primitives.

### V.2.6.3. Prolifération endothéliocapillaire

Au total, le pathologiste junior a rapporté 12 cas avec hypervascularisation dont 4 tumeurs primitives et le pathologiste sénior 20 dont 6 tumeurs primitives.

La présence de prolifération endothéliocapillaire est indépendante du statut primitif ou récidivant de la tumeur.

### V.2.7. Index KI67

Nous n'avons pas pu effectuer de technique immunohistochimique sur 10 prélèvements soit par insuffisance de matériel tumoral, soit par bloc de paraffine indisponible.

#### V.2.7.1. Evaluation de l'index KI67 au microscope

##### V.2.7.1.1. Sur lame totale (lecture globale)

Les mesures d'index KI67 par cette méthode de lecture s'étendaient de 0 à 35% avec une médiane à 3%.

68 méningiomes présentaient un index KI67  $\leq 4\%$ , 37 un index KI67 compris entre 4 et 20% et 7 méningiomes un index KI67  $\geq 20\%$ .

Parmi les tumeurs primitives, 31 méningiomes présentaient un index KI67  $\leq 4\%$  et 14 méningiomes un index KI67 compris entre 4 et 20%. Aucun méningiome ne présentait d'index KI67  $\geq 20\%$ .

Pour les récides, 33 méningiomes présentaient un index KI67  $\leq 4\%$ , 23 méningiomes présentaient index KI67 compris entre 4 et 20% et 7 méningiomes présentaient un index KI67  $\geq 20\%$ .

En analyse non appariée, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre tumeurs primitives et récides :  $p=0,16$  (Tableau 18).

En revanche en analyse appariée, la mesure de l'index KI67 par lecture globale est significativement plus importante avec le statut récidivant ( $p= 0,007477$ ).

Tableau 18 : Evaluation de l'index KI67 par méthode de lecture "globale" selon le pathologiste junior

|                     | Tumeur primitive | Tumeur récidive | Total           |
|---------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Pathologiste junior | 3,400 +/- 2,973  | 5,600 +/- 6,992 | 4,500 +/- 5,455 |

#### V.2.7.1.2. Dans les zones « hotspots »

Les mesures d'index KI67 par cette méthode de lecture s'étendaient de 0 à 50% avec une médiane à 7%.

34 méningiomes présentaient un KI67  $\leq$  4%, 61 méningiomes un index KI67 compris entre 4 et 20% et 13 méningiomes un index KI67 > 20%.

Parmi les tumeurs primitives, 17 méningiomes présentaient un index KI67  $\leq$  4%, 25 méningiomes un index KI67 compris entre 4 et 20 et 3 méningiomes présentaient un index KI67 > 20%.

Pour les récurrences, 17 méningiomes présentaient un index KI67  $\leq$  4%, 36 méningiomes présentaient index ki67 compris entre 4 et 20% et 10 méningiomes présentaient un index KI67 > 20%.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre tumeurs primitives et récurrences :  $p=0,62$  (Tableau 19). En analyse appariée, la mesure de l'index KI67 dans les « hotspots » est indépendante du statut primitif ou récidivant de la tumeur.

Tableau 19 : Evaluation de l'index KI67 dans les zones « hotspots » selon le pathologiste junior

|                     | Tumeur primitive | Tumeur récidive  | Total           |
|---------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Pathologiste junior | 8,267 +/- 6,767  | 9,867 +/- 10,148 | 9,067 +/- 8,614 |

#### V.2.7.2. Mesure de l'index KI67 mesuré sur lame numérisée.

Les mesures d'index KI67 par cette méthode de lecture s'étendaient de 0 à 56% avec une médiane à 7% selon le pathologiste junior et de 0 à 52% avec une médiane à 7% selon le sénior.

- Selon le recueil du pathologiste junior, 37 méningiomes présentaient un KI67  $\leq$  4%, 57 méningiomes un index KI67 compris entre 4 et 20% et 13 méningiomes un index KI67 > 20%.

Parmi les tumeurs primitives, 16 méningiomes présentaient un index KI67  $\leq$  4%, 26 méningiomes un index KI67 compris entre 4 et 20 et 3 méningiomes présentaient un index KI67 > 20%.

Pour les récurrences, 21 méningiomes présentaient un index KI67  $\leq$  4%, 32 méningiomes présentaient index ki67 compris entre 4 et 20% et 10 méningiomes présentaient un index KI67 > 20%.

- Selon celui du pathologiste sénior, 28 méningiomes présentaient un index KI67  $\leq 4\%$ , 61 méningiomes un index KI67 compris entre 4 et 20% et 16 méningiomes un index KI67  $>20\%$ .

Parmi les tumeurs primitives, 13 méningiomes présentaient un index KI67  $\leq 4\%$ , 28 méningiomes un index KI67 compris entre 4 et 20 et 4 méningiomes présentaient un index KI67  $>20\%$ .

Pour les récurrences, 18 méningiomes présentaient un index KI67  $\leq 4\%$ , 33 méningiomes présentaient un index KI67 compris entre 4 et 20% et 12 méningiomes présentaient un index KI67  $>20\%$  (Tableau 20).

Tableau 20 : Evaluation de l'index KI67 par méthode de lecture sur lame numérisée selon les pathologistes juniors et séniors

|                     | Tumeur primitive | Tumeur récidive   | Total            |
|---------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Pathologiste junior | 8,378 +/- 8,040  | 9,750 +/- 10,688  | 9,056 +/- 9,414  |
| Pathologiste sénior | 9,244 +/- 7,221  | 11,163 +/- 10,458 | 10,182 +/- 8,950 |

En analyse appariée, la mesure de l'index KI67 sur lame numérisée est indépendante du statut primitif ou récidivant de la tumeur.

### V.2.7.3. Association entre l'index KI67 et l'index mitotique

Les coefficients de corrélation de Spearman obtenus indiquent une relation monotone modérément positive et significative entre les index KI67 des pathologistes junior et sénior et l'index mitotique. Cette association est mise en évidence quelle que soit la méthode de comptage de l'index KI67 (tableau 21).

Tableau 21 : Association entre index mitotiques mesurés par les deux pathologistes et index KI67 en fonction de la méthode de lecture

|                        | KI67 lecture globale       |                 | KI67 hotspot               |                  | KI67 lame numérisée junior |                  | KI67 lame numérisée sénior |                  |
|------------------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------|
|                        | Coefficient de corrélation | P value         | Coefficient de corrélation | P value          | Coefficient de corrélation | P value          | Coefficient de corrélation | P value          |
| Index mitotique Junior | 0,327                      | <b>0,000668</b> | 0,436                      | <b>3,332e-06</b> | 0,378                      | <b>7,787e-05</b> |                            |                  |
| Index mitotique Sénior |                            |                 | 0,465                      | <b>8,242e-07</b> | 0,419                      | <b>1,175e-05</b> | 0,491                      | <b>1,628e-07</b> |

### V.2.7.4. Association de l'index ki67 et des critères histopathologiques inclus dans la classification OMS 2016

L'index KI67 est statistiquement associé à la présence de nécrose, d'hypercellularité et de nucléole proéminent pour des valeurs >11%. Aucune association significative n'est retrouvée pour l'infiltration du parenchyme, la désorganisation architecturale et la P.E.C (tableau 22).

Tableau 22 : Association entre index KI67 mesuré sur lame numérisée par le pathologiste junior et critères histopathologiques OMS 2016

|                                |     | Index KI67 sur lame numérisée |                               |                |
|--------------------------------|-----|-------------------------------|-------------------------------|----------------|
|                                |     | Moyenne<br>(+/- écart type)   | Médiane<br>(minimum, maximum) | P value        |
| Infiltration du parenchyme     | Non | 10,45 (+/- 11,7)              | 5 (1,56)                      | 0,2561         |
|                                | Oui | 9,64 (+/- 6,5)                | 9,5 (1,31)                    |                |
| Nécrose                        | Non | 8,08 (+/- 8,3)                | 5 (1,40)                      | <b>0,03148</b> |
|                                | Oui | 11,95 (+/- 10,9)              | 10 (1,56)                     |                |
| Hypercellularité               | Non | 8,05 (+/- 9,3)                | <b>5 (1,40)</b>               | <b>0,01898</b> |
|                                | Oui | 11,22 (+/- 10,1)              | <b>9,5 (1,56)</b>             |                |
| Nucléole                       | Non | 8,97 (+/- 10,2)               | <b>5 (1, 56)</b>              | <b>0,01113</b> |
|                                | Oui | 11,97 (+/- 9,1)               | <b>10 (1; 47)</b>             |                |
| Désorganisation architecturale | Non | 8,6 (+/- 8,9)                 | 5 (1; 40)                     | 0,1616         |
|                                | Oui | 11,1 (+/- 10,5)               | 9 (1; 56)                     |                |
| P.E.C                          | Non | 10,18 (+/- 9,1)               | 8 (1,47)                      | 0,2333         |
|                                | Oui | 9,64 (+/- 15,6)               | 5 (1,56)                      |                |

## V.2.8. Grade tumoral

### V.2.8.1. Etude descriptive

Le pathologiste junior a classé au total 29 tumeurs en grade I, 44 tumeurs en grade II et 17 tumeurs en grade III. Le pathologiste sénior a lui classé au total 27 méningiomes en grade I, 46 méningiomes en grade II et 13 méningiomes en grade III.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre tumeurs primitives et récidive pour aucun des deux pathologistes :  $p=0,6932$  pour le junior et  $p=0,5636$  pour le sénior (Tableau 23). En analyse appariée, il n'y a pas d'augmentation significative du grade tumoral avec le statut récidivant.

Les différents critères histologiques en fonction du grade sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 23 : Grades tumoraux rapportés par les pathologistes

|           | Pathologiste junior |          |           | Pathologiste sénior |          |           |
|-----------|---------------------|----------|-----------|---------------------|----------|-----------|
|           | Grade I             | Grade II | Grade III | Grade I             | Grade II | Grade III |
| Primitive | 16                  | 20       | 9         | 12                  | 26       | 6         |
| Récidive  | 13                  | 24       | 8         | 15                  | 20       | 7         |

Tableau 24 : Fréquence de survenue des différents critères évalués en fonction du grading final de la tumeur primitive

|                                    |                | Grade I       |               | Grade II      |               | Grade III     |                 |
|------------------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
|                                    |                | Junior        | Senior        | Junior        | Senior        | Junior        | Senior          |
| Nombre moyen de mitoses            |                | 1,33 +/- 0,89 | 1,25 +/- 0,83 | 3,55 +/- 2,57 | 5,03 +/- 3,35 | 23,9 +/- 7,28 | 32,33 +/- 13,78 |
| Infiltration du parenchyme         |                | 0             | 0             | 14 (70%)      | 14 (53,85%)   | 4 (40%)       | 2 (33,33%)      |
| Ki67 moyen sur lame numérisée      |                | 4,33 +/- 2,94 | 5,33 +/- 2,62 | 8,8 +/- 4,6   | 9,35 +/- 5,18 | 13,6 +/- 8,36 | 14,9 +/- 5,68   |
| Nécrose                            |                | 4 (26,67 %)   | 2 (16,67%)    | 12 (60%)      | 17 (65,38%)   | 8 (80%)       | 6 (100%)        |
| Hypercellularité                   |                | 3 (20%)       | 2 (16,67%)    | 16 (80%)      | 18 (69,23%)   | 10 (100%)     | 6 (100%)        |
| Petites cellules                   |                | 1 (6,67%)     | 0             | 6 (30%)       | 5 (19,23%)    | 4 (40%)       | 1 (16,67%)      |
| Macro-nucléole                     |                | 1 (6,67%)     | 0             | 3 (15%)       | 0             | 9 (90%)       | 2 (33,33%)      |
| Perte de l'architecture            |                | 2 (13,33%)    | 3 (25%)       | 15 (75%)      | 17 (65,38%)   | 10 (100%)     | 6 (100%)        |
| Atypies cyto-nucléaires            |                | 1 (6,67%)     | 0             | 4 (20%)       | 5 (19,23%)    | 9 (90%)       | 2 (33,33%)      |
| Vascularisation importante         |                | 4 (26,67%)    | 3 (25%)       | 6 (30%)       | 2 (7,69%)     | 5 (50%)       | 1 (16,67%)      |
| Prolifération endothéliocapillaire |                | 0             | 0(0%)         | 1 (5%)        | 5 (19,23%)    | 3 (30%)       | 3 (50%)         |
| Sous-type histologique             | Méningothélial | 6 (13,33%)    | 4 (8,89%)     | 16 (35,56%)   | 18 (40%)      | 10 (22,22%)   | 0               |
|                                    | Fibroblastique | 6 (13,33%)    | 2 (4,44%)     | 1 (2,22%)     | 1 2,22%)      | 0             | 0               |
|                                    | Angiomateux    | 2 (4,44%)     | 2 (4,44%)     | 0             | 0             | 0             | 0               |
|                                    | Microkystique  | 1 2,22%)      | 0             | 0             | 1 2,22%)      | 0             | 0               |
|                                    | Transitionnel  | 0             | 4 (8,89%)     | 0             | 2 (4,44%)     | 0             | 0               |
|                                    | Chordoïde      | 0             | 0             | 3 (6,67%)     | 2 (4,44%)     | 0             | 0               |
|                                    | Rhabdoïde      | 0             | 0             | 0             | 0             | 0             | 0               |
|                                    | Anaplasique    | 0             | 0             | 0             | 0             | 0             | 6 (13,33%)      |

### V.2.8.2. Association entre grade tumoral et critères histopathologiques

Les résultats obtenus par le pathologiste sénior mettent en évidence une forte association significative entre grade tumoral et tous les critères mineurs de malignité selon l'OMS 2016 à part la présence de petites cellules où aucune association significative n'est mise en évidence. Il existe également une association modérée et significative du grade tumoral avec la présence de PEC ou le score de Simpson (tableau 25).

Tableau 25 : Association entre grade tumoral et critères histopathologiques évalués par les deux pathologistes

|                                | Pathologiste junior |                         |                            | Pathologiste senior |                         |                            |
|--------------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------|
|                                | P value (Chi2)      | Coefficient v de Cramer | Intensité de l'association | P value (Chi2)      | Coefficient v de Cramer | Intensité de l'association |
| Hypercellularité               | <b>2,493e-07</b>    | 0,5076491               | Forte                      | <b>5,765e-09</b>    | 0,5794623               | Forte                      |
| Petites cellules               | <b>0,00557</b>      | 0,2966025               | Modérée                    | 0,07396             |                         |                            |
| Désorganisation architecturale | <b>0,00557</b>      | 0,2966025               | Modérée                    | <b>1,061e-07</b>    | 0,5331256               | Forte                      |
| Nécrose                        | <b>1.938e-08</b>    | 0,548639                | Forte                      | <b>1,137e-09</b>    | 0,6037536               | Forte                      |
| Nucléole proéminent            | <b>1,08e-12</b>     | 0,6833892               | Forte                      | <b>0,0004998</b>    | 0,5789388               | Forte                      |
| PEC                            | 0,1204              |                         |                            | <b>0,0001972</b>    | 0,3885783               | Modérée                    |
| Simpson                        | <b>1,938e-08</b>    | 0,548639                | Forte                      | 0,4623              |                         |                            |

L'analyse des résultats du pathologiste junior met en évidence une association significative et forte entre grade tumoral et tous les critères mineurs de malignité de l'OMS 2016 sauf pour le critère présence de petites cellules où l'association est d'intensité modérée. Aucune association significative entre grade tumoral et les critères PEC et score de Simpson (tableau 25).

### V.2.8.3. Association entre grade tumoral et index mitotiques et KI67

On note chez le pathologiste sénior une association significative entre les index mitotiques et le KI67 avec le grade tumoral (tableau 26).

Tableau 26 : Moyenne des index mitotiques et du KI67 en fonction des grades tumoraux selon le pathologiste sénior

|                 | Tous grades confondus | Grade I   | Grade II   | Grade III   | P value                      |
|-----------------|-----------------------|-----------|------------|-------------|------------------------------|
| Index mitotique | 11,3+/-15,4           | 0,8+/-0,9 | 5,8+/-4,5  | 34,4+/-15,4 | <b>&lt;2,2<sup>-16</sup></b> |
| Index KI67      | 11,1+/-9,6            | 4,7+/-2,2 | 11,7+/-9,4 | 20,3+/-10,4 | <b>1,35<sup>-16</sup></b>    |

Chez le pathologiste junior, le grade tumoral est également corrélé avec l'index mitotique et l'index KI67 selon toutes les méthodes de lecture. La lecture par hotspot présente des résultats assez proches des lectures sur lame numérisée (tableau 27).

Tableau 27 : Moyenne des index mitotiques et du KI67 en fonction des grades tumoraux selon le pathologiste junior

|                 |          | Tous grades confondus | Grade I   | Grade II   | Grade III   | P value                      |
|-----------------|----------|-----------------------|-----------|------------|-------------|------------------------------|
| Index mitotique | HPS      | 9,6+/-12,0            | 1,1+/-1,1 | 5,3+/-5,0  | 26,2+/-10,7 | <b>&lt;2,2<sup>-16</sup></b> |
|                 | PHH3     | 5,0+/-9,7             | 1,2+/-1,4 | 3,0+/-3,5  | 16,3+/-17,3 | <b>5,09-6</b>                |
| Index KI67      | Global   | 5,3+/-6,3             | 2,4+/-1,6 | 5,4+/-5,1  | 9,1+/-10,1  | <b>0,00001674</b>            |
|                 | Hotspot  | 10,2+/-9,3            | 5,3+/-3,9 | 10,2+/-8,7 | 17,3+/-11,6 | <b>2,077<sup>-6</sup></b>    |
|                 | Numérisé | 4,8+/-9,9             | 4,8+/-3,8 | 10,2+/-9,3 | 18,0+/-12,2 | <b>6,742<sup>-7</sup></b>    |

## V.2.9. Index PHH3

### V.2.9.1. Etude descriptive

Les valeurs rapportées s'étendaient de 0 noyaux marqués / 1,6 mm<sup>2</sup> à 54 noyaux marqués / 1,6 mm<sup>2</sup> (Tableau 28).

Tableau 28 : Mesure de l'index PHH3 par le pathologiste junior comparée aux index mitotiques rapportés par les deux pathologistes.

|                                        | Tumeur primitive | Tumeur récidive  | Total            |
|----------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Index PHH3<br>Pathologiste junior      | 3,9 +/- 4,18     | 5,78 +/- 6,5     | 4,97 +/- 5,56    |
| Index mitotique<br>Pathologiste junior | 7,333 +/- 10,604 | 6,533 +/- 9,406  | 6,933 +/- 9,975  |
| Index mitotique<br>Pathologiste sénior | 7,727 +/- 12,212 | 7,595 +/- 10,975 | 7,663 +/- 11,556 |

#### V.2.9.2. Etude de l'association entre l'index PHH3 avec les index mitotiques et KI67

On observe une forte corrélation significative entre index PHH3 et index mitotiques mesurés par les deux pathologistes. L'association bien que significative était de faible intensité pour l'index KI67 quel que soit la méthode de comptage (Tableau 29)

Tableau 29 : Association entre index PHH3 et index mitotiques et KI67

|            | Index mitotique Junior     |                  | Index mitotique sénior     |                  | KI67 global junior         |                | KI67 hotspot junior        |                 | KI67 numérisé sénior       |                |
|------------|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|----------------|
|            | Coefficient de corrélation | P value          | Coefficient de corrélation | P value          | Coefficient de corrélation | P value        | Coefficient de corrélation | P value         | Coefficient de corrélation | P value        |
| Index PHH3 | 0,621                      | <b>9,224e-12</b> | 0,677                      | <b>4,826e-14</b> | 0,284                      | <b>0,00728</b> | 0,341                      | <b>0,001166</b> | 0,245                      | <b>0,02229</b> |

#### V.2.9.3. Etude de l'association entre l'index PHH3 avec les critères histopathologiques de l'OMS 2016

Il existe une association significative entre index PHH3 et les critères présence de nécrose, d'hypercellularité et de désorganisation architecturale pour des valeurs autour de 7 mitoses marquées / 1,6mm<sup>2</sup>. L'association avec le critère présence de macronucléoles est également significative pour des valeurs supérieures à 11 mitoses marquées / 1,6mm<sup>2</sup> (Tableau 30).

Tableau 30 : Association entre index PHH3 et critères histopathologiques OMS 2016

|                                |     | Index PHH3                  |                  |
|--------------------------------|-----|-----------------------------|------------------|
|                                |     | Moyenne<br>(+/- écart type) | P value          |
| Infiltration du parenchyme     | Non | 5,23 (+/- 11,6)             | 0.1397           |
|                                | Oui | 4,64 (+/- 6,3)              |                  |
| Nécrose                        | Non | 2,65 (+/- 7,7)              | <b>0.002551</b>  |
|                                | Oui | 7,31 (+/- 10,9)             |                  |
| Hypercellularité               | Non | 1,64 (+/- 2,0)              | <b>0.006783</b>  |
|                                | Oui | 6,68 (+/- 11,4)             |                  |
| Nucléole                       | Non | 2,21 (+/- 3,9)              | <b>3.739e-05</b> |
|                                | Oui | 11,27 (+/- 14,8)            |                  |
| Désorganisation architecturale | Non | 1,8 (+/- 1,9)               | <b>0.02817</b>   |
|                                | Oui | 7,26 (+/- 12,1)             |                  |
| P.E.C                          | Non | 5,2 (+/- 10,1)              | 0.3972           |
|                                | Oui | 3,0 (+/- 5,0)               |                  |

### V.3. Etude de la concordance inter-observateurs

#### V.3.1. Grade tumoral

Au total, 80% des échantillons classés en grade I, 84% des échantillons classés en grade II et 92% des échantillons classés en grade III ont été classés de la même manière par les 2 pathologistes.

Le coefficient kappa de Cohen correspondant est de 0,71 [0,597-0,823]  $p=8,717^{-35}$  correspondant à une bonne qualité de concordance (Tableau 31).

La concordance était similaire entre les 2 pathologistes lorsque l'on ne considérait que les tumeurs primitives. Le coefficient kappa de Cohen correspondait à 0.71 [0,537-0,892]  $p=0,091$ .

Tableau 31 : Concordance inter-observateur entre pathologistes concernant le grade tumoral

| Junior | 32 grades I | 50 grades II | 31 grades III |
|--------|-------------|--------------|---------------|
|--------|-------------|--------------|---------------|

|        |             |              |               |
|--------|-------------|--------------|---------------|
| Senior | 31 grades I | 55 grades II | 27 grades III |
|--------|-------------|--------------|---------------|

### V.3.2. Index mitotique

La valeur de l'index mitotique rapportée par le pathologiste junior était bien corrélée à celle rapportée par le pathologiste sénior. Le coefficient de corrélation intra classe était de 0,889 [0,835-0,92]  $p=6,5^{-36}$ . Cette corrélation était la plus élevée pour les faibles valeurs d'index mitotique. Les plus grandes dispersions étaient retrouvées lorsque l'index mitotique dépassait 30 mitoses/ 1,6 mm<sup>2</sup> (figure 37).

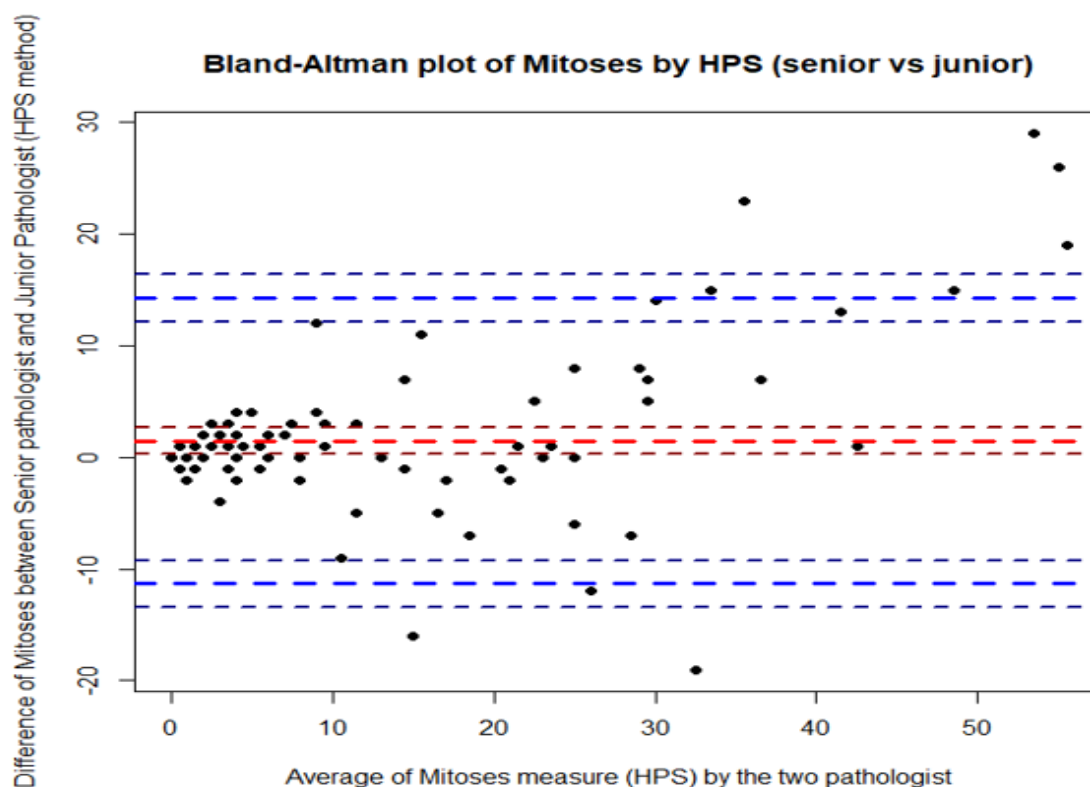


Figure 37 : Corrélation des valeurs de l'index mitotique entre pathologiste junior et sénior

### V.3.3. Infiltration du parenchyme cérébral

Le coefficient kappa de Cohen est de 0,748 [0,625-0,870]  $p=5,463^{-33}$  correspondant à une bonne qualité de concordance.

### V.3.4. Critères histopathologiques

La concordance pour les différents critères est résumée dans le tableau 32.

Tableau 32 : Résumé de la concordance entre pathologistes pour les critères histopathologiques.

| Critère                            |        | Avec | Sans | Coefficient kappa de Cohen | P value                    | Degré de corrélation |
|------------------------------------|--------|------|------|----------------------------|----------------------------|----------------------|
| Hypercellularité                   | Junior | 79   | 36   | 0,575 [0,417-0,732]        | <b>7,694<sup>-13</sup></b> | Modérée              |
|                                    | Sénior | 73   | 42   |                            |                            |                      |
| Petites cellules                   | Junior | 30   | 85   | 0,489 [0,301-0,676]        | <b>3,114<sup>-7</sup></b>  | Modérée              |
|                                    | Sénior | 15   | 100  |                            |                            |                      |
| Macro-nucléoles                    | Junior | 42   | 73   | 0,156 [0,052-0,259]        | <b>3,222<sup>-3</sup></b>  | Très faible          |
|                                    | Sénior | 13   | 102  |                            |                            |                      |
| Perte de l'architecture            | Junior | 74   | 41   | 0,507 [0,342-0,671]        | <b>1,491<sup>-9</sup></b>  | Modérée              |
|                                    | Sénior | 74   | 41   |                            |                            |                      |
| Nécrose                            | Junior | 64   | 51   | 0,734 [0,609-0,859]        | <b>1,398<sup>-30</sup></b> | Bonne                |
|                                    | Sénior | 67   | 41   |                            |                            |                      |
| Atypies cyto-nucléaires            | Junior | 39   | 76   | 0,351 [0,215-0,487]        | <b>4,157<sup>-7</sup></b>  | Faible               |
|                                    | Sénior | 27   | 88   |                            |                            |                      |
| Vascularisation importante         | Junior | 28   | 88   | 0,239 [0,101-0,380]        | <b>4,157<sup>-7</sup></b>  | Faible               |
|                                    | Sénior | 20   | 94   |                            |                            |                      |
| Prolifération endothéliocapillaire | Junior | 12   | 103  | 0,355 [0,140-0,570]        | <b>1,242<sup>-3</sup></b>  | Faible               |
|                                    | Sénior | 24   | 91   |                            |                            |                      |

### V.3.5. Etude comparative de l'index KI67

#### V.3.5.1. Corrélation de l'index KI67 mesuré sur lame entière « mesure globale »

La valeur de l'index KI67 rapportée par le pathologiste junior sur lame entière a une tendance à être faiblement corrélée à celle rapportée par le pathologiste sénior, le coefficient de corrélation intra classe étant de 0,597 [0,046-0,813]  $p=1,67$ .

#### V.3.5.2. Corrélation de l'index KI67 mesuré par « hotspots »

La valeur de l'index KI67 rapportée par le pathologiste junior par la méthode des hotspots était bien corrélée à celle rapportée par le pathologiste sénior. Le coefficient de corrélation intra classe était de 0,905 [0,862-0,935]  $p=3,95^{37}$  (figure 38).

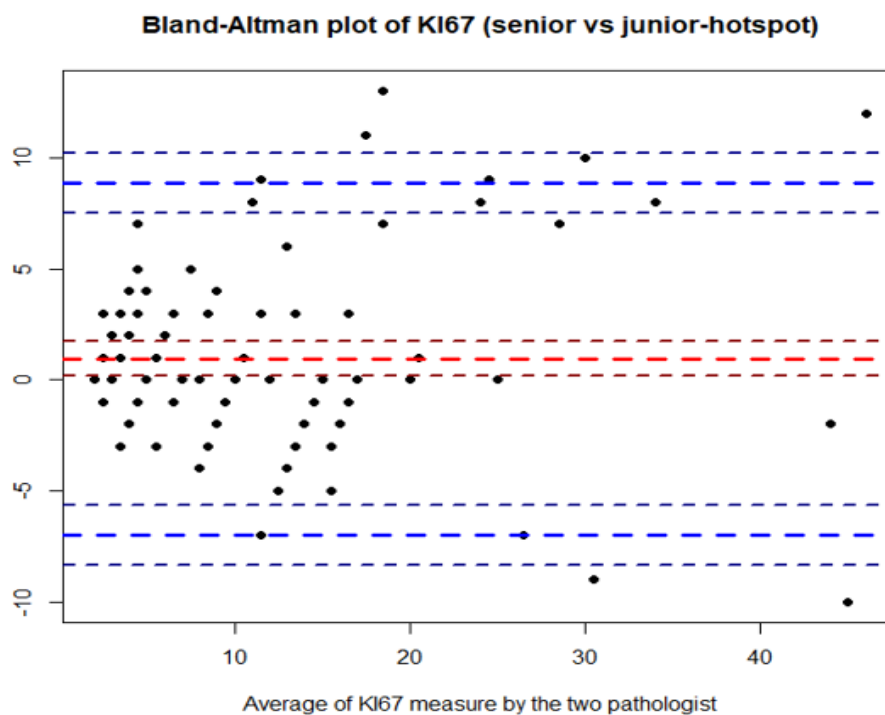


Figure 38 : Corrélation des valeurs de l'index Ki67 entre pathologistes sénior et junior selon la méthode des « hotspots »

### V.3.5.3. Corrélation de l'index Ki67 mesuré dans les zones « hotspots » sur lame numérisée

La valeur de l'index Ki67 rapportée par le pathologiste junior par lecture sur lame numérisée était très bien corrélée à celle rapportée par le pathologiste sénior. Le coefficient de corrélation intra classe était de 0,938 [0,906-0,959]  $p=2,09^{-37}$  (Figure 39).

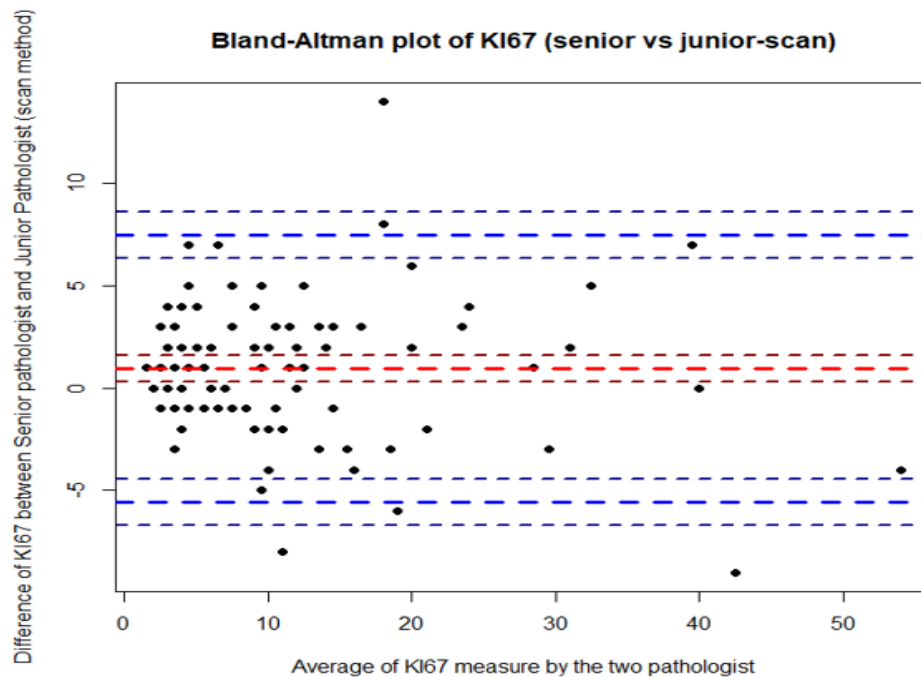


Figure 39 : Corrélation des valeurs de l'index KI67 évalué dans les zones « hotspots » sur lame numérisée entre pathologiste sénior et junior

#### V.4. Etude comparative de l'index PHH3

La corrélation entre mesure de l'index PHH3 et mesure de l'index mitotique était modérée tant pour celui du pathologiste junior que celui du pathologiste sénior. Le coefficient de corrélation intra classe pour la corrélation avec l'index mitotique du pathologiste junior était de 0,713 [0,548-0,816]  $p=2,16^{-09}$ , celui pour la corrélation avec le pathologiste sénior était de 0,662 [0,524-0,764]  $p=1,86^{-12}$ .

Comme avec l'index mitotique, la corrélation la plus élevée est retrouvée pour les valeurs < 10 (Figure 40).

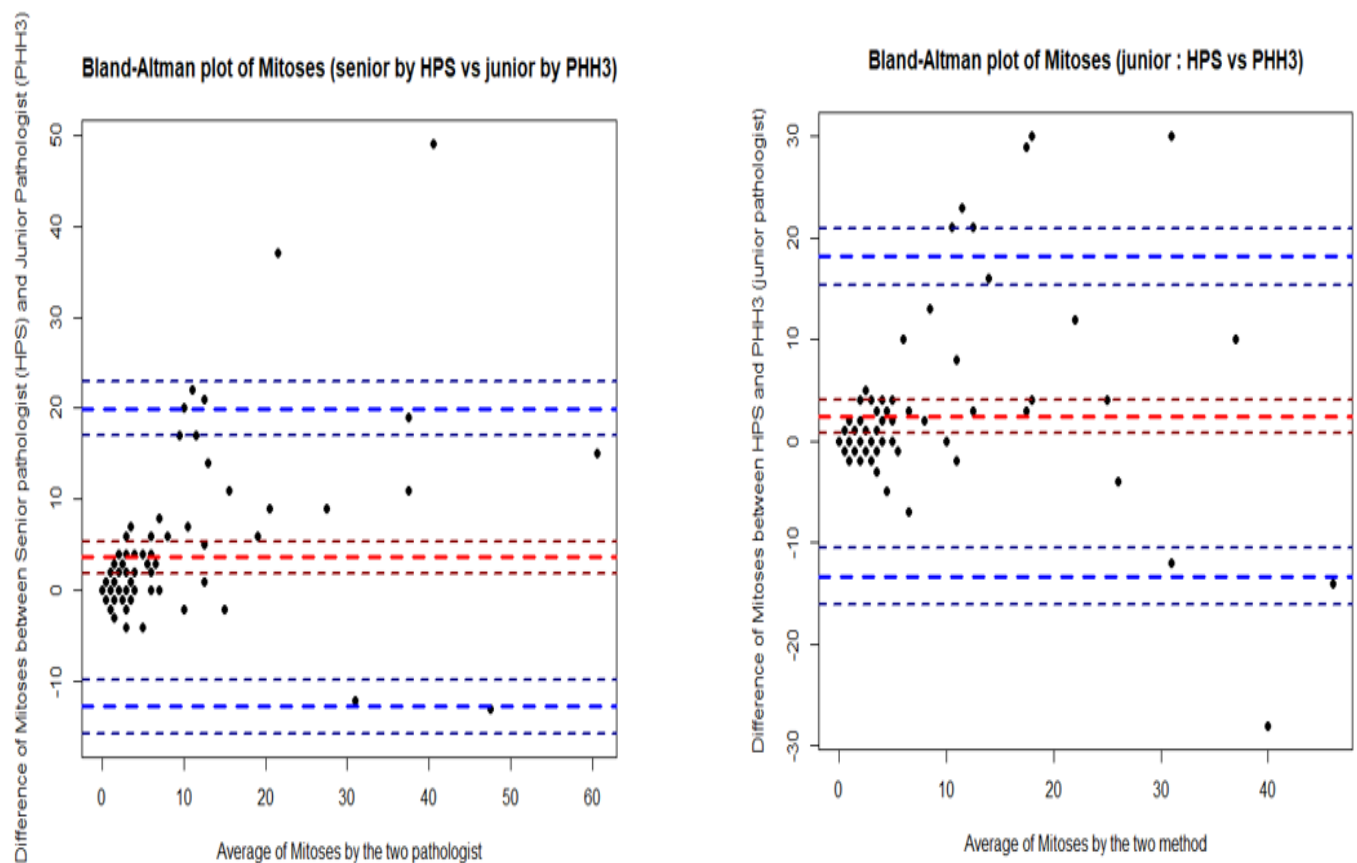


Figure 40 : Corrélation entre les valeurs de l'index PHH3 mesuré par le pathologiste junior et l'index mitotique mesuré par le pathologiste junior et sénior

## V.5. Résumé de la concordance entre pathologistes

Elle est illustrée dans le tableau 33.

Tableau 33 : Qualité de la concordance entre pathologistes junior et sénior

| Critère                            | Coefficient kappa de Cohen /<br>Coefficient de corrélation intra-classe | P value             | Degré de corrélation |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
| Index mitotique                    | 0,889                                                                   | 6,5 <sup>-36</sup>  | Bonne                |
| Infiltration parenchyme cérébral   | 0,748                                                                   | 5,46 <sup>-33</sup> | Bonne                |
| Hypercellularité                   | 0,575                                                                   | 7,69 <sup>-13</sup> | Modérée              |
| Petites cellules                   | 0,489                                                                   | 3,11 <sup>-07</sup> | Modérée              |
| Macronucléoles                     | 0,156                                                                   | 3,32 <sup>-03</sup> | Très faible          |
| Perte de l'architecture            | 0,507                                                                   | 1,49 <sup>-09</sup> | Modérée              |
| Nécrose                            | 0,734                                                                   | 1,39 <sup>-30</sup> | Bonne                |
| Grade tumoral                      | 0,71                                                                    | 8,71 <sup>-35</sup> | Bonne                |
| Atypies cyto-nucléaires            | 0,351                                                                   | 4,15 <sup>-07</sup> | Faible               |
| Vascularisation importante         | 0,239                                                                   | 7,24 <sup>-04</sup> | Faible               |
| Prolifération endothéliocapillaire | 0,355                                                                   | 1,24 <sup>-03</sup> | Faible               |
| Index KI67 par « vision globale »  | 0,597                                                                   | 1,67 <sup>-02</sup> | Modérée              |
| Index KI67 par « hotspots »        | 0,905                                                                   | 3,57 <sup>-37</sup> | Excellente           |
| Index KI67 sur lame numérisée      | 0,938                                                                   | 2,09 <sup>-37</sup> | Excellente           |
| PHH3 vs index mitotique junior     | 0,713                                                                   | 1,86 <sup>-12</sup> | Modérée              |
| PHH3 vs index mitotique sénior     | 0,662                                                                   | 2,1 <sup>-09</sup>  | Modérée              |

## VI. Discussion

---

### VI.1. Intérêt scientifique de notre travail

Notre travail avait pour but d'effectuer une étude histopathologique et immunohistochimique sur les prélèvements tumoraux de 45 patients atteints de méningiomes ainsi que sur les prélèvements issus des récidives de ces mêmes tumeurs. L'objectif était de déterminer la présence de certains critères pouvant permettre de prédire le risque de ces récidives afin de dépister au plus tôt quelle tumeur fera partie des 20% de méningiomes récidivants/agressifs. A notre connaissance, aucune série dans la littérature n'a encore comparé de cette manière tumeurs primitives et leurs récidives.

Un de nos objectifs secondaire était d'étudier la concordance dans l'évaluation des critères de gradation existants. Quelques études telles que la série de Rogers et al. (39) se sont déjà intéressées à ce sujet. Les résultats de notre étude peuvent ainsi apporter de nouvelles données afin de répondre au problème rencontré en routine par les pathologistes lors de la gradation de méningiomes.

### VI.2. Index mitotique

Dans notre série nous avons calculé l'index mitotique tel que proposé par l'OMS 2016 pour chacune de nos tumeurs. Les résultats de notre étude semblent confirmer le lien entre index mitotique et grade tumoral mis en évidence par l'OMS dans sa classification 2016. Ainsi, plus le grade tumoral était élevé, plus le nombre de mitoses rapporté sur nos lames était grand. Ainsi le seuil d'index mitotique corrélé au grade II était  $> 5$  mitoses/ $1,6 \text{ mm}^2$  pour les deux pathologistes ( $p < 2,2^{-16}$ ). Celui corrélé au grade III était  $> 26$  mitoses/ $1,6 \text{ mm}^2$  ( $p < 2,2^{-16}$ ) pour le pathologiste junior et  $> 34$  mitoses/ $1,6 \text{ mm}^2$  ( $p < 2,2^{-16}$ ) pour le pathologiste sénior.

L'index mitotique était également significativement corrélé avec les autres critères histopathologiques étudiés. Les seuils d'index mitotiques les plus bas étaient  $> 2$  mitoses/ $1,6 \text{ mm}^2$  ( $p = 2,207^{-10}$ ) pour l'hypercellularité ( $2,207e-10$ ) et la désorganisation architecturale ( $1,228e-08$ ). Le seuil d'index mitotique pour la nécrose était  $> 3$  mitoses/ $1,6 \text{ mm}^2$  ( $p = 4,158e-09$ ). Il était  $> 8$  mitoses/ $1,6 \text{ mm}^2$  ( $p = 4,106e-07$ ) pour les macronucléoles et  $> 9$  mitoses/ $1,6 \text{ mm}^2$  pour l'infiltration du parenchyme cérébral ( $p = 0,00713$ ).

Ricardo et al (86) démontrent dans leur méta-analyse des différences significatives de survie sans progression entre des méningiomes de grade II présentant des index mitotiques plus ou moins élevés. Ils proposent une sous classification à l'intérieur des méningiomes de grade II avec pour cut-off un index mitotique  $> 7 / 1,6 \text{ mm}^2$  et recommandent de rapporter cet index mitotique comme une variable quantitative pour les études à venir.

La corrélation entre pathologistes concernant l'index mitotique était bonne dans notre étude, tandis que la littérature a tendance à décrire des taux de variabilité inter-observateurs parfois

non négligeables (86). Les discordances dans notre étude intéressaient surtout des valeurs d'index mitotiques comprises entre 4 et 20 mitoses / 1,6mm<sup>2</sup>. Cet intervalle d'index mitotique est également le plus sujet aux discordances dans la littérature (39). Saygin et al. proposent d'effectuer un comptage sur lame numérisée afin d'augmenter la concordance entre lecteurs (87).

De nombreux facteurs peuvent influencer la lecture de l'index mitotique. Le choix de la zone tumorale qui peut être plus ou moins riche en mitoses du fait de l'hétérogénéité tumorale spatiale. Des noyaux pycnotiques ou apoptotiques peuvent être intégrés à tort dans l'index mitotique. En cas d'embolisation, il peut exister une augmentation du nombre de mitoses tumorale en périphérie des zones nécrosées (88). La connaissance de ces facteurs et leur prise en compte lors du compte de l'index mitotique est nécessaire afin d'harmoniser les résultats entre différents pathologistes.

### **VI.3. Index KI67**

Bien que l'OMS évoque le lien entre forte expression du KI67 et agressivité des méningiomes, elle ne propose pas de méthode standardisée d'évaluer ce dernier. Nous avons dans notre travail essayé de prendre en compte ce manque de standardisation en étudiant l'impact de l'index KI67 en fonction de différentes méthodes pour le calculer.

Nos résultats semblent confirmer l'association significative entre agressivité du méningiome et index KI67. Ainsi nos moyennes d'index KI67 étaient plus importantes à mesure qu'augmentait le grade tumoral. L'index KI67 était en revanche modérément associé à l'index mitotique (coefficient de corrélation =0,491, p=1,628e-07)

L'index KI67 moyen pour le pathologiste sénior était de 4,7% pour les tumeurs de grade I, de 11,7% pour les tumeurs de grade II et de 20,3% pour les tumeurs de grade III (1,35<sup>-16</sup>). Celui du pathologiste junior mesuré sur lame numérisée était de 4,8% pour les méningiomes de grade I, de 10,2% pour les méningiomes de grade II et de 18,0% pour les méningiomes de grade III (6,742<sup>-7</sup>). Dans une méta-analyse effectuée sur 53 études concernant 6500 méningiomes, Abry et al. reportent un index KI67 moyen de 3% pour les grades I, 8% pour les grades II et 17% pour les grades III (89). Nos résultats bien que similaires sont majoritairement supérieurs de 2% aux résultats de Abry et al. Ces résultats peuvent s'interpréter par notre faible nombre de cas en comparaison du total des cas étudiés dans cette méta-analyse et par un biais de sélection et d'information du fait du caractère obligatoirement récidivant de nos méningiomes.

De plus, l'index KI67 était significativement corrélé aux critères d'agressivité nécrose (p=0,03148), hypercellularité (p=0,01898) et macronucléole (p=0,01113) avec un seuil grossièrement supérieur à 8%.

Ainsi, le seuil de 4% proposé dans l'OMS pour définir les tumeurs de grade II semble discutable pour des valeurs <8%. Dans leur méta-analyse portant sur 43 études Liu et al. (90)

démontrent des cutt-off d'index KI67 significativement associés à une récurrence tumorale variant entre 2% et 20% en fonction des études. Cette variabilité est en partie la conséquence de différences méthodologiques entre études lors de l'évaluation de l'index KI67.

L'index KI67 moyen mesuré par méthode des hotspots était de 5,3% pour les tumeurs de grade I, de 10,2% pour les tumeurs de grade II et de 17,3% pour les tumeurs de grade III. Ces résultats sont équivalents à ceux calculés sur lame numérisée et semblent indiquer que la méthode de lecture par hotspots est un bon substitut de la méthode par lame numérisée. Ceci semble confirmer les résultats de Vankalakunt et al. qui démontrent l'impact pronostic de la mesure de l'index KI67 dans ces zones de hotspots est supérieur à celui de l'index KI67 évalué dans des zones aléatoires (91).

La moyenne des index KI67 mesurés par lecture globale était inférieure de 3% à celle obtenue par lecture sur lame numérisée pour les tumeurs de grade I, de 5 % pour les tumeurs de grade II et de 8% pour les tumeurs de grade III. Cette méthode a pour inconvénient de « diluer » les cellules exprimant le KI67 au sein des cellules ne l'exprimant pas alors que la méta analyse de Vankalakunt tend à démontrer que le potentiel de récurrence des méningiomes serait plus dépendant des sous populations fortement prolifératives. A notre connaissance aucun auteur de la littérature ne recommande une évaluation du KI67 par cette méthode.

A l'instar de l'index mitotique, de nombreux facteurs peuvent influencer la lecture de l'index KI67. Les étapes pré-analytiques sont essentielles afin d'obtenir une technique immunohistochimique de qualité. En effet le type de fixateur utilisé, la durée de fixation, la température de fusion de la paraffine et bien d'autres paramètres peuvent influencer sur la qualité de la lecture (92). De plus l'OMS n'émet aucune recommandation sur ces étapes pré-analytiques. Chaque laboratoire est ainsi libre d'utiliser son propre protocole. Ce manque de standardisation des pratiques peut potentiellement diminuer la reproductibilité de la lecture de l'index KI67.

Enfin, de nombreux marquages tels que les noyaux de cellules inflammatoires ou endothéliales peuvent également être interprétés comme faussement positifs.

#### **VI.4. PHH3 et index mitotiques**

Nous observons dans notre étude une association significative et de forte qualité entre l'index PHH3 et les index mitotiques rapportés par les deux pathologistes. Ce résultat est comparable à ceux décrits dans la littérature où certains auteurs proposent l'anticorps anti-PHH3 comme un complément facile et rapide à l'évaluation sur lame colorée à l'HPS pour l'évaluation de l'index mitotique (93). En revanche l'association entre index PHH3 et index KI67 n'était que de faible intensité. Ceci peut s'expliquer par le fait que contrairement aux anticorps anti-PHH3, l'anticorps anti-KI67 ne sont pas spécifiques des cellules activement en mitose mais marquent également toute cellule engagée dans le cycle cellulaire.

L'anticorps anti-PHH3 est tout comme l'anticorps anti-KI67 soumis aux aléas des étapes pré-analytiques. Il serait en revanche moins soumis aux faux-positifs qui seraient limités aux artefacts d'écrasements cellulaires (46).

Ces résultats indiqueraient que l'anticorps anti-PHH3 peut être utilisé en complément et non en substitut de l'évaluation d l'index mitotique sur lame HPS.

## **VI.5. Critères histopathologiques de la classification OMS 2016**

Notre étude est représentative des résultats de la littérature concernant la reproductibilité des critères mineurs de malignité selon la classification OMS. Ainsi nous pouvons séparer ces critères en 2 catégories : Les critères « objectifs » et les critères « subjectifs ».

### **VI.5.1. Critères « objectifs »**

Les critères objectifs sont ceux qui sont suffisamment bien définis pour ne pas laisser part à l'interprétation du lecteur. Il s'agit de la présence de nécrose tumorale et de l'infiltration du parenchyme cérébral. Rogers et al. décrivent sur 170 patients atteints de méningiomes un taux de concordance de 85,5% avec un indice Kappa à 0,66 [0,54-0,75] pour la nécrose tumorale et un taux de concordance de 92,4% avec un indice Kappa à 0,76 [0,64-0,88] pour l'infiltration cérébrale (39). Ces deux résultats correspondent à une bonne qualité de concordance. Dans notre étude l'indice Kappa était de 0,734 pour la nécrose et de 0,748 pour l'infiltration du parenchyme cérébral correspondant également à une bonne qualité de concordance.

Dans notre étude, la présence de nécrose était statistiquement corrélée à la présence des autres critères histopathologiques d'agressivité. Cette corrélation était valable pour un seuil d'index mitotique  $> 3$  mitoses /1,6mm<sup>2</sup> ( $p=4,158e^{-09}$ ), pour un index KI67  $>8\%$  ( $p=0,03148$ ) et pour un index PHH3  $> 2$  noyaux/1,6mm<sup>2</sup>. La présence de nécrose était également fortement associée au grade tumoral avec un coefficient  $v$  de Cramer de 0,60 ( $p=1,137e^{-09}$ ). Ainsi deux méningiomes de grade I (16,67% des grades I) et 17 méningiomes de grade II (65,38% des grades II) présentaient de la nécrose selon le pathologiste junior.

La définition de nécrose tumorale peut être délicate dans un contexte de méningiome embolisé. Perry et al. ont analysé une série de 64 méningiomes embolisés (88). Ils concluent qu'aucun critère formel ne permet de déterminer si la nécrose observée par le pathologiste est d'origine tumorale « spontanée » ou secondaire à l'embolisation. Cependant un pattern de nécrose étendue (géographique) serait à priori plus spécifique des nécroses spontanées car rarement observé dans leur série. En revanche, la nécrose de coagulation dite « aigue » avec des altérations uniformes des cellules tumorales autour de ces foyers nécrotiques serait en revanche plutôt évocatrice d'un effet thérapeutique. Goes et al. démontrent dans leur série que les méningiomes de grade I présentant de la nécrose récidivent plus que ceux n'en présentant pas et recommandent de considérer tout méningiome de grade I présentant de la

nécrose comme un méningiome atypique, indépendamment de la présence ou de l'absence des autres critères d'atypie (94).

L'infiltration du parenchyme cérébral est fortement associée au caractère récidivant des méningiomes d'après la littérature (95). Brokinkel et al. le démontrent dans une méta-analyse portant sur 476 études étudiant le lien entre infiltration du parenchyme cérébral et récurrence tumorale. Dans notre travail, infiltration cérébrale et nécrose étaient modérément corrélés avec un indice  $\chi^2$  de Cramer de 0,34 ( $p = 0,0003902$ ) selon le pathologiste sénior et de 0,31 ( $1,155 \times 10^{-13}$ ) selon le pathologiste junior. L'infiltration cérébrale était également associée à un index mitotique  $> 9$  mitoses/ $1,6\text{mm}^2$  ( $p = 0,00713$ ) mais n'était pas associée de manière significative à l'index KI67 ( $p = 0,2561$ ) ni à l'index PHH3 ( $p = 0,1397$ ). Par définition, un méningiome de grade I ne peut présenter d'infiltration cérébrale ainsi 14 méningiomes de grade II (53,85% des grades II) et deux méningiomes de grade III (33,3% des grades III) présentaient une telle infiltration.

L'infiltration cérébrale semble être un marqueur spécifique mais peu sensible du risque de récurrence, la sensibilité augmenterait avec le nombre de prélèvements effectués surtout si ces derniers intéressent la jonction entre parenchyme cérébral et méningiome (96). L'utilisation d'anticorps spécifiques du tissu glial tel que l'anticorps anti GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) permet de mettre en évidence ce parenchyme cérébral. Une coopération accrue entre le neurochirurgien qui pourrait prélever spécifiquement ces zones d'intérêt et le neuropathologiste qui les analyserait pourrait potentiellement augmenter la détection de l'infiltration tumorale lors de l'analyse histopathologique.

### **VI.5.2. Critères « subjectifs »**

Les critères subjectifs sont ceux dont les définitions proposées par l'OMS ne sont pas suffisamment explicites et qui laissent nécessairement une part d'interprétation au lecteur. Il s'agit de l'hypercellularité, de la perte de l'architecture, de la taille du nucléole et des secteurs de petites cellules. Ces critères sont ceux qui ont montré le plus haut taux de discordance dans la série de Rogers et al. Ils correspondaient à une qualité de concordance faible ou modérée (39). Backer-Grøndahl et al. trouvent des résultats similaires (4). Ces résultats sont comparables à ceux de notre étude pour les mêmes critères. Certains auteurs proposent des définitions plus claires de certains critères, par exemple le fait qu'un nucléole doit être visible au grossissement  $\times 10$  pour être considéré comme macronucléole ou que le critère perte d'architecture ne doit être reconnu qu'à partir du moment où il intéresse plus de la moitié de la surface tumorale (39).

Tous ces critères à l'exception du critère « petites cellules » étaient significativement associés au grade tumoral dans notre étude. Cependant la valeur prédictive de la récurrence de ces critères est contestée. Dans leur série de 48 méningiomes atypiques, Barressi et al. montrent une différence significative d'apparition de récurrence entre les méningiomes présentant un fort index mitotique ( $\text{HR} = 2,9$   $p = 0,011$ ) ou une infiltration du parenchyme cérébral ( $\text{HR} = 2,7$   $p = 0,001$ ) et ceux classés en grade II sur la présence trois critères d'atypies sans mitoses élevées ni infiltration du parenchyme cérébral ( $p > 0,05$ ) (figure 41). Des résultats similaires

sont retrouvés par Kil et al. dans une étude sur 76 méningiomes atypiques et anaplasiques (97) .

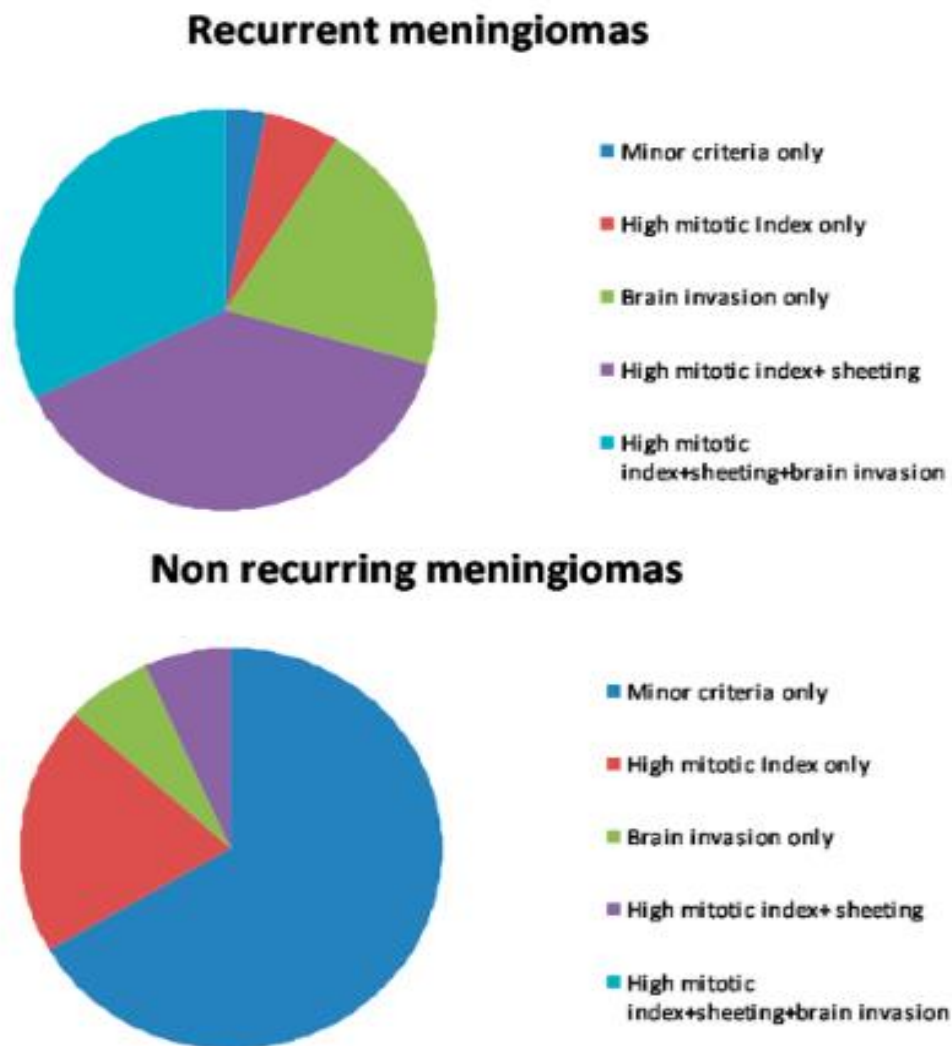


Figure 41 : Caractéristiques histopathologiques d'un panel de 47 méningiomes atypiques d'après Baressi et al. (95).

#### VI.6. Critères histopathologiques non concernés par la classification OMS 2016

Les critères « atypies cyto-nucléaires », « hypervascularisation » et « prolifération endothéliocapillaire » présentaient dans notre étude les taux de concordance entre pathologistes les plus bas. Ils partagent avec les critères mineurs de malignité OMS de ne pas être clairement définis. Dans notre étude ces critères étaient faiblement corrélés avec le grade tumoral.

Il est difficile de savoir comment interpréter les atypies cyto-nucléaires dans les méningiomes et leur impact sur le pronostic des méningiomes est discuté. Pour l'OMS les atypies ne rentrant pas dans le cadre de celles d'un méningiome anaplasique doivent être considérées comme

dégénératives et ne permettent pas d'évaluer le risque de récurrence (17). En revanche certains auteurs comme Karabagli et al. (98) rapportent un lien statistique entre la présence d'anisocaryose et la survie sans progression.

Les critères « hypervascularisation » et « prolifération endothéliocapillaire » sont décrits dans une étude effectuée par Ling et al (99). Selon les auteurs la présence d'un ou deux de ces critères serait significativement associée avec un haut grade tumoral et une survie sans progression plus courte. Ces critères disposaient tout comme dans notre travail d'une qualité de concordance modérée entre pathologistes bien que le critère « hypervascularisation » ne soit pas reporté sur lame colorée à l'HPS comme dans notre cas mais par lecture d'anticorps anti C31 et CD34 qui sont des marqueurs vasculaires.

Des études avec une définition claire et standardisée de ces critères sont nécessaires afin d'explorer leur lien potentiel avec la récurrence des méningiomes.

Nous n'avons pas étudié le rôle de l'apoptose comme marqueur de récurrence. Backer-Grohn et al. montrent une association significative entre présence de corps apoptotiques au sein de la tumeur et présence des autres critères histopathologiques (4).

## **VI.7. Comparaison des tumeurs primitives avec leurs récurrences**

Notre étude n'a mis en évidence aucune différence significative entre tumeurs primitives et leurs récurrences, que ce soit pour la présence de nécrose ( $p=0,5388$ ), pour l'infiltration du parenchyme ( $p=0,5388$ ), pour l'index mitotique ( $p=0,9083$ ), pour l'index KI67 ( $p=0,1374$ ) et pour le grade tumoral ( $p=0,5636$ ). Ces résultats semblent indiquer une stabilité des récurrences tumorales par rapport à leurs tumeurs primitives. Ces résultats s'opposent à ceux de Champeaux et al. obtenus sur 302 patients mettant en évidence une progression significative des méningiomes de grade I en grade II lors de leur récurrence (HR=4,27,  $p<0,01$ ) (100). Plusieurs facteurs permettent d'expliquer cette différence de résultats. Premièrement, notre nombre de cas est relativement faible par rapport à la série étudiée par Champeau et al., notre puissance statistique pouvant ne pas être suffisante pour mettre en évidence de différence significative. D'autre part la série de Champeau et al. avait pour objectif d'étudier les facteurs pronostiques des méningiomes de grade II en incluant notamment les récurrences tumorales classées en grade II de tumeurs primitives de grade I. Les résultats de cette étude sont donc à modérer du fait d'un probable biais de sélection. Des études complémentaires plus robustes comparant tumeurs primitives à leur récurrence sont nécessaires, ce sujet étant à notre connaissance peu évoqué dans la littérature.

## VI.8. Concordance inter-observateurs

La concordance entre les pathologistes était bonne pour les critères index mitotique (0,889  $p=6,5^{-3}$ ), infiltration du parenchyme cérébral (0,748  $p=5,46^{-33}$ ), la présence de nécrose (0,734  $p=1,39^{-30}$ ) et le grade tumoral (0,71  $p=8,71^{-35}$ ). Elle était maximale pour la lecture de l'index ki67 par méthode des « hotspots » (0,905  $p=3,57^{-37}$ ) et sur lame numérisée (0,938  $p=2,09^{-37}$ ). Tous ces critères sont facilement quantifiables soit comme présent ou absent, soit comme présent x fois pour une surface donnée ce qui explique ces hauts taux de concordance.

En revanche les critères pour lesquels la concordance entre pathologistes était la plus mauvaise sont les critères macronucléoles (0,156  $p=3,32^{-03}$ ), atypies cyto-nucléaires (0,351  $p=4,15^{-07}$ ), hypervascularisation (0,239  $p=7,24^{-04}$ ) et prolifération endothéliocapillaire (0,355  $p=1,24^{-03}$ ). Le critère macronucléole n'est ni explicité, ni illustré par l'OMS. Les trois autres critères ne font pas partie de la classification OMS. Nous n'avons pas réussi à obtenir une concordance satisfaisante malgré notre tentative de donner une définition claire à ces critères.

## VI.9. Limites de notre étude

Notre étude présentait quelques limites. Une d'entre elle concerne le biais de sélection de nos patients inclus. Nous avons pris le parti de n'inclure que des patients présentant des tumeurs récidivantes afin d'en étudier les marqueurs potentiels. Une telle méthode permet de donner des résultats descriptifs qui ne peuvent cependant pas être représentatifs de toute la population générale des méningiomes. Ainsi une étude comparative entre méningiomes n'ayant pas récidivé et méningiomes récidivants permettrait un niveau de preuve supplémentaire dans le cas où certains critères seraient retrouvés chez les méningiomes récidivants seulement.

Une autre limite de notre étude est son caractère rétrospectif potentiellement source de biais d'information. Nous avons cherché à décrire et grader toutes nos tumeurs en aveugle du primo diagnostic cependant la connaissance de leur statut obligatoirement récidivant a pu nous pousser à considérer positifs certains critères évalués. De plus le caractère rétrospectif présente des contraintes spécifiques à notre spécialité du fait de la dégradation du matériel tumoral avec le temps.

Le caractère monocentrique de notre étude a déjà été évoqué en tant que limite. Ce dernier peut potentiellement harmoniser les résultats et favoriser la concordance entre nos pathologistes. Une étude multicentrique impliquant plus de pathologistes permettrait de mettre en évidence des différences de prise en charge pré-analytique où de méthodes d'interprétation susceptibles d'influer sur la qualité de la corrélation des résultats.

## **VI.10. Perspectives**

### **VI.10.1. En anatomo-pathologie**

Notre travail nous a permis d'aborder la problématique de la recherche de facteurs histologiques permettant de prédire la récurrence des méningiomes. Celle-ci est particulièrement intéressante pour les méningiomes classés en grade II selon la classification OMS actuelle qui présentent des pronostics assez variables les uns des autres. A notre connaissance, peu d'études se sont intéressées aux différences morphologiques entre méningiomes primitifs et leurs récurrences. Une série descriptive comportant un nombre plus important de cas ainsi que de pathologistes lecteurs permettrait éventuellement de mettre en évidence des résultats supplémentaires. Une étude comparative entre méningiomes n'ayant pas récidivé et méningiomes récidivants permettrait un niveau de preuve supplémentaire dans le cas où certains critères seraient retrouvés seulement chez les méningiomes récidivants.

Notre travail nous a permis de prendre conscience du fait que la classification OMS actuelle n'est pas un système de gradation parfait. Ainsi les seuils d'index mitotique et de KI67 peuvent être contestés sur la base de nos résultats et de ceux d'études préalables. L'adoption de seuils supérieurs à ceux actuellement proposés permettraient peut-être de mieux discriminer les méningiomes en fonction de leur capacité de récurrence. La variabilité inter-observateur lors de la gradation est également une limite de la classification OMS. Elle dépend à la fois de facteurs pré-analytiques et analytiques dont l'impact pourrait être atténué par une standardisation des pratiques. Au niveau pré-analytique, le nombre de prélèvements d'échantillonnage requis lors de l'analyse macroscopique pourrait être défini à priori, et un dialogue accru avec le neurochirurgien permettrait de cibler spécifiquement les zones d'intérêt notamment concernant l'infiltration du parenchyme cérébral. Au niveau analytique, la standardisation des méthodes de lecture impliquerait l'instauration d'une définition claire des critères à rechercher en insistant sur la nécessité de rechercher et d'analyser les zones les plus prolifératives. Certains critères pronostiques semblent également plus robustes que d'autres pour étudier le risque de récurrence. Si ces résultats sont confirmés par des études ultérieures, l'établissement du grade tumoral pourrait ne plus dépendre des critères dit « subjectifs » et se concentrer sur la recherche de nécrose tumorale, d'infiltration du parenchyme cérébral et sur les index mitotiques et KI67. La standardisation de la technique immunohistochimique en définissant le protocole de préparation des coupes avec un clone d'anticorps particulier permettrait de diminuer les différences entre laboratoires.

### **VI.10.2. Vers de nouvelles classifications moléculaires ?**

Nous avons déjà montré les limites de la classification OMS des méningiomes, en particulier son manque de reproductibilité et sa valeur pronostique limitée en ce qui concerne les méningiomes de grade II. Les découvertes dans le domaine de la biologie moléculaire permettraient pour certains auteurs d'établir de nouvelles classifications pronostiques et avec plus de fiabilité et d'effectuer une évaluation plus personnalisée du risque de récurrence.

### VI.10.2.1. Altérations moléculaires

L'inactivation bi allélique de *NF2* est retrouvée dans 75 à 85% des méningiomes de grade II et III (101).

Nous avons déjà évoqué les principales altérations moléculaires impliquant les méningiomes non mutés *NF2*. Il s'agit des mutations des gènes *TRAF7*, *KLF4*, *AKT1*, *SMO*, *POLR2A* et *PIK3CA*. Ces mutations sont principalement retrouvées dans les méningiomes de grade I. Ainsi les mutations de *TRAF7* sont principalement retrouvées dans les méningiomes sécrétoires (102).

Il existe de rares mutations spécifiques des méningiomes de grade II et III. Il s'agit des mutations de *DMD* (103) et *SMARCB1* (104) pour les méningiomes de grade II ainsi que des mutations de *ARID1A* (104) dans les méningiomes de grade III.

Le risque de récurrence est corrélé à l'instabilité génomique. Ainsi certaines anomalies chromosomiques sont plus souvent observées dans les méningiomes de haut grade comme une perte allélique des bras chromosomiques 1p, 6q, 9p, 10q, 14q, 18q et un gain allélique des bras chromosomiques 1q, 9q, 12q, 15q, 17q et 20q (105) (figure 42).

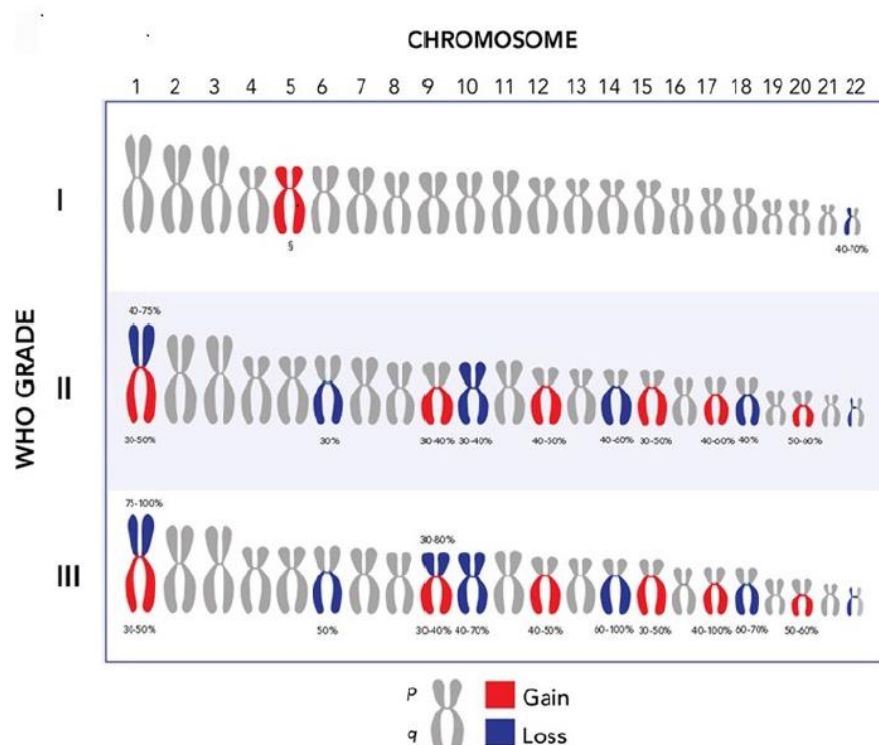


Figure 42 : Anomalies chromosomiques selon le grade tumoral d'après Bi et al. (106)

Le gène *TERT* code pour la télomérase, une enzyme dont la fonction est de dégrader les télomères. Les mutations du promoteur de *TERT* sembleraient être associées à un mauvais pronostic (107)(108).

Il semble ainsi nécessaire d'explorer les possibilités de découverte de nouveaux marqueurs offertes par les analyses moléculaires. Notre centre a déjà étudié par séquençage haut débit les altérations impliquant les gènes du cycle cellulaire sur un panel de 30 méningiomes (67). Nous avons également pour projet d'élargir ce panel de gènes recherchés aux gènes les plus fréquemment altérés en pathologie tumorale

Cependant les analyses de biologie moléculaire ont pour inconvénients de nécessiter un plateau technique et un logistique dédié. La partie pré-analytique est un élément essentiel. Une mauvaise qualité d'ADN peut compromettre la qualité de la partie analytique. De plus les résultats sont dépendants de la zone tumorale où l'ADN a été extrait. En effet, du fait de l'hétérogénéité tumorale, certaines altérations moléculaires peuvent avoir une localisation particulière au sein de la tumeur et être absentes d'autres zones. Une étude par FISH confirme ce principe et démontre l'importante hétérogénéité moléculaire des méningiomes (109). Enfin les techniques de biologie moléculaire sont plus ou moins coûteuses financièrement selon le type de technique utilisé.

#### **VI.10.2.2. Altérations épigénétiques**

Plusieurs études indépendantes ont récemment révélé l'intérêt de sous-groupes de méthylation. Sahm et al. ont identifié dans leur série 6 classes de méthylation (MC) dont 3 classes d'évolution "bénigne" (MC ben-1, MC ben-2 et MC ben-3), 2 classes de pronostic intermédiaire (MC int-A et MC int-B) et une classe maligne (MC mal) (110) (figure 43).

La grande majorité des méningiomes de grade I sont retrouvés dans les MC bénignes et les méningiomes de grade III prédominent dans la MC maligne. De manière intéressante, les grades II se retrouvent éparpillés dans les trois groupes, montrant l'hétérogénéité des méningiomes de grade II en termes d'agressivité.

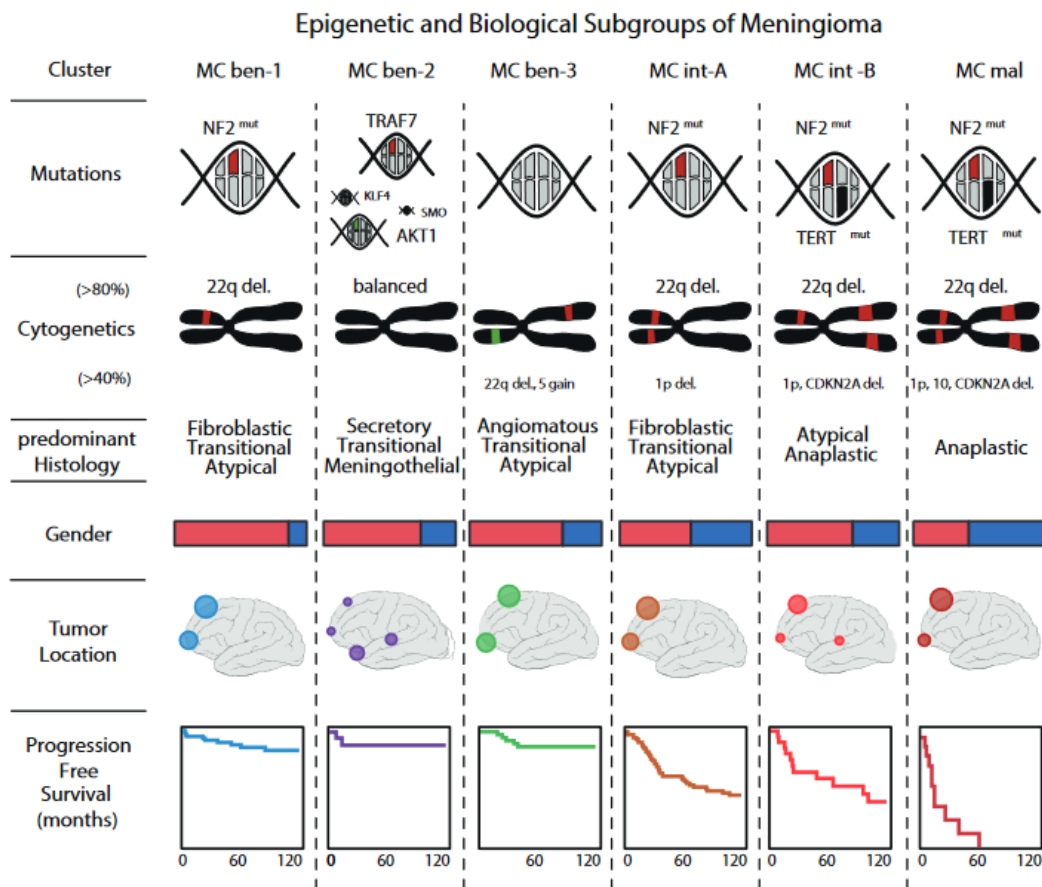


Figure 43 : caractéristiques des différents sous-groupes de méthylation d'après Sahm et al. (110)

La perte de triméthylation de l'histone H3.3 évaluée par l'étude immunohistochimique (H3K27me3) serait un facteur de risque de récurrence dans les méningiomes atypiques, retrouvé dans environ 10 % des cas. La perte d'expression de H3K27me3 est de plus associée à une survie globale plus courte dans les méningiomes anaplasiques (111).

Des recherches axées sur le méthylome des méningiomes semblent intéressantes au vu de la possibilité de classer les méningiomes selon leurs caractéristiques épigénétiques d'après Sahm et al. Notre centre ne propose pas à l'heure actuelle d'étudier le méthylome, cependant nous pourrions tout à fait intégrer notre cohorte de patients et leurs tumeurs dans des études plus larges en collaboration avec des centres spécialisés.

Les inconvénients des techniques d'épigénétiques sont comparables à ceux des techniques de biologie moléculaire. De plus, leur utilisation en pratique clinique courante est à l'heure actuelle difficile en raison du coût des analyses, de leur caractère non remboursé et de leur faible accessibilité dans la plupart des centres.

### **VI.10.3. Intégration en pratique courante : synthèse histo-moléculaire**

Nous avons rappelé les principales découvertes concernant l'importance de la biologie moléculaire dans la stadification du risque de malignité des méningiomes. Cette importance est similaire à celle qu'a pris la biologie moléculaire dans le diagnostic d'un autre type de tumeurs primitives du système nerveux central que sont les gliomes diffus ; importance reconnue dans la nouvelle classification OMS 2021 qui par exemple ne permet le diagnostic de glioblastome qu'en cas de statut sauvage du gène *IDH*.

Dans leur revue de la littérature Suppiah et al. recommandent une collaboration étroite entre pathologistes et biologistes moléculaire afin d'estimer au mieux ce risque de récurrence en proposant un compte-rendu standardisé histo-moléculaire (102) (figure 44).

Cette collaboration serait à l'heure actuelle possible dans notre service, ce dernier ayant la chance d'être couplé à la plateforme moléculaire de génétique moléculaire des cancers solides. Notre personnel médical et technique est sensibilisé aux problématiques spécifiques à la biologie moléculaire, telles que l'importance de disposer de tissu tumoral congelé à prélever si la perte de ce dernier ne compromet pas le diagnostic pathologique. Nous essayons également de réduire autant que possible l'impact potentiel des étapes pré-analytiques sur la qualité de l'ADN, par exemple en prenant en charge les prélèvements tumoraux neurochirurgicaux dès leur arrivée dans nos locaux afin de diminuer le temps d'ischémie froide.

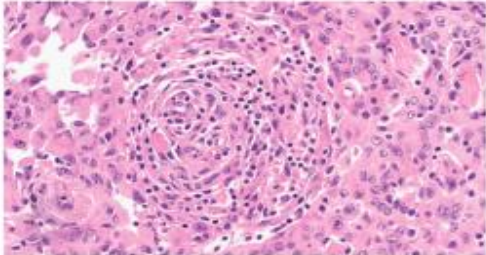
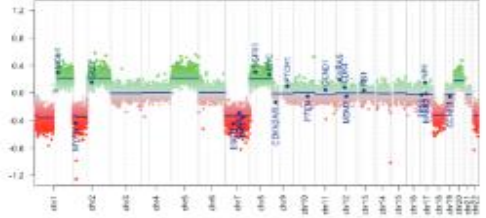
| Sample Integrated Molecular Pathology Report                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Patient Name: <u>HG</u>                                                                                                                                                           | Date of Accession: <u>    </u> / <u>    </u> / <u>    </u><br>mm / dd / yy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Patient Age: <u>54</u>                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| Integrated Molecular Diagnosis: <b>WHO grade II meningioma, methylation class unfavourable, TERTp and NF2 mutations</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| Meningioma<br>methylation Class unfavourable<br>WHO Grade II<br>TERT promoter mutation, NF2 mutation<br>Amenable to recurrence risk stratification by meningioma recurrence score |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| 2016 WHO Grade: <b>II</b>                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|                                                                                                  | <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <b>Mitoses</b><br/> <input type="checkbox"/> &lt;4 / 10HPF<br/> <input checked="" type="checkbox"/> 4-19 / 10HPF<br/> <input type="checkbox"/> &gt;20 / 10HPF </div> <div style="width: 30%;"> <b>Specific Criteria</b><br/> <input checked="" type="checkbox"/> Brain invasion<br/> <input checked="" type="checkbox"/> Hypercellularity<br/> <input type="checkbox"/> Small cells<br/> <input type="checkbox"/> Prominent nucleoli<br/> <input checked="" type="checkbox"/> Spontaneous necrosis<br/> <input checked="" type="checkbox"/> Architectural sheeting </div> <div style="width: 30%;"> <b>Specific Histologies</b><br/> <input type="checkbox"/> Clear cell<br/> <input type="checkbox"/> Chordoid<br/> <input type="checkbox"/> Rhabdoid<br/> <input type="checkbox"/> Papillary </div> </div> |  |
| Methylation class: <b>Unfavourable</b>                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|                                                                                                | <b>Clinically relevant CNA</b><br><input checked="" type="checkbox"/> 1p <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 6q <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 14q <input checked="" type="checkbox"/> 18q <input checked="" type="checkbox"/> 22q<br><br><b>Clinically relevant mutations</b><br><input checked="" type="checkbox"/> NF2 <input type="checkbox"/> AKT1 <input type="checkbox"/> SMO <input type="checkbox"/> BAP-1 <input checked="" type="checkbox"/> TERTp<br><br><p style="color: red; font-size: small;">This mutation makes the patient eligible for clinical trial NCT02523014</p>                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |

Figure 44 : proposition de compte rendu standardisé histo-moléculaire d'après Suppiah et al. (102).

A l'avenir, on peut ainsi imaginer des arbres diagnostics dépendant à la fois de critères histologiques ainsi que d'altérations moléculaires afin de grader les méningiomes comme c'est le cas actuellement pour les tumeurs gliales (figure 45).

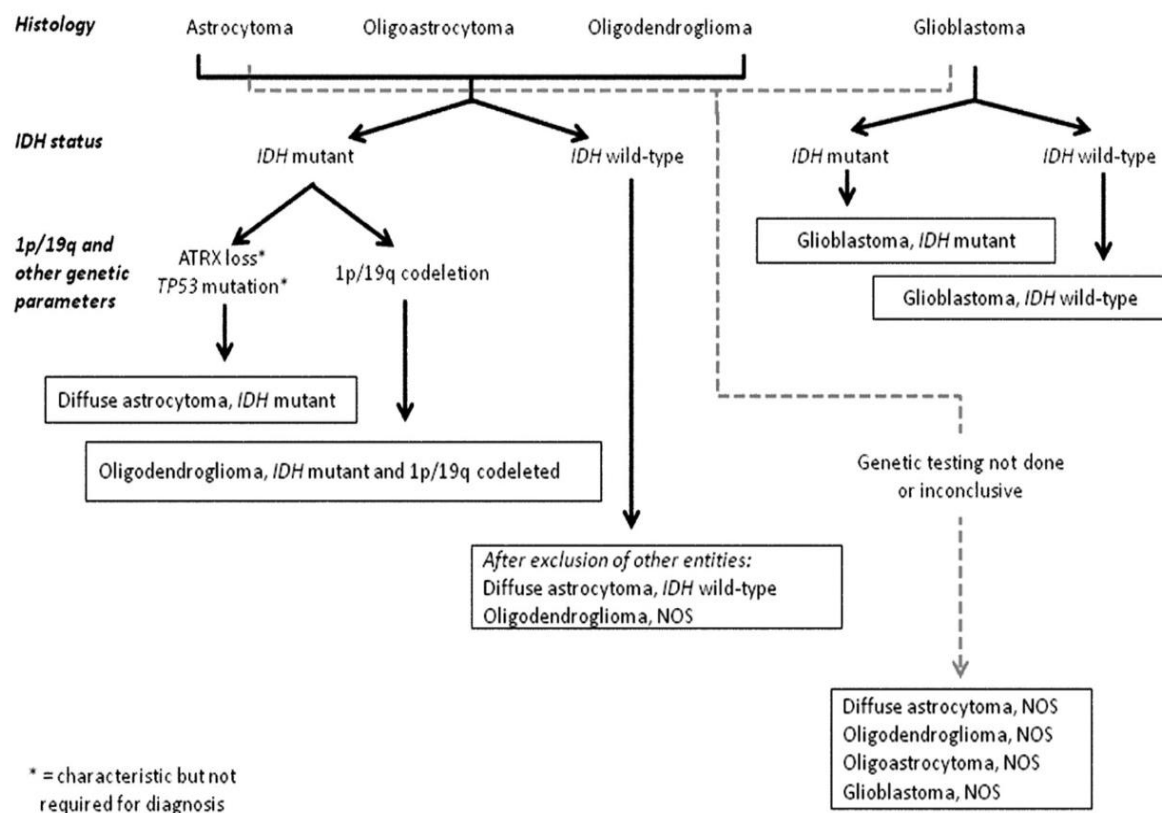


Figure 45 : Algorithme des tumeurs gliales d'après la classification OMS 2016 (17)

## Conclusion

---

Nous avons cherché dans cette étude sur 115 prélèvements tumoraux portant sur 45 patients à mettre en évidence des critères histopathologiques permettant de prédire le risque de récurrence tumorale.

Nos résultats nous ont permis de mettre en évidence une association significative entre index mitotique ainsi qu'index KI67 et grade tumoral. L'index mitotique était de plus statistiquement associé avec les autres critères histo-pronostiques proposés par la classification OMS 2016. L'index KI67 était lui statistiquement associé aux critères « nécrose », « hypercellularité » et « macronucléole ». Nos seuils de significativité étaient cependant supérieurs à ceux proposés par l'OMS.

Tous les critères histo-pronostiques à l'exception du critère « petites cellules » étaient associés au grade tumoral.

En revanche nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence significative entre les tumeurs primitives et leurs récurrences.

L'index PHH3 était statistiquement associé avec les index mitotiques et KI67 et pourrait être utilisé en routine comme complément à l'évaluation de l'index mitotique en routine.

Nos résultats ont également confirmé la tendance de la littérature à classer les critères évalués en deux groupes en fonctions de la concordance entre pathologistes. Ainsi les critères « hypercellularité », « perte de l'architecture », « macronucléoles » et « petites cellules » n'étaient que peu à moyennement corrélés tandis que les critères « nécrose » et « infiltration du parenchyme cérébral » ainsi que les index mitotiques et KI67 présentaient la meilleure reproductibilité inter observateur.

Ces résultats permettent d'envisager des travaux futurs tels que des études histologiques et moléculaires de plus grande ampleur comparant méningiomes sans évolution et méningiomes récidivants permettant ainsi de mettre en évidence de nouveaux critères prédictifs de ce risque de récurrence. L'essor des techniques de biologie moléculaire permettrait d'étudier ces tumeurs très hétérogènes en fonction des différents contingents qui les composent. A terme, le but serait de disposer en routine d'une liste de critères fiables et reproductibles pour prédire quel méningiome aura une évolution agressive.

## Références bibliographiques

---

1. Cushing H. the meningiomas (dural endotheliomas): their source, and favoured seats of origin. *Brain*. 1 oct 1922;45(2):282-316.
2. Burger PC. AFIP Atlas of Tumor Pathology: The Central Nervous System [Internet]. [www.arppress.org](http://www.arppress.org). [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.arppress.org/product-p/4f07.htm>
3. Kekere V, Alsayouri K. Anatomy, Head and Neck, Dura Mater. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545301/>
4. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SH. The histopathological spectrum of human meningiomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 25 mars 2012;5(3):231-42.
5. Boetto J, Peyre M, Kalamarides M. Meningiomas from a developmental perspective: exploring the crossroads between meningeal embryology and tumorigenesis. *Acta Neurochir (Wien)*. janv 2021;163(1):57-66.
6. Block7/Fig. 13 Meninges of central nervous system. [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: [http://anatomy.kmu.edu.tw/BlockHis/Block7/slides/block7\\_30.html](http://anatomy.kmu.edu.tw/BlockHis/Block7/slides/block7_30.html)
7. Weller RO. Microscopic morphology and histology of the human meninges. *Morphologie*. mars 2005;89(284):22-34.
8. Chapter 1: Normal gross brain and microscopy | Renaissance School of Medicine at Stony Brook University [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://renaissance.stonybrookmedicine.edu/pathology/neuropathology/chapter1>
9. arachnoidcapcells.jpg [Operative Neurosurgery] [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: [https://operativeneurosurgery.com/lib/exe/detail.php?id=arachnoid\\_cap\\_cell&media=arachnoidcapcells.jpg](https://operativeneurosurgery.com/lib/exe/detail.php?id=arachnoid_cap_cell&media=arachnoidcapcells.jpg)
10. Themes UFO. 3 Anatomy and Biology of the Leptomeninges [Internet]. Neupsy Key. 2020 [cité 10 juill 2021]. Disponible sur: <https://neupsykey.com/3-anatomy-and-biology-of-the-leptomeninges/>
11. Yamashima T. Human Meninges: Anatomy and Its Role in Meningioma Pathogenesis. In: Lee JH, éditeur. *Meningiomas* [Internet]. London: Springer London; 2009 [cité 10 juill 2021]. p. 15-24. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-84628-784-8\\_3](http://link.springer.com/10.1007/978-1-84628-784-8_3)
12. Yamashima T. On Arachnoid Villi and Meningiomas: Functional Implication of Ultrastructure, Cell Adhesion Mechanisms, and Extracellular Matrix Composition. *Pathol Oncol Res POR*. 1996;2(3):144-9.
13. Albayrak SB, Black PM. The Origin of Meningiomas. In: *Meningiomas* [Internet]. Elsevier; 2010 [cité 15 juin 2021]. p. 53-60. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781416056546000039>
14. El-Gewely MR, Andreassen M, Walquist M, Ursvik A, Knutsen E, Nystad M, et al. Differentially Expressed MicroRNAs in Meningiomas Grades I and II Suggest Shared Biomarkers with Malignant Tumors. *Cancers*. mars 2016;8(3):31.

15. Liu Y, Sturgis CD, Bunker M, Saad RS, Tung M, Raab SS, et al. Expression of cytokeratin by malignant meningiomas: diagnostic pitfall of cytokeratin to separate malignant meningiomas from metastatic carcinoma. *Mod Pathol.* sept 2004;17(9):1129-33.
16. Shivapathasundram G, Wickremesekera AC, Tan ST, Itinteang T. Tumour stem cells in meningioma: A review. *J Clin Neurosci.* janv 2018;47:66-71.
17. DN L, H O, OD W, WK C. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [Internet]. [cité 13 mai 2020]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Central-Nervous-System-2016>
18. Zouaoui S, Darlix A, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Bauchet F, Bessaoud F, et al. Descriptive epidemiology of 13,038 newly diagnosed and histologically confirmed meningiomas in France: 2006–2010. *Neurochirurgie.* 1 mars 2018;64(1):15-21.
19. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* sept 2010;99(3):307-14.
20. Brain Tumor Registry of Japan (2001–2004). *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1 avr 2014;54(Suppl):1-102.
21. Sandalcioğlu IE, Hunold A, Müller O, Bassiouni H, Stolke D, Asgari S. Spinal meningiomas: critical review of 131 surgically treated patients. *Eur Spine J.* août 2008;17(8):1035-41.
22. Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Fang S, McDermott MW, et al. Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas. *Cancer.* 15 mars 2011;117(6):1272-8.
23. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J Neurosurg.* 1 janv 2017;126(1):201-11.
24. Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, Nass D. Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg.* nov 2002;97(5):1078-82.
25. Kjaerboe L, Lonn S, Scheie D, Auvinen A, Christensen HC, Feychting M, et al. Incidence of intracranial meningiomas in Denmark, Finland, Norway and Sweden, 1968-1997. *Int J Cancer.* 20 déc 2005;117(6):996-1001.
26. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Family and personal medical history and risk of meningioma. *J Neurosurg.* déc 2011;115(6):1072-7.
27. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J Neurooncol.* oct 2006;80(1):1-7.
28. Cowppli-Bony A, Bouvier G, Rué M, Loiseau H, Vital A, Lebaillly P, et al. Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological literature. *Cancer Causes Control CCC.* mai 2011;22(5):697-714.
29. Cea-Soriano L, Blenk T, Wallander M-A, Rodríguez LAG. Hormonal therapies and meningioma: Is there a link? *Cancer Epidemiol.* 1 avr 2012;36(2):198-205.

30. Claus EB, Walsh KM, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wrensch M, et al. Cigarette Smoking and Risk of Meningioma: The Effect of Gender. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juin 2012;21(6):943-50.
31. Carlberg M, Hardell L. Pooled analysis of Swedish case-control studies during 1997-2003 and 2007-2009 on meningioma risk associated with the use of mobile and cordless phones. *Oncol Rep.* juin 2015;33(6):3093-8.
32. Zhang X, Jia H, Lu Y, Dong C, Hou J, Wang Z, et al. Exome sequencing on malignant meningiomas identified mutations in neurofibromatosis type 2 (NF2) and meningioma 1 (MN1) genes. *Discov Med.* déc 2014;18(101):301-11.
33. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *The Lancet.* mai 2004;363(9420):1535-43.
34. Tao C, Wang J, Li H, You C. Malignant intraventricular meningioma with craniospinal dissemination and concurrent pulmonary metastasis. *World J Surg Oncol.* 30 juill 2014;12(1):238.
35. Ramnani D. Meningioma (pathology) | Radiology Case | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://radiopaedia.org/cases/meningioma-pathology>
36. WebPathology [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <http://webpathology.com>
37. Labrousse F, Pommepuy I. Tumeurs des méninges.
38. Lee MY, Ahn K, Lee YS, Jeun SS. Neuroimaging and Clinicopathologic Findings of Lymphoplasmacyte-rich Meningioma, Mimicking Malignancy: Case Report. *Investig Magn Reson Imaging.* 2015;19(1):62.
39. Rogers CL, Perry A, Pugh S, Vogelbaum MA, Brachman D, McMillan W, et al. Pathology concordance levels for meningioma classification and grading in NRG Oncology RTOG Trial 0539. *Neuro-Oncol.* 8 août 2015;18(4):565-74.
40. Marciscano AE, Stemmer-Rachamimov AO, Niemierko A, Larvie M, Curry WT, Barker FG, et al. Benign meningiomas (WHO Grade I) with atypical histological features: correlation of histopathological features with clinical outcomes. *J Neurosurg.* 1 janv 2016;124(1):106-14.
41. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol.* déc 2006;5(12):1045-54.
42. Silva CB de O, Ongaratti BR, Trott G, Haag T, Ferreira NP, Leães CGS, et al. Expression of somatostatin receptors (SSTR1-SSTR5) in meningiomas and its clinicopathological significance. *Int J Clin Exp Pathol.* 1 oct 2015;8(10):13185-92.
43. Holden J, Dolman CL, Churg A. Immunohistochemistry of meningiomas including the angioblastic type. *J Neuropathol Exp Neurol.* janv 1987;46(1):50-6.
44. Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *J Clin Pathol.* oct 2004;57(10):1033-7.

45. Puripat N, Loharamtaweethong K. Phosphohistone H3 (PHH3) as a surrogate of mitotic figure count for grading in meningiomas: a comparison of PHH3 (S10) versus PHH3 (S28) antibodies. *Virchows Arch Int J Pathol.* janv 2019;474(1):87-96.
46. Tapia C, Kutzner H, Mentzel T, Savic S, Baumhoer D, Glatz K. Two mitosis-specific antibodies, MPM-2 and phospho-histone H3 (Ser28), allow rapid and precise determination of mitotic activity. *Am J Surg Pathol.* janv 2006;30(1):83-9.
47. Hao Q, Dai C, Deng Y, Xu P, Tian T, Lin S, et al. Pooling analysis on prognostic value of PHH3 expression in cancer patients. *Cancer Manag Res.* 2018;10:2279-88.
48. Delgado-López PD, Cubo-Delgado E, González-Bernal JJ, Martín-Alonso J. A Practical Overview on the Molecular Biology of Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2 nov 2020;20(12):62.
49. Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. [Internet]. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1869258/>
50. Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III - Synthèse - Ref : RRESYNTCATMENING20 [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conduites-a-tenir-devant-des-patients-atteints-d-un-meningiome-de-grade-II-et-III-Synthese>
51. Birzu C, Peyre M, Sahm F. Molecular alterations in meningioma: prognostic and therapeutic perspectives. *Curr Opin Oncol.* nov 2020;32(6):613-22.
52. Pereira BJA, Oba-Shinjo SM, de Almeida AN, Marie SKN. Molecular alterations in meningiomas: Literature review. *Clin Neurol Neurosurg.* janv 2019;176:89-96.
53. Weinberg, Hanahan RA Douglas. Hallmarks of Cancer: The Next Generation: Cell [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(11\)00127-9?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(11)00127-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue)
54. Gül İ, Dündar Ö, Bodur S, Tunca Y, Tütüncü L. The Status of Telomerase Enzyme Activity in Benign and Malignant Gynaecologic Pathologies. *Balk Med J.* sept 2013;30(3):287-92.
55. André T, Kotelevets L, Vaillant J-C, Coudray AM, Weber L, Prévot S, et al. Vegf, vegf-B, vegf-C and their receptors KDR, FLT-1 and FLT-4 during the neoplastic progression of human colonic mucosa. *Int J Cancer.* 2000;86(2):174-81.
56. Decaussin M, Sartelet H, Robert C, Moro D, Claraz C, Brambilla C, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF-R1-Flt1 and VEGF-R2-Flk1/KDR) in non-small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival. *J Pathol.* 1999;188(4):369-77.
57. Strickler JH, Hurwitz HI. Bevacizumab-Based Therapies in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist.* avr 2012;17(4):513-24.
58. Coons SW, Johnson PC. Regional heterogeneity in the DNA content of human gliomas. *Cancer.* 15 nov 1993;72(10):3052-60.

59. Greaves M, Maley CC. CLONAL EVOLUTION IN CANCER. *Nature*. 18 janv 2012;481(7381):306-13.
60. Fisher R, Pusztai L, Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *Br J Cancer*. 19 févr 2013;108(3):479-85.
61. Warburg O, Wind F, Negelein E. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J Gen Physiol*. 7 mars 1927;8(6):519-30.
62. Potter M, Newport E, Morten KJ. The Warburg effect: 80 years on. *Biochem Soc Trans*. 15 oct 2016;44(5):1499-505.
63. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer*. nov 2004;4(11):891-9.
64. Razungles J, Cavaillès V, Jalaguier S, Teyssier C. L'effet Warburg - De la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie. *médecine/sciences*. 1 nov 2013;29(11):1026-33.
65. Hickman ES, Moroni MC, Helin K. The role of p53 and pRB in apoptosis and cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 1 févr 2002;12(1):60-6.
66. Eckerle Mize D, Bishop M, Resse E, Sluzevich J. Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome. In: Riegert-Johnson DL, Boardman LA, Hefferon T, Roberts M, éditeurs. *Cancer Syndromes* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2009 [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7030/>
67. Guyot A, Duchesne M, Robert S, Lia A-S, Derouault P, Scaon E, et al. Analysis of CDKN2A gene alterations in recurrent and non-recurrent meningioma. *J Neurooncol*. déc 2019;145(3):449-59.
68. Meijer L. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Bull Cancer (Paris)*. 1 avr 2006;93(4):41-53.
69. Cell cycle control and cancer | Science [Internet]. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: <https://science.sciencemag.org/content/266/5192/1821.long>
70. Epithelial–mesenchymal transitions in tumour progression | Nature Reviews Cancer [Internet]. [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrc822>
71. Mawrin C, Chung C, Preusser M. Biology and Clinical Management Challenges in Meningioma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 1 mai 2015;(35):e106-15.
72. Och W, Szmuda T, Kulbacki K, Witek K, Sikorska B, Zakrzewska M, et al. The correlation of clinical and chromosomal alterations of benign meningiomas and their recurrences. *Neurol Neurochir Pol*. déc 2016;50(6):395-402.
73. Delannes M, Latorzeff I, Chand ME, Huchet A, Dupin C, Colin P. [Radiotherapy of benign intracranial tumors]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. sept 2016;20 Suppl:S88-95.
74. Jang CK, Jung HH, Chang JH, Chang JW, Park YG, Chang WS. Long-Term Results of Gamma Knife Radiosurgery for Intracranial Meningioma. *Brain Tumor Res Treat*. oct 2015;3(2):103-7.

75. Saraf S, McCarthy BJ, Villano JL. Update on Meningiomas. *The Oncologist*. nov 2011;16(11):1604-13.
76. The Treatment of Recurrent Unresectable and Malignant Meningiomas with Interferon Alpha-2B. *Neurosurgery* [Internet]. 1 févr 1997 [cité 22 mai 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/neurosurgery/article/40/2/271/2733988/The-Treatment-of-Recurrent-Unresectable-and>
77. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology*. 4 sept 2007;69(10):969-73.
78. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science*. 1 mars 2013;339(6123):1077-80.
79. Coons SW, Johnson PC. Regional Heterogeneity in the Proliferative Activity of Human Gliomas as Measured by the Ki-67 Labeling Index: *J Neuropathol Exp Neurol*. nov 1993;52(6):609-18.
80. Vaubel RA, Chen SG, Raleigh DR, Link MJ, Chicoine MR, Barani I, et al. Meningiomas With Rhabdoid Features Lacking Other Histologic Features of Malignancy: A Study of 44 Cases and Review of the Literature. *J Neuropathol Exp Neurol*. janv 2016;75(1):44-52.
81. Immunolabeling - FR [Internet]. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: [//www.thermofisher.com/fr/fr/home/life-science/cell-analysis/cell-analysis-learning-center/molecular-probes-school-of-fluorescence/imaging-basics/labeling-your-samples/immunolabeling.html](http://www.thermofisher.com/fr/fr/home/life-science/cell-analysis/cell-analysis-learning-center/molecular-probes-school-of-fluorescence/imaging-basics/labeling-your-samples/immunolabeling.html)
82. Lee DK. Alternatives to P value: confidence interval and effect size. *Korean J Anesthesiol*. déc 2016;69(6):555-62.
83. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med*. 7 août 2018;18(3):91-3.
84. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
85. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. juin 2016;15(2):155-63.
86. Domingo RA, Tripathi S, Vivas-Buitrago T, Lu VM, Chaichana KL, Quiñones-Hinojosa A. Mitotic Index and Progression-Free Survival in Atypical Meningiomas. *World Neurosurg*. oct 2020;142:191-6.
87. Saygin I, Cakir E, Ercin ME. Interobserver Variability in Mitotic Count for Meningioma Grading: How Can We Reduce It? *J Pathol Transl Med* [Internet]. 17 juin 2019 [cité 16 août 2021]; Disponible sur: <http://www.jpatholm.org/journal/view.php?doi=10.4132/jptm.2019.06.03>
88. Perry A, Chicoine MR, Filiput E, Miller JP, Cross DT. Clinicopathologic assessment and grading of embolized meningiomas: a correlative study of 64 patients. *Cancer*. 1 août 2001;92(3):701-11.

89. Abry E, Thomassen IØ, Salvesen ØO, Torp SH. The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: A literature study. *Pathol - Res Pract.* déc 2010;206(12):810-5.
90. Liu N, Song S-Y, Jiang J-B, Wang T-J, Yan C-X. The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in meningioma: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* févr 2020;99(9):e18644.
91. Vankalakunti M, Vasishta RK, Radotra BD, Khosla VK. MIB-1 immunolabeling: A valuable marker in prediction of benign recurring meningiomas. *Neuropathology.* 2007;27(5):407-12.
92. Engel KB, Moore HM. Effects of Preanalytical Variables on the Detection of Proteins by Immunohistochemistry in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue. *Arch Pathol Lab Med.* 1 mai 2011;135(5):537-43.
93. Loharamtaweethong NP and K. Phosphohistone H3 (PHH3) as a surrogate of mitotic figure count for grading in meningiomas: a comparison of PHH3 (S10) versus PHH3 (S28) antibodies | EndNote Click [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: [https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1007%2Fs00428-018-2458-2&token=WzMxMDlyNDEsljEwLjEwMDcvczAwNDI4LTAxOC0yNDU4LTliXQ.fHiObl\\_XhBGrPxTqCtGT0J\\_CYA0](https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1007%2Fs00428-018-2458-2&token=WzMxMDlyNDEsljEwLjEwMDcvczAwNDI4LTAxOC0yNDU4LTliXQ.fHiObl_XhBGrPxTqCtGT0J_CYA0)
94. Góes P, Santos BFO, Suzuki FS, Salles D, Stávale JN, Cavalheiro S, et al. Necrosis is a consistent factor to recurrence of meningiomas: should it be a stand-alone grading criterion for grade II meningioma? *J Neurooncol.* 1 avr 2018;137(2):331-6.
95. Barresi V, Lioni S, Caliri S, Caffo M. Histopathological features to define atypical meningioma: What does really matter for prognosis? *Brain Tumor Pathol.* juill 2018;35(3):168-80.
96. Brokinkel B, Hess K, Mawrin C. Brain invasion in meningiomas-clinical considerations and impact of neuropathological evaluation: a systematic review. *Neuro-Oncol.* 1 oct 2017;19(10):1298-307.
97. Kim D, Niemierko A, Hwang WL, Stemmer-Rachamimov AO, Curry WT, Barker FG, et al. Histopathological prognostic factors of recurrence following definitive therapy for atypical and malignant meningiomas. *J Neurosurg.* 2018;128(4):1123-32.
98. Karabagli P, Karabagli H, Mavi Z, Demir F, Ozkeles EY. Histopathological and clinical features as prognostic factors of atypical meningiomas. *Turk Neurosurg [Internet].* 2020 [cité 8 août 2021]; Disponible sur: [http://www.turkishneurosurgery.org.tr/summary\\_en\\_doi.php3?doi=10.5137/1019-5149.JTN.31161-20.1](http://www.turkishneurosurgery.org.tr/summary_en_doi.php3?doi=10.5137/1019-5149.JTN.31161-20.1)
99. Ling C, Pouget C, Rech F, Pflaum R, Treffel M, Bielle F, et al. Endothelial Cell Hypertrophy and Microvascular Proliferation in Meningiomas Are Correlated with Higher Histological Grade and Shorter Progression-Free Survival. *J Neuropathol Exp Neurol.* déc 2016;75(12):1160-70.
100. Champeaux C, Houston D, Dunn L. Atypical meningioma. A study on recurrence and disease-specific survival. *Neurochirurgie.* sept 2017;63(4):273-81.
101. Genomic landscape of high-grade meningiomas - PubMed [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28713588/>

102. Suppiah S, Nassiri F, Bi WL, Dunn IF, Hanemann CO, Horbinski CM, et al. Molecular and translational advances in meningiomas. *Neuro-Oncol.* 14 janv 2019;21(Suppl 1):i4-17.
103. DMD genomic deletions characterize a subset of progressive/higher-grade meningiomas with poor outcome - PubMed [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30123936/>
104. Collord G, Tarpey P, Kurbatova N, Martincorena I, Moran S, Castro M, et al. An integrated genomic analysis of anaplastic meningioma identifies prognostic molecular signatures. *Sci Rep.* 10 2018;8(1):13537.
105. Domingues P, González-Tablas M, Otero Á, Pascual D, Ruiz L, Miranda D, et al. Genetic/molecular alterations of meningiomas and the signaling pathways targeted. *Oncotarget.* 10 mai 2015;6(13):10671-88.
106. Bi WL, Abedalthagafi M, Horowitz P, Agarwalla PK, Mei Y, Aizer AA, et al. Genomic landscape of intracranial meningiomas. *J Neurosurg.* 1 sept 2016;125(3):525-35.
107. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M. High Incidence of Activating TERT Promoter Mutations in Meningiomas Undergoing Malignant Progression. *Brain Pathol.* 2014;24(2):184-9.
108. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *J Natl Cancer Inst.* mai 2016;108(5).
109. Pfisterer WK, Hank NC, Preul MC, Hendricks WP, Puschel J, Coons SW, et al. Diagnostic and prognostic significance of genetic regional heterogeneity in meningiomas. *Neuro-Oncol.* oct 2004;6(4):290-9.
110. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):682-94.
111. Katz LM, Hielscher T, Liechty B, Silverman J, Zagzag D, Sen R, et al. Loss of histone H3K27me3 identifies a subset of meningiomas with increased risk of recurrence. *Acta Neuropathol (Berl).* 2018;135(6):955-63.

## Annexes

---

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## Recherche de critères histopathologiques en lien avec le cycle cellulaire pour prédire la récurrence dans les méningiomes intra crâniens

---

Les méningiomes sont les deuxièmes tumeurs intracérébrales après les gliomes diffus. Leur pronostic dépend amplement de leur potentiel de récurrence. Ce dernier est à l'heure actuelle évalué grâce à la qualité de l'exérèse qui définit le grade de Simpson et grâce au grade histologique dépendant de la classification OMS 2016. Cependant ces deux systèmes d'évaluation du risque de récurrence ne sont pas parfaits, l'évaluation du grade histologique est par exemple soumise à une grande variabilité inter-observateur pouvant impacter la prise en charge et le suivi des patients. Nous nous sommes fixés pour objectif de rechercher sur un panel de 45 cas de méningiomes récidivants ainsi que leurs récurrences de nouveaux critères à la fois robustes et reproductibles permettant d'estimer le risque de récurrence tumorale. L'analyse a permis de confirmer l'association entre index mitotique et index KI67 avec le potentiel de récurrence des méningiomes mais à des seuils différents de ceux proposés par l'OMS. Nous avons également mis en évidence une association entre l'expression immunohistochimique de PHH3 et l'index mitotique. Les autres critères de la classification OMS étaient statistiquement associés au grade tumoral mais souffraient d'une reproductibilité limitée à l'exception des critères « infiltration du parenchyme cérébral » et « nécrose tumorale ». Ces résultats doivent être confirmés par de nouvelles études incluant des patients atteints de méningiomes non récidivants afin de rechercher des critères prédictifs de la récurrence tumorale applicable en pratique quotidienne.

---

Mots-clés : [méningiome, cycle cellulaire, récurrence, index mitotique, index KI67]

## Search for cell cycle-related histopathological criteria to predict recidivism in intra-cranial meningiomas

---

Meningiomas are the second intracerebral tumours after diffuse gliomas. Their prognosis is largely dependent on their recidivism potential. The latter is currently evaluated through the quality of the exeresis that define the grade of Simpson and through the histological grade dependent on the WHO 2016 classification. However, these two systems for assessing the risk of recurrence are not perfect, for example, the histological grade assessment is subject to a high inter-observer variability that can affect the management and follow-up of patients. We have set ourselves the objective of researching on a panel of 45 cases of recurrent meningioma and their recurrence new criteria that are both robust and reproducible in order to estimate the risk of recurrence. The analysis confirmed the association between mitotic index and KI67 index with the potential of meningioma recurrence but at different thresholds than those proposed by the WHO. We have also shown evidence between immunohistochemical expression of PHH3 and mitotic index. The other WHO criteria were statistically associated with tumour grade but had limited reproducibility except for the criteria "cerebral parenchyma infiltration" and "tumour necrosis". These results should be confirmed by new studies involving patients with non-recurrent meningioma in order to search for predictive criteria of tumour recurrence applicable in daily practice.

---

Keywords : [meningioma, cell cycle, recurrence, mitotic index, KI67 index]

