



**HAL**  
open science

# Facteurs de risque de récurrence des méningiomes de grade II : analyse rétrospective chez 68 patients opérés au CHU de Rouen

François-Xavier Ferracci

## ► To cite this version:

François-Xavier Ferracci. Facteurs de risque de récurrence des méningiomes de grade II : analyse rétrospective chez 68 patients opérés au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01684013

**HAL Id: dumas-01684013**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01684013v1>

Submitted on 15 Jan 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

**ANNÉE 2017**

**N°**

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

**(Diplôme d'état)**

**PAR**

**François-Xavier FERRACCI**

**Né le 22/06/1988 à MARSEILLE**

**Présentée et soutenue publiquement le 08 septembre 2017**

**FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE DES  
MENINGIOMES DE GRADE II : ANALYSE  
RÉTROSPECTIVE CHEZ 68 PATIENTS OPERES AU CHU  
DE ROUEN**

**PRESIDENT DU JURY :**

**Pr Pierre FREGER**

**DIRECTEUR DE THESE :**

**Dr Oliver LANGLOIS**

**MEMBRES DU JURY :**

**Pr Stéphane DERREY**

**Pr Emmanuel GERARDIN**

**Pr Pierre VERA**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Benoit VEBER**

**Professeur Pascal JOLY**

**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>surnombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b> communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile

Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoît <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale

Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire

Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie

Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Sandrine <b>DAHYOT</b>	Bactériologie
----------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**

Biochimie

Mme Hanane **GASMI**

Galénique

Mme Caroline **LAUGEL**

Chimie organique

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

**Monsieur le Professeur Pierre FREGER**

Pour me faire l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans  
votre service et soutenu tout au long de mon internat. Recevez ici mes respectueux  
remerciements.

**Monsieur le Docteur Olivier LANGLOIS**

Merci de m'avoir fait l'honneur de m'encadrer dans ce travail de thèse. Mon goût pour la neuro oncologie n'a cessé de croître à ton contact. Tu es un chirurgien que j'admire, j'espère pouvoir continuer à grandir à tes côtés.

**Monsieur le Professeur Stéphane DERREY**

Pour avoir accepté de juger ce travail et pour tous ces moments partagés depuis le début de mon internat. Je te remercie de m'avoir transmis cette culture de la précision dans la trajectoire, stéréotaxique...

**Monsieur le Professeur Emmanuel GERARDIN**

Pour me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai pu me rendre compte au fil des années de mon internat de l'importance pour les patients de notre travail en commun.

Je suis impatient de le poursuivre dans l'avenir avec vous et votre équipe. Recevez mes remerciements les plus sincères.

**Monsieur le Professeur Pierre VERA**

Pour me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Votre présence dans ce jury m'honore. Je suis impatient de poursuivre les travaux cliniques et scientifiques entre votre institution et notre service.

A ma grand-mère Juliette PADOVANI FERRACCI,

A mon grand-père, le Docteur Paul FERRACCI,

A mon grand-père René ROUX,

A mon oncle, le Docteur Jean-Paul FERRACCI, ta gentillesse et ton professionnalisme restent des modèles pour moi. Merci de m'avoir bougé après mes rattrapages en 2<sup>ème</sup> année, les seuls d'ailleurs. Tu me manques.

A mes parents, merci de m'avoir tout apporté et de continuer à me soutenir dans tous les moments importants. Je sais que je peux compter sur vous, mon parcours est ce qu'il est grâce à vous. Je vous dois tout, je vous aime.

A ma sœur, je suis tellement fier de toi, courage pour cette année qui arrive, tu vas réussir je le sais. Tu pourras toujours compter sur moi, je t'aime.

A ma grand-mère, mamie Monique, merci de ton soutien sans faille et de tes pensées quotidiennes, on n'a jamais été aussi proches que depuis que je me suis exilé. J'avance grâce à toi aussi, et je profite de chaque moment. Je t'aime.

A mes oncles et tantes, Misi, Jeannine et Jean-Pierre, Paulette et Jean-Pierre (2), Christiane et Majhoub. Merci d'avoir été et d'être toujours là pour moi.

Un remerciement tout particulier à Tatie, mon coach et ma répétitrice particulière pour la P1 notamment. Sans toi je n'en serais probablement pas là.

Au Docteur Marie-Angèle VINCENTI-FERRACCI, marraine, même si on ne se voit pas autant que je le voudrai, tu comptes énormément pour moi. Merci pour ton soutien, ta bonne humeur et ta gentillesse.

A Jean-François, mon parrain, nous non plus on ne se voit pas assez, mais j'ai toujours senti ton soutien et ton appui bienveillant, vivement qu'on puisse plus se voir « bicou » dur.

Au Professeur Paul MERIA, merci de ton soutien permanent et de tes conseils toujours justes et avisés. Ta gentillesse et ta modestie dans ton travail et au quotidien sont des exemples pour moi. Je suis honoré de ta présence à mes côtés.

Au Docteur Christine VESCOVALI-FRANCESCHI, je pense que je ne pourrai jamais assez te remercier de ton implication et de ton soutien indéfectibles à mon égard. Tu es un exemple et un moteur pour moi. Merci de ta confiance. Ta présence aujourd'hui est un vrai bonheur.

Au Docteur François FRANCESCHI, merci de ton soutien en toutes circonstances. Tu es un modèle pour moi. Merci d'être présent.

Au Docteur Pierre DEUTSCHMANN, merci de votre soutien et de votre confiance depuis le début de mes études.

Au Docteur Philippe TAGHJI, merci de ton amitié et de ta présence fidèle à mes côtés depuis toutes ces années. Tu es un modèle de travail et de rigueur, te retrouver est toujours un grand plaisir.

A Corine, Mathilda, Laurence, Alexandra, Anne, Chantal, Christian, merci de votre soutien qui m'a permis d'avancer au point où j'en suis aujourd'hui. J'ai beaucoup de chance de pouvoir compter sur vous.

A Françoise VESCOVALI, merci de ta présence et de ton invariable gentillesse.

Au Docteur Bruno COSTE, merci de ta présence durant toutes ces années, de tes conseils toujours avisés. Merci de ces soirées foot et de ces mojitos (excellents). Sans toi aussi je n'en serais pas où je suis aujourd'hui. Et vivement ce bateau hein...

Merci à Chrystèle, pour ta gentillesse et ta présence permanente. Désolé pour les soirées foot du coup... Vivement le bateau aussi, mais par mer calme promis...

A Nicolas et Nathalie, à Didier et Pascale, Agnès, Florence et Fred ; et aux plus jeunes : Etienne, Valentine, Lucille, Alice et Lola. A Thierry (Doudou, merci de ta présence et de ces pantalons...), François, Marie et leur petite famille : Lilly, et Maël (j'ai hâte de te rencontrer).

A Marie-Pauline, Fred, au Docteur Paul FERRACCI, au Dr Iris ALZIAR FERRACCI, à Antoine et aux petits cousins : Louise, Juliette, Aurélien, Roméo et Jean. J'aimerais aussi vous voir plus souvent, vous me manquez.

A Gabriel, belle réussite, je suis très fier de toi, et Sarah, la relève, beau parcours aussi cousine, lâche pas le meilleur arrive.

A Emilie, Maxime et Virgile, nous aussi on doit plus se voir, je vous embrasse.

Au Docteur Arnaud FRANCESCHI, merci de ton soutien et de ta gentillesse. Je suis très heureux de pouvoir vivre ce moment avec toi à mes côtés.

A Fred, mon ami, notre amitié a commencé il y a 17 ans, depuis j'ai toujours pu compter sur toi, même si on est loin depuis quelques années rien n'a changé. Merci de ta présence.

A Alan, merci de ton soutien sans faille mon ami, merci d'être resté présent même aux moments où j'avais le moins de temps à cause du boulot. Tu as toujours été là quand il le fallait. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi, et tu sais que la réciprocité est aussi vraie.

A Tomer, mon ami, je suis heureux quand je vois ta réussite professionnelle et personnelle. Tu es quelqu'un de génial, Déborah a beaucoup de chance de t'avoir comme mari, et nous aussi de t'avoir comme ami. A Déborah, merci de ta présence.

A Julien (Kinou), mon ami, j'ai de la chance de pouvoir toujours compter sur vous, tu es le premier à être rentré, à nos projets...

A Mathieu, tu es un garçon génial, merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse en toutes circonstances.

A Rony, merci de ta présence mon ami, c'est toujours un plaisir de se retrouver pour une journée ou une partie de pêche quand je redescends.

A Yohann, merci Tonton de ta bonne humeur et de ta gentillesse, un vrai plaisir de passer des moments ensemble.

A Audrey, merci de ton amitié fidèle, nos apéros me manquent. Je t'embrasse ainsi que ta petite famille. A mes collègues de fac, notamment : Guillaume, Ben et Arnaud (Zouaghi). Merci les gars pour ces dimanches soirs de travail qui ont contribué à notre réussite. Merci à Julien (Guy...).

Au Professeur François PROUST, j'ai été honoré d'avoir eu la chance de débiter ma formation d'interne à vos côtés. Le souvenir de ces années restera présent tout au long de ma carrière. Merci.

Au Docteur Sophie CUREY, ton professionnalisme et ta force de caractère sont des modèles pour moi. On a beaucoup de chance de travailler avec toi, tu es notre grande sœur, et ne t'inquiète pas, notre éducation est plutôt réussie, grâce à toi.

Au Docteur Mourad OULD SLIMANE, merci de ton implication dans ma formation, j'ai énormément appris à tes côtés. Tu es un excellent chirurgien, nous avons beaucoup de chance de pouvoir travailler avec toi, même si tes goûts pour les clubs de foot sont discutables...

Au Docteur Emmanuel FOULONGNE, merci également pour ton implication dans ma formation. Tous les blocs avec toi ont l'air simple. J'ai beaucoup appris à tes côtés au bloc, et j'espère pouvoir continuer.

Au Docteur Damien PETIT, pour ta constance et ta disponibilité.

Au Docteur Anne Claire TOBENAS DUJARDIN, pour ta bonne humeur et ta gentillesse dans toutes les situations.

Au Docteur Charles RABEHENOINA, pour tous ces moments de formation au bloc à tes côtés. C'est pas si compliqué...

Au Professeur Noël GRAZIANI, merci de m'avoir accueilli dans votre service dès mes premières années d'étude et de m'avoir ouvert la porte de votre bloc, apprendre à votre contact est pour moi un honneur. Merci de votre disponibilité. Recevez ici mes respectueux remerciements.

Au Professeur Philippe METELLUS, merci de votre accueil dans votre bloc opératoire. C'est un honneur et un plaisir permanent de pouvoir apprendre à vos côtés. Recevez mes remerciements les plus sincères.

Au Docteur Bertrand DEBONO, merci de ton accueil à Toulouse pour cette semaine de chirurgie. Merci de ta confiance. Merci également au Docteur Pascal SABATIER et au Professeur Olivier HAMEL.

Au Professeur Evelyne EMERY, ces six mois dans votre service ont été extrêmement enrichissant sur le plan chirurgical. Merci de votre implication dans ma formation, j'en suis honoré. Un grand merci également aux chirurgiens de votre service : Dr Samy Khoury, Dr Alin Borha, Dr François Lucas, Dr Thomas Dudoit, Dr Thomas Gaberel, Dr Camille Di Palma, Thomas, et Laura (merci de ce semestre commun, on t'attend à Rouen pour un nouveau semestre).

Au Professeur Pierre-Hugues ROCHE, j'ai été honoré d'avoir pu faire mes premiers pas en neurochirurgie dans votre service. Merci de votre accueil, de votre disponibilité et de votre soutien depuis ces années. Recevez ici mes respectueux remerciements.

Au Docteur Rémy NOUDEL, merci de ton accueil et de ta gentillesse depuis mon passage dans le service durant mon externat.

Au Docteur Anthony MELOT, merci de ta gentillesse et de ta simplicité. J'ai été ravi de travailler avec toi. C'est toujours un plaisir de te revoir.

Au Docteur Pierre HANNEQUIN, merci pour tout Pierre, tout ce que tu m'as appris au bloc, pour ta gentillesse en toutes circonstances. C'est un plaisir permanent de travailler avec toi. Merci aussi pour ces vacances au top à chaque fois, et prochaine étape l'an prochain.

Au Docteur Julia COUCKE-HANNEQUIN, merci de ta gentillesse, de ta présence sans faille, tu es une personne exceptionnelle. J'ai beaucoup de chance de te compter parmi mes amis.

Au Docteur Alexis PEREZ, merci pour tout. Ta présence et ta fidélité dès mon arrivée à Rouen m'ont fait chaud au cœur. Notre vision du travail est commune et partagée, je compte qu'elle le soit encore longtemps ainsi que tous les bons moments passés en dehors de l'hôpital.

Au Docteur Marie BOUBON, merci pour ta gentillesse et ton accueil constant et chaleureux. Je me sens en famille auprès de vous et j'embrasse très fort Sarah.

Au Docteur Vianney GILARD, merci de ta gentillesse et de ton professionnalisme. Au travail ou en dehors, c'est toujours un bonheur de passer du temps avec toi. Je suis impatient de te retrouver pour travailler ensemble.

Au Docteur Lou GRANGEON, merci de ces mois de travail en commun dans le service et surtout de ces moments passés en dehors à Londres ou ailleurs.

A Laura, ta rigueur et ta disponibilité, font de toi un élément important de notre équipe.

Merci pour tout ça.

A Alice, continue sur cette voie, reste motivée, et à nos futures gardes ensemble.

Aux jeunes internes de passage en neurochirurgie : Daniel, Fanny, Elise, Thibault et Thibault, Victoria, Octavian, Fred et Caroline. Merci aux derniers cités de m'avoir gardé le bip cette année, vous avez géré.

Au Docteur Floriane TRAVERS-LEGOFF et au Docteur Audrey ROUILLE-DEBEAUMONT, merci de ces semestres de travail et de bonne humeur à vos côtés.

Au Docteur Marie GILLES-BARAY, merci de tout ce que tu m'as apporté durant mon internat, sur le plan médical évidemment, mais aussi sur le plan humain. Je n'oublierai pas. Merci pour tout, tu vas me manquer.

Au Docteur David BERNSTEIN, merci de m'avoir appris à regarder dans le Vidal, et merci de ton calme en toutes circonstances. Travailler avec toi est un plaisir quotidien. A très vite pour continuer l'aventure.

Au Docteur Olivier LAVABRE, comme ton binôme de bureau, travailler avec toi est un plaisir, malgré ta tendance à manger mes tartines le matin en lendemain de garde...

Au Docteur Hélène BRAUD, merci de rester la seule personne à pouvoir râler autant que moi dans une journée. Ne change pas, je risque de me retrouver seul après ! Travailler avec toi et faire des gardes ensemble, reste à chaque fois un grand plaisir pour moi. Merci, sauf pour la PtiO2 (trop compliqué à mettre en garde...)

Au Docteur Najiba REZIG, tu vas nous manquer aussi, même si on comprend bien les raisons de ton départ. Ces années de travail à tes côtés ont été très agréables. Merci.

Au Docteur Alice CERDAN, que ce soit au bloc, en réa ou en garde, c'est un vrai plaisir de travailler avec toi. Merci de ton professionnalisme et ta gentillesse. Ta capacité à me faire sourire quand ça ne va pas m'a toujours impressionnée. Merci pour tout ça, j'espère qu'on pourra continuer à travailler et rigoler ensemble longtemps.

Au Docteur Pauline GAREL, merci de ton soutien en toutes circonstances, tu es un excellent médecin, une personne remarquable et une vraie amie. Merci de ta présence et de tes encouragements pour ce travail. J'espère qu'on va pouvoir continuer à travailler ensemble longtemps...

Au Docteur Eric LAI DOO WOO, tu nous manques depuis ton départ. Ces années de travail à tes côtés ont été très enrichissantes pour moi. Et ta présence au bloc nous manque, pour nos petits rituels...

A Lydian, oh Amicu, merci d'être là, je me sens un peu à la maison quand on se voit. Merci de ta gentillesse. Et j'espère avoir la chance de continuer à travailler avec toi, pour le reste on se verra en Corse. A Elodie pour ta gentillesse et ces repas chez vous toujours très agréables.

Au Docteur Hélène FOLLIOU, merci pour ces moments, tu sais tout le bien que je pense de toi. Je te souhaite le meilleur.

A tous les autres anesthésistes réanimateurs avec qui travailler est un plaisir : Fabien (Aller l'OM), Jordan (Docteur depuis hier...), Alexandre B, Nancy, Samia, Claire, Jean, Steph, Céline, Lucile, Lucie, Andréa, Anne, Arlette, Eugénie, Marie-Laure, Benjamin, Thomas, Sébastien, Mathilde, Alexandre G, Emilie, Paul, Vanessa, Antoine L, Edouard, Antoine G... et tous ceux que j'oublie, pardon...

A Maximilien, merci de ta présence, de ta disponibilité, et de tous ces moments partagés depuis 5 ans bientôt. A Julien, merci de ta gentillesse, j'ai hâte qu'on travaille ensemble dans les années qui arrivent. Par contre les gars je ne vous remercie pas pour les soirées Ligue des Champions... A Clara, ma première co interne, on a passé un super semestre, depuis chaque moment passé ensemble est un plaisir. A Charlotte, notre semestre en neurochirurgie a été un vrai plaisir pour moi. Tu nous as manqué cette année. A Lucie(n), merci de ta gentillesse et de ta bonne humeur en toutes circonstances. A tous les internes de chirurgie avec qui travailler et se croiser à l'internat reste toujours un plaisir.

A l'équipe du bloc de neurochirurgie : IDE(Claire, Gwendoline, Itri, Annick, Blandine, JB, Nathalie, Julie, Agathe et Mélanie), IADE (Carlos, Khadidja, Sophie, Will...) AS (Francis, Jean-Luc, Fanfan, Claude, Mickey, Florence...) et ceux du BU (Marcel, Laurent, Karim, Thibault, Nabilla...), merci de m'avoir permis de grandir, et de m'avoir supporté pendant toutes ces années pour les plus anciens (anciennes)... Et ce n'est pas fini

Un très grand merci à Nadia, je me rappellerai toute ma carrière de la chance d'avoir travaillé avec vous, de mes premiers blocs seuls mais serein et rassuré de vous avoir à mes côtés, de ces anévrismes au milieu de la nuit où en 1H30 et une table dont vous seule aviez le secret, l'affaire était réglée.

A Totoff et ta façon si particulière de nous habiller... Ta polyvalence et ton efficacité nous manquent.

A Romain, quel plaisir de travailler avec toi au bloc, tu manques aussi à l'équipe et à moi particulièrement. Tu sais que j'espère toujours qu'on retravaillera ensemble.

A tous les membres du service de neurochirurgie : aux cadres infirmiers, notamment à Betty, aux équipes du 7<sup>ème</sup> et du 6<sup>ème</sup> de neurochirurgie, je ne peux pas citer tout le monde mais merci de votre professionnalisme et de votre gentillesse, travailler avec vous est un plaisir et une chance pour nous, un merci particulier à : Marine, Mathilde, Fiona, Sarah (s), Maxime, Marina, Estelle, Alexia (s), Coco, Seb, Mathieu, Hélène, Lucie, Manon, Sandrine. Un grand merci à nos supers kinés qui m'ont tant appris et avec qui le travail est si agréable : Véronique et Gérard. Merci aux secrétaires du service, pour votre aide à ce travail

notamment, en particulier : Céline, Aurélie et Mélissa. Merci aux équipes du 63, en particulier, Aline, Julien, Pierre, Solène, Juliette, Sarah..

Au Docteur Hélène CASTEL et son équipe (Martine, Fabrice, Pierrick, Cynthia, MC<sup>2</sup>, Benj, Alex, Paul), merci de votre accueil au sein du labo et de cette année très enrichissante pour moi.

Merci à la team Crossfit Ballers avec qui s'entraîner dans la bonne humeur est si agréable : en particulier à Anthony, Adrien et P-Y.

# SOMMAIRE

<b><u>Abréviations</u></b>	p. 1
<b><u>Introduction</u></b>	
1/ Classification anatomopathologique	p. 2
a) Classification OMS 2000	p. 6
b) Classification OMS 2007	p. 12
c) Classification OMS 2016	p. 12
d) Métastases	p. 13
e) Marqueurs d'agressivité biologique	p. 13
2/ Tumorigenèse	p. 14
3/ Epidémiologie	
a) Généralités	p. 16
b) Survie	p. 17
4/ Facteurs de risque	p. 19
5/ Localisations	p. 22
6/ Clinique	p. 23
7/ Imagerie	p. 24
8/ Traitements	p. 27
a) Chirurgie	p. 28
b) Irradiation	p. 30
c) Chimiothérapie	p. 33
<b><u>Objectifs</u></b>	p.35
<b><u>Matériel et méthodes</u></b>	
1/ Données cliniques et paracliniques	p. 36
a) Données cliniques	p. 36
b) Données paracliniques	p. 37
c) Chirurgie	p. 38
d) Données anatomopathologiques	p. 38
e) Suivi	p.39
2/ Analyse statistique	p. 39

## **Résultats**

1/ Analyse descriptive	
a) Epidémiologie	p. 40
b) Clinique	p. 40
c) Localisation et imagerie	p. 41
d) Chirurgie	p. 42
e) Anatomopathologie	p. 43
f) Traitements adjuvant	p. 44
g) Récidive	p. 44
h) Suivi	p. 45
2/ Analyse univariée des facteurs de risque de récurrence	
a) Survie globale et sans récurrence	p. 47
b) Survie en fonction de l'âge	p. 48
c) Survie en fonction du sexe	p. 48
d) Survie en fonction de l'indice de Karnofsky	p. 49
e) Survie en fonction du volume tumoral	p. 49
f) Survie en fonction de la localisation	p. 50
g) Survie en fonction de la qualité de l'exérèse chirurgicale	p. 50
h) Survie en fonction de la réalisation d'une radiothérapie adjuvante à la chirurgie	p. 51

## **Discussion**

1/ Généralités	p. 52
2/ Survie globale et sans récurrence	p. 53
3/ Epidémiologie et présentation clinique	p. 54
4/ Diagnostic imagerie	p. 56
5/ Facteurs de risque de récurrence	p. 58
6/ Anatomopathologie	p. 60
7/ Prise en charge chirurgicale	p. 62
8/ Irradiation	p. 63
9/ Chimiothérapie	p. 66

<b><u>Conclusion</u></b>	p. 68
--------------------------	-------

<b><u>Bibliographie</u></b>	p. 69
-----------------------------	-------

## Abréviations :

RR : Risque Relatif

Gy : Gray

HTIC : Hypertension intra crânienne

IRM : Imagerie par résonance magnétique

PHRC : Programme hospitalier de recherche clinique

ANOCEF : Association des neuro oncologues d'expression française

SFNC : Société française de neurochirurgie

VEGF : Vascular endothelial growth factor

PDGF : Platelet derived growth factor

# Introduction

Les méningiomes sont des tumeurs habituellement bénignes développées à partir des cellules arachnoïdiennes issues de la crête neurale. On retrouve dans la classification de ces tumeurs extra parenchymateuses trois grades selon le degré de malignité de la tumeur. Les méningiomes de grade I sont bénins, ils représentent la plus grande majorité de ces tumeurs. Les grades III (ou anaplasiques) sont des tumeurs considérées comme malignes. Les méningiomes de grade II (ou atypiques) sont d'agressivité intermédiaire. Cette définition des méningiomes de grade II et III est relativement récente (Classification OMS 2000), malgré l'ancienneté de la première observation de méningiome agressif remontant à 2000 ans avant JC, d'un crâne d'un homme péruvien vivant à l'âge pré-inca. Cette relique montre l'os pariétal soufflé par une lésion provenant de l'intérieur du crâne.

Les méninges correspondent aux enveloppes du cerveau (Figure 1). Elles ont pour rôle la protection du système nerveux central. Le terme de *meninx*, membrane, a été utilisé par Erasistratus (250 avant J.-C.) pour décrire l'enveloppe non osseuse du système nerveux central. Plus tard, Galien identifie deux membranes dont une épaisse, *pacheia* et une moins résistante, *lepté* dont la traduction en latin par Stephen d'Antioche donnera la dure mère et la pie mère. L'arachnoïde n'a été individualisée qu'à partir du XVII<sup>ème</sup> siècle.

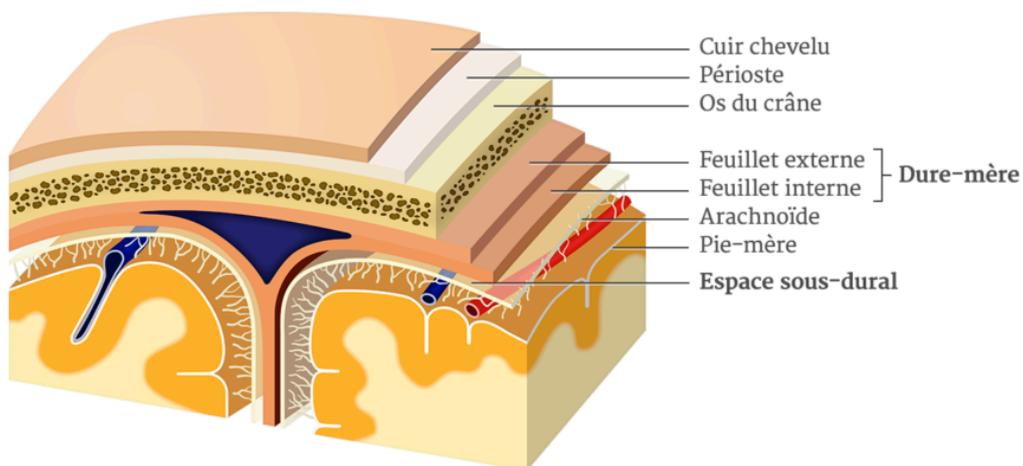
La pachyméninge, ou dure mère correspond au feuillet le plus externe et le plus résistant. Cette dure mère est vascularisée par les artères méningées, branches de la carotide externe. Son innervation est assurée par des branches de la 5<sup>ème</sup> paire crânienne pour sa partie antérieure et moyenne, et de la 10<sup>ème</sup> paire crânienne et des nerfs cervicaux supérieurs pour sa partie postérieure. Elle fait l'interface entre l'arachnoïde et la table interne osseuse du

crâne. Elle contient les gros confluent veineux intra crâniens appelés sinus veineux, dont le principal est le sinus longitudinal supérieur.

La leptoméninge est beaucoup plus fine et proche du système nerveux central, elle est composée de 2 enveloppes : l'arachnoïde et la pie mère.

L'arachnoïde tapisse la face interne de la dure mère. C'est un feuillet avasculaire, qui envoie des travées conjonctives jusqu'à la pie mère et fournit des systèmes de résorption du liquide céphalo rachidien (LCR) : les granulations de Pacchioni, le long du sinus sagittal supérieur. Elle ne suit pas les reliefs du système nerveux. L'espace sous arachnoïdien, compris entre l'arachnoïde et la pie mère, contient du LCR. La dilatation en certaines zones de cet espace forme des citernes qui contiennent un plus grand espace de circulation du LCR. La vascularisation cérébrale et les nerfs crâniens traversent cet espace.

L'enveloppe la plus proche du cerveau est la pie mère. Celle-ci n'est pas distinguable à l'œil nu, et est directement en contact avec le cortex cérébral auquel elle adhère totalement. Elle accompagne les artères lors de leur pénétration dans le parenchyme cérébral.



Enveloppes du cerveau et espaces méningés

Figure 1. Schéma des enveloppes du cerveau

Les méningiomes se développent à partir des cellules arachnoïdiennes, à la face interne de la dure mère classiquement. Les méningiomes intraventriculaires se développent

également aux dépens de cellules arachnoïdiennes et des plexus choroïdes. Seuls quelques rares cas de méningiomes dits profonds siègent plus en profondeur par rapport à la face interne de la dure mère(1). Ces variétés sont classiquement retrouvées en fosse postérieure, chez l'enfant, ou en profondeur au niveau de la vallée sylvienne.

### **1/ Classification anatomo pathologique**

La classification anatomopathologique des méningiomes selon les différents grades de malignité pose, depuis les premières définitions histologiques, des problèmes de reproductibilité inter individuelle.

Avant la première classification réalisée par l'OMS en 2000, les méningiomes étaient simplement classés en bénins ou malins selon des critères faisant appel à une certaine subjectivité et donc avec une certaine variabilité inter observateur. Différents auteurs ont proposé des éléments du diagnostic histologique comme caractéristiques d'un plus haut grade de malignité. Des éléments tels que l'index mitotique élevé, l'hypercellularité ou le polymorphisme nucléaire, sont des notions subjectives qui ont tenté d'être décrites respectivement par H. Maier en 1992(2) et A. Mahmood en 1993(3).

Dans la fin des années 1990, deux études réalisées par la Mayo Clinic et rapportées par A. Perry(4,5) s'attachent à mettre en évidence des critères histologiques simples et reproductibles de classification de ces tumeurs selon leur degré d'agressivité.

Dans la première étude, les auteurs analysent 581 patients traités pour un méningiome.

Les paramètres histologiques analysés incluent le pléomorphisme cellulaire, les atypies nucléaires, la présence de volumineux noyaux, les mitoses atypiques, l'index mitotique plus élevé, le niveau de cellularité, la nécrose et l'envahissement du parenchyme cérébral. Tous les patients étudiés présentant un envahissement du parenchyme cérébral, des atypies

nucléaires ou un pléomorphisme cellulaire et un nombre de mitoses supérieur à 4 mitoses pour 10 champs (x400) en étude microscopique ont été associés à des récurrences plus fréquentes. D'après les analyses statistiques, l'envahissement du parenchyme cérébral apparaît comme le facteur prédictif le plus important des récurrences tumorales.

Si on fait abstraction de l'envahissement cérébral, cette étude met en valeur une augmentation du nombre des récurrences dans les tumeurs présentant un nombre de mitoses supérieur à 4 pour 10 champs (x400) en microscopie optique. Les auteurs recommandent alors de classer comme atypiques les méningiomes présentant trois des quatre critères suivants :

- modification ou perte de l'architecture,
- macronucléoles,
- atypies cytonucléaires,
- hyper cellularité ou au moins de 4 mitoses pour 10 champs (x400) au microscope.

Dans la seconde étude, les auteurs focalisent leur attention sur la signification de l'envahissement du parenchyme cérébral et sur d'autres critères classiques de malignité sur 116 tumeurs étiquetées comme malignes (envahissement cérébral confirmé, métastases extra crâniennes, critères francs d'anaplasie cellulaire : plus de 20 mitoses pour 10 champs, perte de la différenciation cellulaire initiale avec des critères ressemblant à un carcinome, un sarcome ou un mélanome). En fait seulement 17% des méningiomes envahissant le parenchyme cérébral présentent des signes francs d'anaplasie. Bien que l'envahissement cérébral soit un critère reconnu de diminution de la durée de survie sans récurrence, le facteur pronostique le moins favorable est lié aux signes histologiques d'anaplasie présentés par les méningiomes, qu'il y ait envahissement ou non. Si l'on considère les méningiomes atypiques

décrits par les auteurs, avec envahissement cérébral, aucune différence statistique n'est mise en évidence par rapport aux méningiomes dits bénins mais avec envahissement du parenchyme cérébral. Suite à ces constatations, A. Perry recommande d'étendre la dénomination d'atypique aux méningiomes présentant des signes histologiques en faveur d'une bénignité mais envahissant le parenchyme cérébral.

L'arrivée de la classification OMS en 2000 permet une meilleure corrélation entre le grade histologique et la survie des patients(6). Cette classification permet de classer de manière plus homogène un méningiome en tentant de limiter la variabilité inter observateur au moment du diagnostic anatomopathologique. A tel point que l'on peut se poser la question de savoir si les études réalisées avant 2000 sont fiables du fait de ce biais diagnostique. Certains auteurs se sont intéressés à ce biais en procédant à une relecture systématique de leurs prélèvements(7-9). Une confirmation diagnostique n'est retrouvée que dans 60% des cas en moyenne.

#### **a) Classification OMS 2000**

Depuis 2000, les méningiomes sont classés selon l'OMS(10). Dans chaque grade tumoral, plusieurs types histologiques sont recensés et possèdent des caractères cytologiques propres. Les critères de la Mayo Clinic pour la désignation des méningiomes atypiques (de grade II) et anaplasiques (de grade III) ont été adoptés avec quelques modifications minimales. L'OMS ne classe pas comme « atypiques » les tumeurs envahissant le parenchyme cérébral mais reconnaît leur risque accru de récurrence.

La classification suggère que les méningiomes sans index mitotique élevé peuvent être dits atypiques s'ils présentent 3 des 5 critères suivants (Figure 2) :

- cellularité élevée,

- nucléoles proéminents,
- petites cellules (rapport nucléo cytoplasmique élevé),
- modification de l'architecture,
- nécrose spontanée (en l'absence d'embolisation préalable).

La classification de l'OMS reconnaît de façon spécifique le potentiel agressif des méningiomes à cellules claires et chordoïdes qui sont ainsi classés dans le groupe des méningiomes de grade II. Les méningiomes papillaires et rhabdoïdes sont quant à eux classés en grade III.

### **1. Grade I de l'OMS**

Ces méningiomes se comportent comme des tumeurs bénignes, ne récidivant qu'exceptionnellement en cas d'exérèse complète. Sur le plan histologique ils ne présentent que quelques rares événements mitotiques et ce bien que des noyaux pléomorphes puissent exister. Plusieurs types architecturaux sont définis au sein des méningiomes. Les plus fréquemment retrouvés sont :

- *type méningothélial :*

Ils sont formés par des plages de cellules méningothéliales. Les noyaux sont ronds ou ovales avec une chromatine fine. Les noyaux ont souvent des inclusions. Il s'agit en fait de pseudo inclusions réalisées par des invaginations du cytoplasme. Les membranes cellulaires ne sont pas bien délimitées et l'impression générale est celle d'un syncytium. Des pléomorphismes cellulaires peuvent être observés ainsi que des cellules géantes avec noyau

unique ou multiple. Cependant ce pléomorphisme n'est pas un signe d'évolutivité maligne. Les plages cellulaires sont entourées par du tissu fibreux plus ou moins abondant.

- *type fibroblastique*

Ces tumeurs sont composées par des faisceaux de cellules allongées ressemblant aux fibroblastes. Les noyaux comportent les mêmes caractéristiques que ceux du type méningothélial mais les inclusions nucléaires sont plus rares. Le stroma est souvent riche en collagène et réticuline.

- *type transitionnel*

Les caractéristiques histologiques de ce type de tumeurs sont une association des caractères des méningiomes méningothéliaux et fibroblastiques. On note en plus la présence de nombreux enroulements cellulaires (whorls) volontiers centrés sur des calcifications concentriques, les calcosphérites.

Les autres types architecturaux considérés comme grade I sont :

- *Méningiome psammomateux*. Sa caractéristique principale est la richesse en corps psammeux, en calcosphérites. Le stroma peut contenir une substance amyloïde.
- *Méningiome angiomateux*. Ils sont formés par de très nombreux vaisseaux, souvent à paroi hyalinisée, entre lesquels il y a des plages méningiomateuses.
- *Méningiome microkystique*. Macroscopiquement ce type histologique possède souvent une surface luisante. Des formations kystiques peuvent être retrouvées. Les

cellules tumorales sont étoilées avec de longs filaments délimitant des espaces clairs et formant des microkystes intercellulaires. Le cytoplasme est éosinophile, vacuolisé.

- *Méningiome sécrétant*. C'est une forme rare. Il s'agit de méningiomes de type méningothélial ou transitionnel dans lesquels on trouve une différenciation pseudo épithéliale avec des cellules en « bague à châton » contenant du matériel sécrétoire éosinophile.

- *Méningiome riche en lymphoplasmocytes*. Ce type est caractérisé par la présence de lymphocytes et de cellules plasmocytaires dans des variants méningothéliaux, fibroblastiques ou transitionnels.

- *Méningiomes métaplasiques*. Les différentes variantes de méningiomes (méningothéliaux, fibroblastiques) peuvent être associées à des transformations métaplasiques (os, cartilage, lobules adipeux).

## **2. Grade II de l'OMS**

Ces tumeurs sont plus susceptibles de récidiver. Cette catégorie de grade tumoral regroupe les variantes atypiques quels que soient leurs types histologiques (méningothélial, fibroblastique, transitionnel...).

### - Méningiome atypique

Ces tumeurs dérivent des tumeurs bénignes décrites ci-dessus. L'invasion dure mérienne et de l'os adjacent n'est pas un signe atypique. Les classifications de l'OMS de 2000 et de 2007 permettent de conclure à un méningiome atypique si on retrouve plus de 4 mitoses pour 10 champs (x400) ou si on retrouve 3 des 5 critères suivants : cellularité élevée, rapport nucléo cytoplasmique élevé, nucléoles proéminents, perte de l'organisation de l'architecture tissulaire et nécrose (Figure 2).

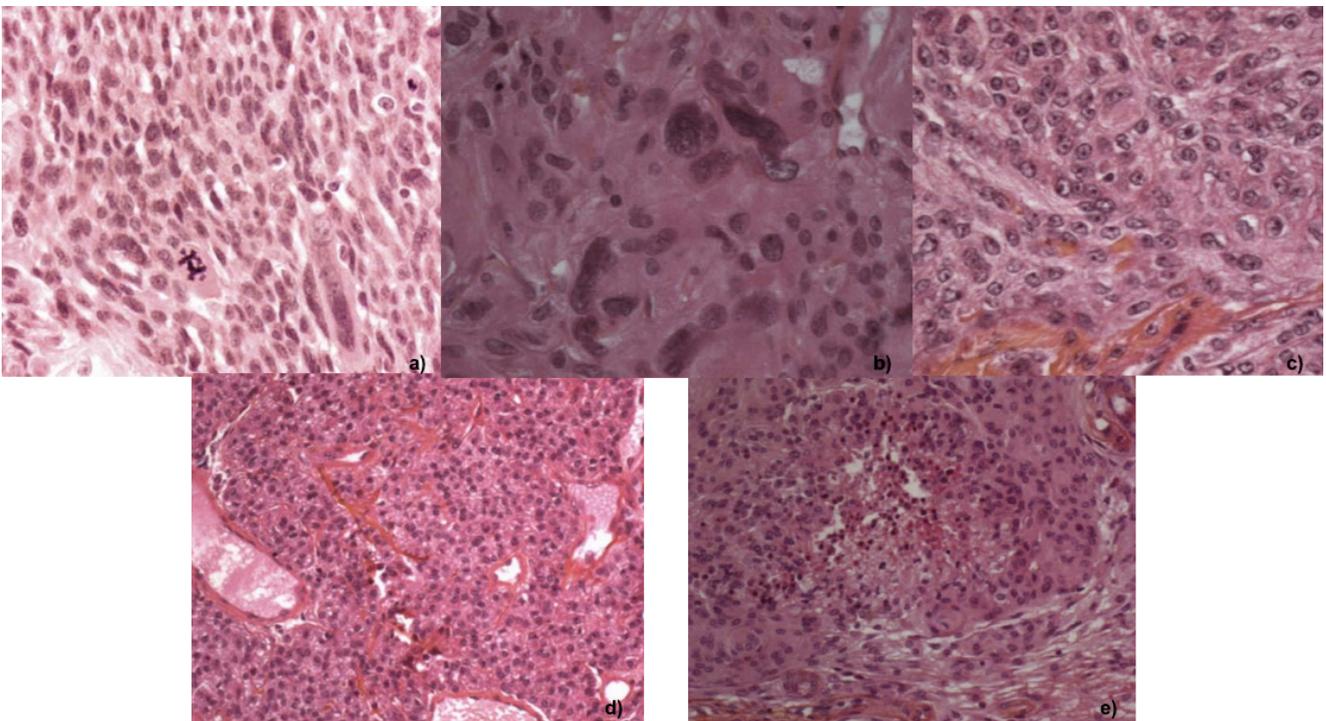


Figure 2. Critères OMS de méningiome atypique. a) Mitoses (40x) ; b) Atypies cellulaires (40x) ; c) Macronucléoles (40x) ; d) Hypercellularité (20x) ; e) Nécrose (20x)

### - Méningiome à cellules claires (Figure 3)

Ces tumeurs sont constituées par des empilements de cellules polygonales au cytoplasme optiquement vide. Ces cellules ont un cytoplasme clair, résultant d'une accumulation de glycogène. Ce cytoplasme riche en glycogène peut donc être coloré par le PAS (periodic acid Schiff). Ces cellules s'agencent en nappes sans formation architecturale

spécifique. Des plages de remaniements hyalins semblent apparaître au sein des lésions les plus anciennes. Ce type histologique est reconnu pour ses nombreuses récives(11,12).

- *Méningiome chordoïde* (Figure 3)

Ces méningiomes renferment des foyers d'aspect histologique similaires à ceux d'un chordome. Ces foyers sont formés de travées de cellules épithélioïdes, éosinophiles et vacuolisées au sein d'une trame myxoïde. L'ensemble présente une architecture lobulée. Les lobules sont séparés par de fins septa fibreux. Ces zones chordoïdes coexistent avec des zones de méningiome typique(13).

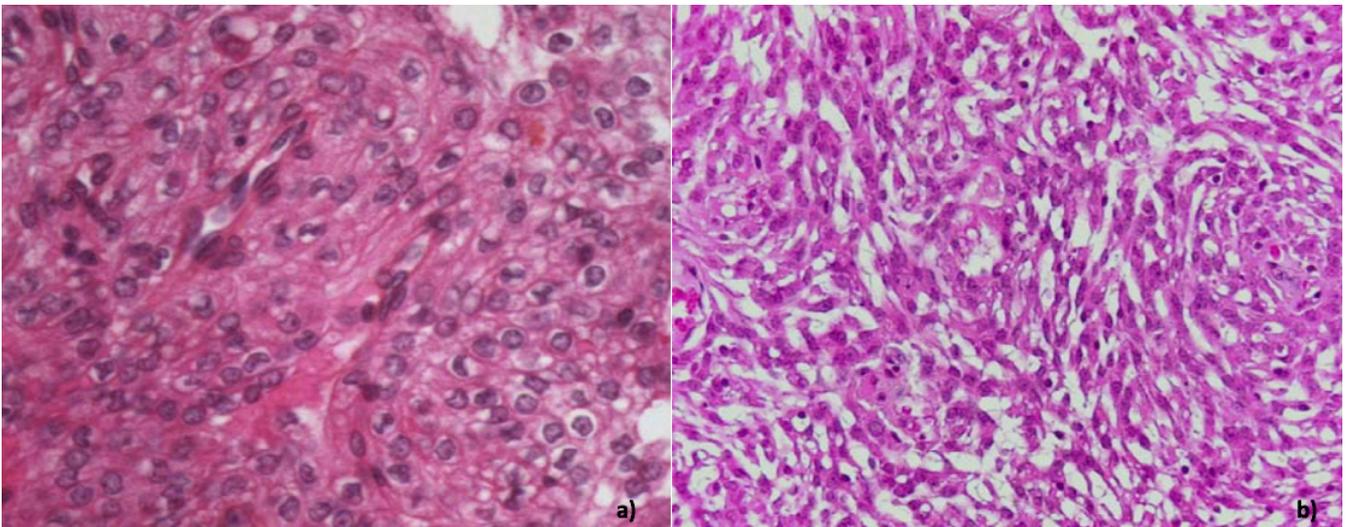


Figure 3. a) Méningiome à cellule claire ; b) Méningiome chordoïde

### 3. Grade III de l'OMS

Ayant un taux élevé de récives, ces méningiomes ont un comportement agressif soit avec une croissance locale maligne, soit avec une dissémination métastatique.

- *Méningiome anaplasique*

Ce sont de vraies tumeurs malignes ayant une anaplasie cellulaire, une activité mitotique supérieure aux types atypiques. Les critères d'inclusion de l'OMS sont : plus de 20

mitoses pour 10 champs (x400), caractéristiques histologiques malignes avec des caractères pseudo sarcomateux, pseudo carcinomateux, ou pseudos mélaniques.

*- Méningiome papillaire*

Ces tumeurs sont formées d'une prolifération monomorphe de cellules d'aspect méningothélial pourvues d'un noyau plus rond et uniforme. Leur disposition périvasculaire, pseudo-papillaire ou en rosettes, est caractéristique.

*- Méningiome rhabdoïde*

Les cellules sont semblables à celles trouvées dans d'autres localisations de tumeurs rhabdoïdes : volumineux noyau excentré avec un nucléole proéminent, cytoplasme éosinophile abondant. Le méningiome rhabdoïde est une tumeur rare.

**b) Classification OMS 2007**

La classification de 2007 ne modifie pas l'ancienne classification. Bien que reconnus comme facteurs pronostiques d'agressivité, l'envahissement du parenchyme cérébral et les valeurs de l'index de prolifération cellulaire (Ki67) ne sont pas clairement évoqués comme critères des méningiomes atypiques ou anaplasiques. Malgré ce fait, à partir de 2007, des auteurs utilisent l'envahissement cérébral pour classer dans leurs études un méningiome en grade II, les courbes de survie étant très proches(14).

**c) Classification OMS 2016**

La récente révision de la classification OMS apporte également une modification notable dans la classification de ces tumeurs. En effet, l'envahissement du parenchyme cérébral

devient un critère suffisant pour classer un méningiome en atypique. Les courbes de survie sans progression et globale des grades I avec envahissement cérébral sont en effet très similaires dans la littérature à celles des grades II. L'index de prolifération cellulaire Ki67 quant à lui n'est toujours pas retenu comme critère des méningiomes de haut grade.

#### **d) Métastases**

Les métastases de méningiome sont rares. Il est important de bien faire la différence entre les métastases intra axiales ou sur la voie d'abord(15) dont le mécanisme est un essaimage direct des cellules tumorales, et les métastases extra axiales, dont la dissémination est hématogène. D'après M.Yacoub en 2003(16), moins de 2 méningiomes sur 1000 présentent une métastase extra crânienne. La localisation privilégiée est le poumon. On retrouve également dans la littérature des métastases hépatiques, ganglionnaires et osseuses(17). Les grades III sont les principaux pourvoyeurs de métastases, mais il en existe également provenant de grade II dans certains articles de la littérature. On peut alors se poser la question de savoir si ces grades II entraînant des métastases ne sont pas finalement des grades III mal classés. La relecture de ces lames serait intéressante. Afin d'affirmer l'origine métastatique de la lésion parfois découverte des années après le traitement du méningiome, il est essentiel de comparer les coupes histologiques aux coupes anatomopathologiques d'origine du méningiome.

#### **e) Marqueurs biologiques d'agressivité**

Deux méthodes évaluant la prolifération cellulaire sont principalement utilisées par les anatomopathologistes : l'index mitotique et l'index Ki67. L'index mitotique permet d'estimer le nombre de cellules capables de se diviser, tandis que l'index Ki67 permet d'évaluer la

fraction de cellules tumorales entrées en cycle cellulaire, mais qui ne se diviseront pas forcément. Le Ki67 est plus faible que l'index mitotique(18).

Dans les méningiomes, il existe une bonne corrélation entre la détermination du grade histologique et l'expression de l'antigène Ki67, marqueur de la prolifération cellulaire. Cette expression du Ki67 est déterminée par technique d'immunoréactivité avec l'anticorps monoclonal MIB-1 (19). Cependant les auteurs restent prudents dans l'interprétation de l'index de prolifération cellulaire. Ils ont montré que l'index de prolifération cellulaire n'est utilisable que pour évaluer des tumeurs ne présentant que quelques atypies rendant leur classification difficile. Dans ces cas, un index supérieur à 4,2% ferait classer les méningiomes comme atypiques.

Ces constatations sont confirmées par une étude réalisée sur 28 tumeurs, 16 de grade II et 12 de grade III, montrant la valeur pronostique de l'index de prolifération cellulaire (Ki67) (indépendant en analyse multivariée) sur la récurrence tumorale et sur la survie globale(20).

## **2/ Tumorigenèse**

Des mutations génétiques sont incriminées dans la progression maligne des méningiomes. Ces mutations peuvent survenir « de novo » ou secondairement en cas de récurrence de méningiome avec un plus haut grade constaté à la récurrence. Les principaux chromosomes impliqués sont principalement les chromosome 22 et 1(21). Ces mutations semblent prédictives du phénotype atypique des méningiomes. Le chromosome 22 comporte un gène (NF2) codant pour une protéine de structure reliant le cytosquelette à la membrane cytoplasmique et est appelée « schwannomine/merline ». La perte de la protéine « merline » conduit à une perte de la polarité cellulaire, à une mobilité anormale, à des capacités accrues

d'invasion. Le mécanisme physiopathologique n'est cependant pas complètement compris. Près de 60% des méningiomes présenteraient une anomalie sur ce gène soit par mutation soit par perte de l'hétérozygotie (70-80% des méningiomes transitionnels et fibroblastiques / 25% méningothéliaux)(22,23).

L'expression du gène NF2 est complexe. Plusieurs variants transcriptionnels ont été mis en évidence par épissage alternatif du gène. Dans les méningiomes, les anomalies sur le gène NF2 conduisent à une protéine tronquée, instable et rapidement dégradée(24). Le rôle pathogène des anomalies de NF2 est clairement démontré comme primordial dans la formation des méningiomes sporadiques de type fibroblastique et transitionnels. Cependant dans le type « méningothélial », l'expression la plus souvent normale du gène suggère la possibilité d'autres mécanismes pathogènes.

Il existe de multiples anomalies géniques jouant un rôle probable dans le processus pathologique. La progression tumorale et le caractère malin des tumeurs sont apparemment reliés à des délétions et des mutations de plusieurs gènes, avec accumulation d'aberrations génomiques. En 2004, C.Lopez-Gines(25) semble montrer une altération préférentielle du chromosome 14 et du bras court du chromosome 1 dans les évolutions de grade à la récurrence. En 2007, l'équipe de M.Simon(26), montre que l'évolution tumorale est liée à plusieurs facteurs. Les anomalies de NF2 ne concerneraient que 50% des tumeurs. La croissance des méningiomes serait liée à des phénomènes de dysrégulation des hormones stéroïdes, des facteurs de croissance, de leurs récepteurs et de cascades d'évènements concernant l'activation du signal de transduction. En 2008, W.Krupp(27) montre un plus haut taux de perte d'hétérozygotie dans les grade II et III concernant les chromosomes 1, 2, 6, 9, 10 et 14. Selon les techniques de mise en évidence, les mutations semblent équilibrées (GTG banding)

ou non équilibrées (SNP-A analysis). Dans les grades II, les pertes chromosomiques les plus fréquentes sont 22q (bras long) et 1p (bras court). Un gain en 1q, semble corrélé à une plus courte survie sans progression dans les grades II(28).

### **3/ Epidémiologie**

#### **a) Généralités**

D'après le dernier recensement national effectué en France entre 2006 et 2011, coordonné par l'équipe Montpelliéraine, l'incidence des tumeurs des méninges est évaluée à 5,056/100 000 habitants en France(29). D'après ce travail très complet, apportant des informations précises sur les tumeurs intracrâniennes, les tumeurs des méninges représentent 32,5% de l'ensemble des tumeurs primitives du système nerveux central, en France. L'âge moyen de diagnostic de ces tumeurs est de 56 ans(29). La prédominance est féminine avec un sexe ratio H/F à 0,4. Ces tumeurs des méninges sont relativement rares chez l'enfant. Les méningiomes représentent dans la population pédiatrique 0,4 à 4,1% de l'ensemble des tumeurs du système nerveux central de l'enfant, selon les séries(30,31). Chez l'enfant la prédominance semble masculine.

Les méningiomes agressifs (grade II et III) sont des tumeurs rares. Ils ont un pronostic plus réservé que celui des méningiomes bénins. La prévalence de ces tumeurs a probablement été longtemps sous-estimée compte tenu du « flou » histopathologique qui existait avant la classification OMS de 2000. Toujours selon le dernier recensement réalisé en France, la prédominance féminine semble se confirmer dans ce sous-groupe des méningiomes agressifs mais dans une proportion moindre. Le sexe ratio H/F pour les méningiomes de grade II et III

est respectivement de 0,77 et 0,94(29).

Les méningiomes atypiques et anaplasiques sont beaucoup plus rares que les lésions bénignes. Selon les séries, l'incidence de survenue des types histologiques atypiques et anaplasiques est respectivement de 3 à 10% et 1 à 3% de l'ensemble des méningiomes(32,33). Sur l'étude française de 2006 à 2011, sur 18 806 méningiomes, 1 607 sont de grade II (8,55%) et 228 sont de grade III (1,21%)(29).

### **b) Survie**

Plusieurs auteurs ont analysé la survie pour les patients atteints de méningiomes de grade II et III. Pour A.Mahmood en 1993(3), la médiane de survie des méningiomes atypiques est de 8,75 ans et le taux de survie à 5, 10, et 15 ans est respectivement de 60%, 30% et 30%.

La médiane de survie chez des patients ayant un méningiome anaplasique est de 5,95 ans et le taux de survie à 5, 10 et 15 ans est respectivement de 58%, 41,6%, et 27,7%(3). En 1997, L.Palma(34) étudie 42 méningiomes atypiques. La médiane de survie globale est de 19,01 ans et le taux de survie à 5 ans et 10 ans respectivement de 95% et 79%. La médiane de la survie sans récurrence est de 11,93 ans, avec 77% et 55% des patients vivants sans récurrence après chirurgie à 5 et 10 ans respectivement.

Cependant ces études réalisées avant 2000 n'ont pas inclus les méningiomes avec les mêmes critères histopathologiques que ceux définis dans l'OMS actuellement. L'interprétation des résultats doit être prudente.

Le principal problème posé par ces méningiomes de haut grade réside dans le risque de récurrence locale et parfois à distance de ces tumeurs, et ce malgré une exérèse

macroscopiquement complète. Les méningiomes de grade III ont évidemment une propension plus importante à la récurrence que les grades II. Certains facteurs ont été décrits comme favorisant la récurrence en analyse multivariée dans un travail français en 2009(35) : l'âge supérieur à 60 ans et une exérèse autre que Simpson 1. Le score de Simpson correspond à une évaluation subjective faite par le chirurgien en fin d'intervention. Ce score doit apparaître dans le compte rendu opératoire. Il permet notamment dans les publications de regrouper les patients selon la qualité de l'exérèse chirurgicale.

Le score de Simpson est le suivant :

QUALITÉ DE L'EXÉRÈSE CHIRURGICALE SELON SIMPSON	
Grade 1	Résection complète de la lésion, dure-mère et os anormaux compris
Grade 2	Résection complète avec coagulation de la base durale
Grade 3	Résection sans coagulation de la base durale
Grade 4	Résection sub-totale
Grade 5	Simple décompression, biopsie

En 2011, un travail rétrospectif sur 15 cas(36) montre qu'un index mitotique élevé est associé à une récurrence plus importante.

La survie globale d'après l'étude française de 2009, retrouve pour les grades II des chiffres à 5 ans de 78,4% et de 53,3% à 10 ans(35). La survie sans récurrence à 5 et 10 ans est, pour les grades II respectivement à 48,4% et 22,6% dans cette même étude.

Dans une série récente de 59 patients aux Etats-Unis, porteurs d'un méningiome de grade II, la survie sans récurrence médiane est de 41 mois(37). A 3, 5 et 10 ans celle-ci est respectivement

de 70%, 30% et 22%.

#### **4/ Facteurs de risque**

Nous parlerons dans cette partie des facteurs de risque de la survenue des méningiomes, non pas des facteurs de récurrence.

Le travail de IR.Whittle en 2004(23) sur les facteurs de risque de méningiome nous décrit ces principaux facteurs :

- Facteurs génétiques : notamment avec la mutation du gène NF2 (Neurofibromatose de type 2), ou les translocations au niveau des chromosomes 1, 14, 22.
- Facteurs hormonaux : L'augmentation de l'incidence chez les femmes près de la cinquantaine peut-être en partie expliquée par l'effet stimulant des hormones sexuelles qui agissent comme facteur de croissance. Certains épisodes de la vie génitale chez la femme peuvent entraîner des poussées de croissance tumorale. Une aggravation des signes neurologiques a pu être observée durant la phase lutéale du cycle et surtout au cours de la grossesse, en particulier dans les méningiomes de la région sellaire. L'évolution des signes neurologiques a été attribuée aux variations du volume tumoral induites par les sécrétions hormonales, qui agiraient sur la vascularisation et favoriseraient l'œdème. L'association du cancer du sein - méningiome fréquemment observée fait soulever l'hypothèse d'un déséquilibre hormonal commun aux deux types d'affections. Cependant des études récentes ont montré la grande fréquence des sites de liaison à la progestérone et la rareté des récepteurs aux

œstrogènes dans les méningiomes à l'inverse des cancers du sein. Les hormones stéroïdes ont été étudiées dans la croissance des méningiomes(38). Les récepteurs à la progestérone ont été trouvés dans le tissu arachnoïdien normal avec un taux d'expression faible. Dans les méningiomes, il s'agit de récepteurs actifs mais leur régulation est encore mal connue. Le tissu méningé normal n'exprime pas de récepteurs aux œstrogènes. Les résultats d'études menées au milieu des années 2000 ont montré que le niveau d'expression des récepteurs à la progestérone est en relation avec le grade tumoral et la récurrence(39). L'index de prolifération cellulaire dans les méningiomes ayant des récepteurs à la progestérone positifs semble être plus bas que dans ceux n'exprimant pas les récepteurs. Le rôle des récepteurs aux œstrogènes est mal défini. Le lien entre les hormones stéroïdes et les anomalies génétiques n'est pas clairement défini. Cependant d'après ces auteurs, l'expression seule des récepteurs à la progestérone semble être un facteur pronostique favorable pour le devenir clinique(39). Un manque de récepteurs à la progestérone ou la présence de récepteurs aux œstrogènes est corrélé à une accumulation d'anomalies du caryotype quantitatives et qualitatives, surtout sur les chromosomes 14 et 22 et à une évolution clinique défavorable (agressivité, récurrence, malignité).

L'association entre l'acétate de cyprotérone (AC) et la survenue de méningiomes est aujourd'hui bien connue. En effet, cet agoniste de la progestérone semble avoir une influence forte sur la survenue et la croissance des méningiomes, sans préjuger de son grade. Un travail récent de l'équipe de Lariboisière, à Paris(40), montre une diminution de la taille des méningiomes

en moyenne de  $10\text{cm}^3/\text{an}$  à l'arrêt du traitement. Il est ainsi reconnu l'intérêt d'arrêter ces traitements chez les patients porteurs d'un méningiome. En ce qui concerne l'hormonothérapie, il n'y a pas de recommandations établies sur la poursuite ou non du traitement en cas de méningiome. La prudence pousse malgré tout à l'arrêt du traitement en cas de découverte d'un méningiome.

- Irradiation encéphalique : Les méningiomes atypiques « radio induits » sont retrouvés chez des patients jeunes ayant bénéficié d'une radiothérapie cérébrale pour médulloblastomes, astrocytomes, leucémies et lymphomes(41). Cette complication a été décrite pour la première fois en 1953 à propos d'un enfant ayant bénéficié d'une radiothérapie cérébrale dans le cadre d'un gliome des nerfs optiques(19). On retrouve également dans la littérature un risque relatif nettement augmenté ( $RR = 4,63$ ) de développer un méningiome chez les patients irradiés dans l'enfance pour le traitement de la teigne dans certains pays du Moyen-Orient(42). En effet, dans les années 50, le traitement de la teigne reposait sur l'irradiation du crâne de l'enfant avec des doses de  $1,5\text{Gy}$  en moyenne. Cela a permis le développement de tumeurs des méninges mais également de tumeurs intra parenchymateuses.

## 5/ Localisations

Les méningiomes peuvent avoir des localisations variées, uniques ou multiples (Figure 4).

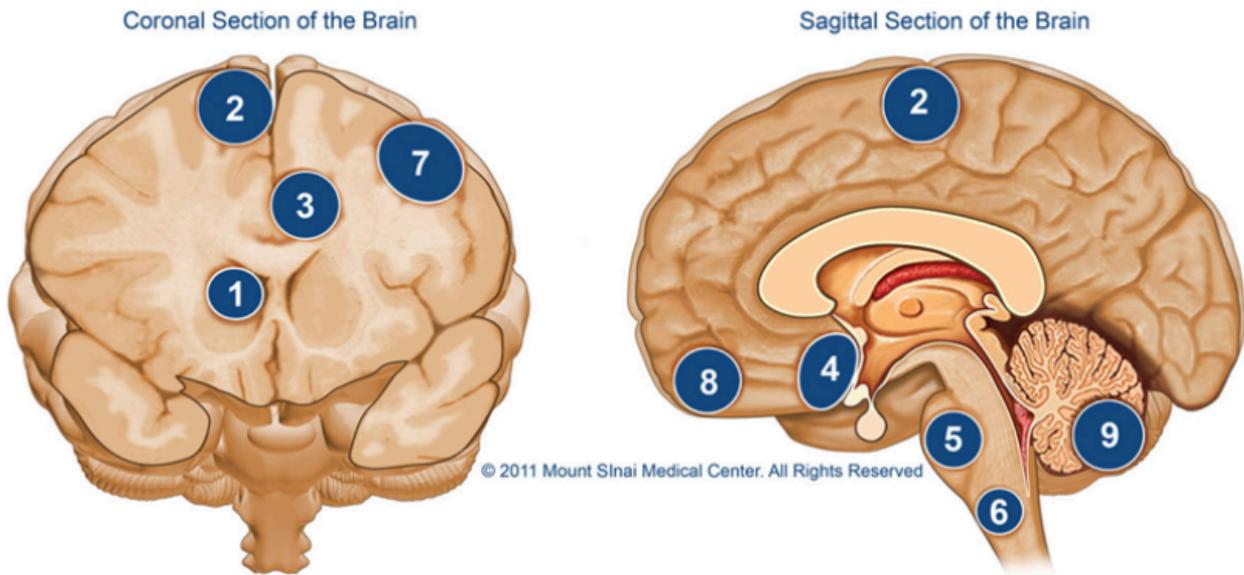


Figure 4. Localisation des méningiomes. 1. Intraventriculaire ; 2. Parasagittal ; 3. De la faux ; 4. Suprasellaire ; 5. Du clivus ; 6. Du foramen magnum ; 7. De la convexité ; 8. De la base du crâne (étage antérieur) ; 9. De fosse postérieure

L'ensemble du névraxe peut être concerné. Le plus fréquemment ils se développent au niveau crânien. La localisation majoritaire est la convexité (35%). Ils peuvent également se développer au niveau de la base du crâne (30%) ou encore être para sagittaux (25%), avec alors un rapport intime avec le sinus longitudinal supérieur, qui peut être envahi par la tumeur. D'après une étude de AJ.Kane en 2011(43), la localisation autre que la base du crâne semble être un facteur de risque de méningiome de grade II, bien que ce grade reste rare comme nous l'avons décrit plus haut. Les méningiomes de la base du crâne peuvent se rencontrer au niveau de l'étage antérieur, de l'étage moyen, mais également envahir la grande aile du sphénoïde. D'autres localisations au niveau de la faux, de la tente du cervelet ou encore de la fosse cérébrale postérieure sont rencontrées (8%)(3,23). Une variété de méningiome dit « en plaque » peut se rencontrer, au niveau sphénoïdal ou de la convexité, et

présente souvent une invasion osseuse importante rendant la chirurgie d'exérèse complète encore plus difficile.

0,7% des méningiomes peuvent se rencontrer en intra ventriculaire d'après M.Nakamura(44), ils sont rarement de haut grade. L'index de prolifération est souvent plus élevé.

Par rapport aux localisations crâniennes, les localisations spinales sont moins fréquentes (11 à 12%). L'incidence est si faible qu'il n'y a que peu de données épidémiologiques dans la littérature sur les méningiomes atypiques au niveau rachidien. Un article faisant la revue des papiers traitant des méningiomes rachidiens entre 2000 et 2013, retrouve 13 cas de méningiomes de grade II sur les 725 méningiomes rachidiens recensés(45). Cet article expose qu'une exérèse complète de ces méningiomes permet d'éviter une survenue trop fréquente de récurrence, et ce même en l'absence de radiothérapie adjuvante.

## **6/ Clinique**

La topographie tumorale conditionne la sémiologie neurologique et explique que le retentissement clinique sera d'autant plus précoce que la tumeur se situe à proximité de structures neurologiques à expression clinique riche.

Les signes cliniques révélateurs dépendent de la localisation : céphalées, crises comitiales et déficits neurologiques sont les conséquences de l'effet de masse local et ne sont pas spécifiques du grade histologique(3). Tous les nerfs crâniens peuvent être touchés et déficitaires. Dans de rares cas, c'est la réaction osseuse de voisinage qui peut être révélatrice. Elle réalise une tuméfaction osseuse indolore. Certains méningiomes en plaque de l'arête sphénoïdale qui engendrent une telle réaction osseuse peuvent être confondus avec un ostéome. Ils se manifestent par une exophtalmie. Quelques méningiomes n'ont pas

d'expression clinique et sont découverts de façon fortuite au cours d'un examen radiologique réalisé pour un bilan d'une autre affection.

## 7/ Imagerie

Le scanner cérébral sans injection retrouve classiquement une lésion spontanément iso dense. Une réaction osseuse en regard peut être présente. Des calcifications peuvent être présentes en intra tumoral, et plus facilement visibles au scanner. L'injection de produit de contraste met en évidence une lésion prenant le contraste de manière homogène.

L'insertion est à base durale large. L'effet de masse est évidemment fonction du volume de la lésion. Le scanner reste le meilleur examen pour une analyse fine des anomalies osseuses liées au méningiome

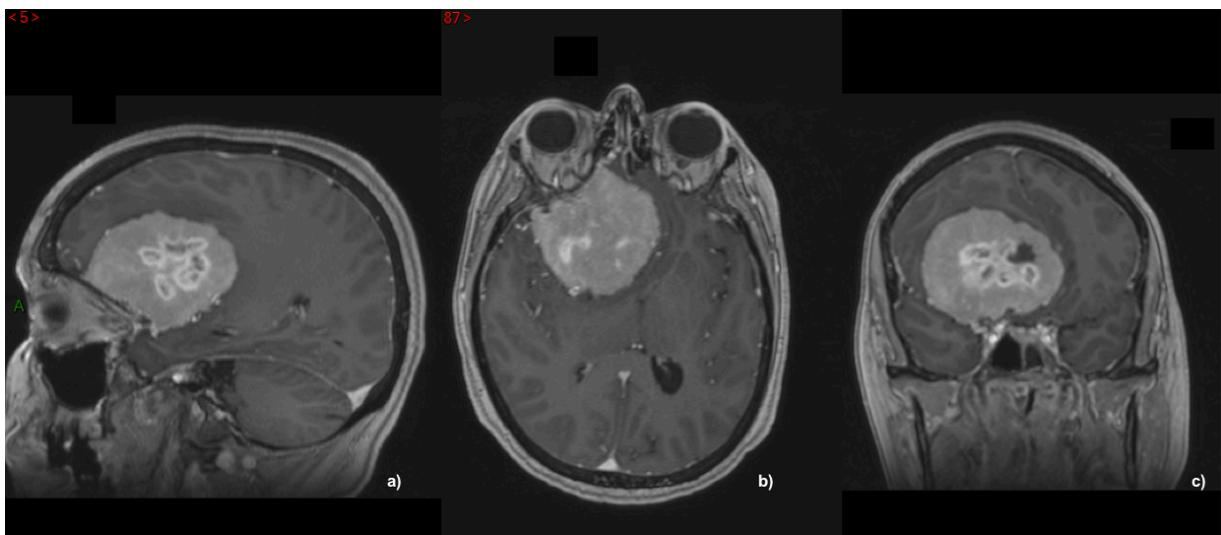


Figure 5. Méningiome sphénoïdal droit, vu en séquence IRM pondérées T1 avec injection de Gadolinium. Coupe sagittale (a), axiale (b) et coronale (c)

L'analyse IRM est souvent plus informative sur la localisation extra axiale de la tumeur et ses rapports avec le cortex adjacent (liseré d'hypersignal en pondération T2). L'attache durale est clairement visible dans les séquences en pondération T1 avec injection de gadolinium (Figure 5). Le rehaussement est intense dans plus de 95% des cas, et un aspect en

« queue de comète » est typique d'une tumeur méningée et présent dans 80% des cas. L'œdème péri lésionnel n'est présent que dans un cas sur deux. En T1 sans injection, l'aspect IRM est classiquement en iso signal.

L'IRM permet également, par sa capacité à mettre en évidence les vaisseaux directement par injection de produit de contraste ou indirectement par des séquences évaluant le flux dans un vaisseau (Time Of Flight – TOF), d'analyser la vascularisation péri tumorale. Il est important d'analyser en pré opératoire la localisation des artères importantes au contact du méningiome, ou encore l'envahissement d'un sinus veineux par la tumeur.

L'imagerie multimodale permet également d'approcher le diagnostic en pré opératoire. Mais également d'éliminer d'éventuels diagnostics différentiels, comme par exemple les métastases méningées notamment du cancer du sein(46). L'imagerie en séquence de perfusion retrouve un volume sanguin cérébral relatif inférieur dans les métastases, en comparaison avec les méningiomes (en dehors des métastases de cancer du rein). La perfusion retrouve dans le méningiome une augmentation du volume sanguin cérébral relatif autour de 9. En 2003, une étude de S.Yang(47) portant sur 15 tumeurs de grade I et 7 de grade II retrouvait respectivement un volume sanguin cérébral relatif à 8,2 et 10,5 en moyenne. Les séquences de diffusion retrouvent un signal variable de la tumeur. Selon les auteurs, le grade tumoral semblerait évaluable par l'analyse du coefficient apparent de diffusion (ADC). En 2006, B.Hakyemez(48) montre sur une série de 39 patients une corrélation significative entre la valeur de l'ADC entre les méningiomes de haut grade et les bénins (0,75 vs 1,17). L'imagerie de diffusion analyse le mouvement des molécules d'eau dans un tissu. L'hypothèse serait que ces mouvements des molécules d'eau sont moins organisés dans les grades I, car ces tumeurs sont moins cellulaires que les plus hauts grades(49). D'autres

auteurs sur de petites séries ne retrouvent pas cette différence(50). Cependant, l'ensemble des études concerne des petits effectifs.

La spectroscopie par résonance magnétique permet une exploration non invasive et in vivo de la composition moléculaire des tissus (Figure 6).

Elle permet d'identifier certains constituants moléculaires, les métabolites, impliqués dans des processus physiologiques ou pathologiques. La base de l'imagerie par IRM est de recueillir le signal des molécules d'eau après excitation par un champ magnétique. En spectroscopie le but est d'annuler le signal de l'eau afin de recueillir uniquement le signal des molécules dissoutes. Il existe 2 types d'acquisition permettant de mettre en évidence des métabolites différents : le temps d'écho (TE) court et le long. Dans les méningiomes, ces séquences retrouvent à temps TE long :

- une absence du pic de N-Acétylaspartate (NAA), marqueur de la viabilité neuronale
- une augmentation du pic de choline
- un pic stable de créatine
- un doublet négatif d'alanine

A TE court on retrouve dans les méningiomes :

- une chute du pic de myo-inositol, abondant dans les cellules gliales
- une augmentation du pic de glutamate et glutamine, marqueurs de la réserve énergétique

A TE court, un pic de Lipide-lactate est corrélé au caractère agressif du méningiome.

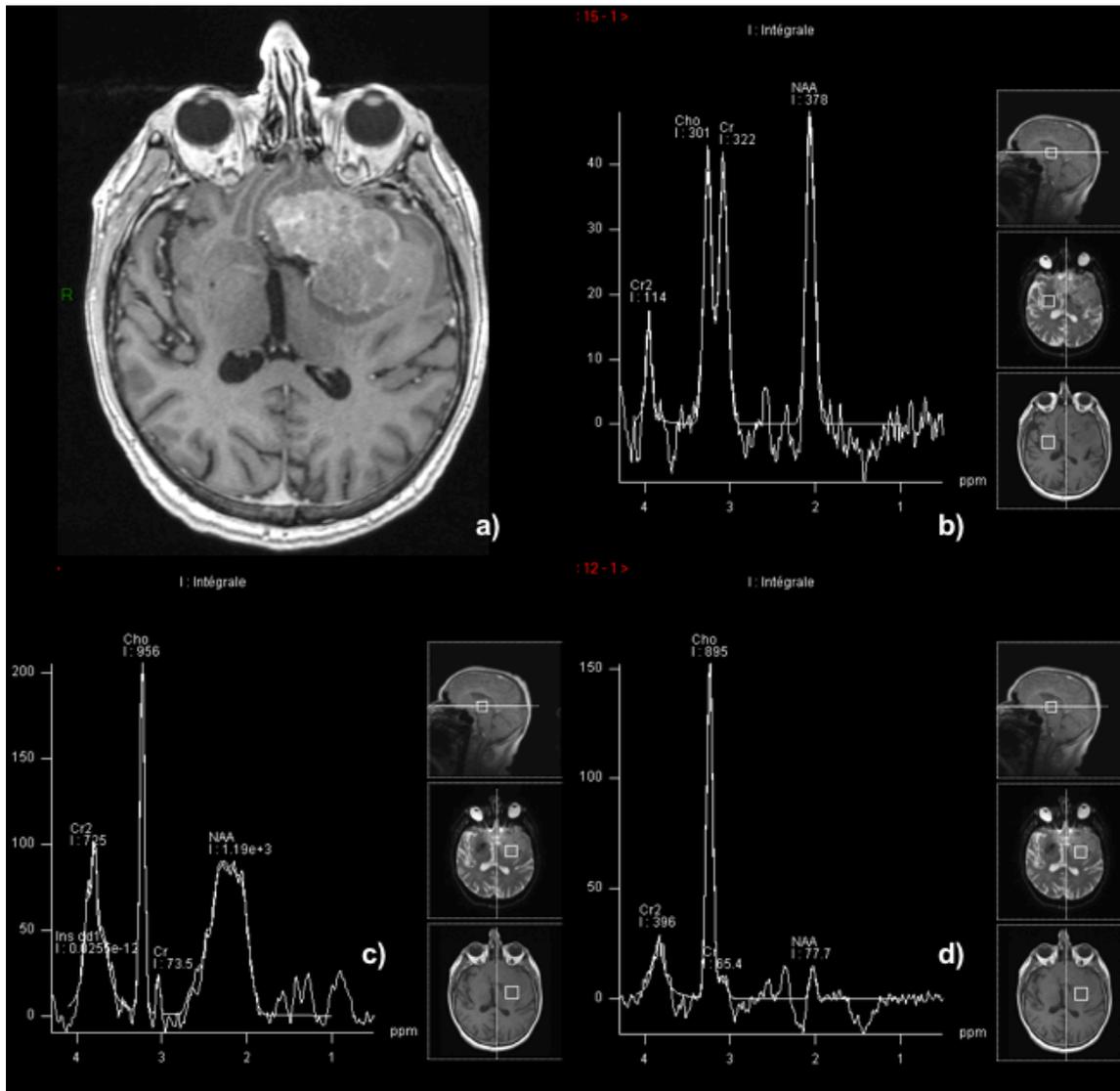


Figure 6. Spectroscopie chez un patient porteur d'un méningiome sphénoïdal gauche. T1 - gadolinium (a) ; Spectroscopie de référence contro latérale (b). L'analyse spectroscopique à TE court (c) retrouve un pic d'alanine à 1,5ppm et d'acides aminés à 1,3ppm. En TE long (d), on retrouve un pic de choline associé à une baisse du NAA.

## 8/ Traitements

Il existe différents outils dans l'arsenal thérapeutique du traitement des méningiomes. Quel que soit le grade, la chirurgie a une place centrale dans le traitement. Dans les cas de méningiomes de haut grade, l'irradiation externe est un traitement qui peut être utilisé en complément de la chirurgie ou en deuxième intention, à adapter en fonction des modalités d'irradiation (conformationnelle, radiochirurgie stéréotaxique, gamma knife). Enfin la

chimiothérapie garde une place encore à la marge dans le traitement de ces tumeurs, notamment pour les grades II.

### **a) Chirurgie**

La chirurgie est le traitement de première intention des méningiomes. Celle-ci est pratiquée dans le but d'une exérèse macroscopiquement complète avec des marges saines au niveau de l'insertion durale. Cet objectif est plus ou moins réalisable selon la localisation du méningiome. En effet, si au niveau de la convexité cet objectif est réalisable, il n'en est pas de même au niveau de la base du crâne où l'attache durale ne peut pas habituellement être réséquée. Les localisations proches des sinus veineux posent également le même problème. En dehors des caractéristiques de la tumeur, l'âge, l'état général (Index de Karnofsky) et les comorbidités du patient peuvent rendre la chirurgie plus ou moins compliquée et risquée.

Comme nous l'avons défini plus haut, le score de Simpson permet de standardiser l'expression de la qualité de la résection chirurgicale. L'utilisation du score de Simpson est systématique en cas d'exérèse d'un méningiome.

Tous les méningiomes, quels que soient leurs grades, ayant bénéficié d'une résection chirurgicale complète, sont associés à un taux de récurrence plus faible qu'en cas d'exérèse partielle (17% contre 87%)(19). L.Palma(34) conclut qu'une exérèse chirurgicale de type Simpson 1 pour un méningiome atypique conduit à une meilleure espérance de vie : les taux de survie sont de façon significative meilleurs après une exérèse Simpson 1 qu'après une exérèse de grade 2 ou 3 ( $p < 0,0071$ ) pour les méningiomes de grade II.

De plus, réalisant une étude rétrospective, ce groupe d'études a montré que les récurrences de ces tumeurs de grade II et III sont moins fréquentes quand elles sont situées au niveau de

la convexité. Elles sont plus fréquentes quand la tumeur est située au niveau de la faux du cerveau, probablement du fait d'envahissement tumoral du sinus longitudinal supérieur. Les auteurs pensent que certaines localisations tumorales (notamment para sagittales) ne peuvent pas permettre une exérèse Simpson 1. C'est notamment le cas quand la thrombose du sinus est partielle. Quand le sinus est occlus complètement par le méningiome, une exérèse est possible. Aghi retrouve dans un travail publié en 2009, un taux de récurrence des méningiomes de grade II après exérèse complète à 41% à 5 ans et 48% à 10 ans(51). En 2000, LK.Goyal(52) montre sur une population de 33 patients avec un méningiome de grade II, qu'à 10 ans le contrôle local passe de 17% à 87% en cas d'exérèse complète (p=0,02).

En cas de récurrence, une reprise chirurgicale doit être évoquée selon encore une fois la localisation de la lésion, et en évaluant le délai de récurrence, l'âge et l'état général du patient. Les reprises chirurgicales sont plus délicates du fait de tissus adhérents et remaniés. Il existe alors en cas de reprise un risque accru de complications post opératoires : déficit neurologique, lésions ischémiques, infections.

En pré opératoire, certaines équipes discutent l'embolisation des méningiomes afin d'éviter des pertes sanguines trop importantes en per opératoire. Cette embolisation est une affaire d'habitudes et doit être discutée au cas par cas. En effet, il existe une morbidité à cette procédure d'embolisation (lésions ischémiques notamment) et tous les méningiomes ne sont pas accessibles à cette technique. L'utilisation de colle, d'Onyx® ou encore de nouveaux procédés avec des micro sphères(53) est également affaire de spécialistes. Le procédé par sphères doit être réalisé plusieurs jours avant la chirurgie, à la différence des autres qui le sont dans les 24-48h pré opératoires.

## **b) Irradiation**

L'irradiation de ces tumeurs de grade II porte à débat depuis de nombreuses années. D'une part du fait de modalités diverses d'irradiation disponibles selon les centres. Et d'autre part du fait que la littérature sur le sujet est extrêmement difficile à analyser car il n'existe pas d'études prospectives sur le sujet. Les études disponibles portent sur des modalités d'irradiation différentes et parfois sur des patients qui n'ont pas bénéficiés de l'irradiation au même moment de l'évolution de leur maladie. En effet, la survie sans progression est souvent un critère de jugement de ces études, mais cette survie n'a pas la même implication clinique si le patient a été irradié en post opératoire devant un résidu tumoral ou plus à distance devant une ré évolution de la maladie. Enfin, les études antérieures à 2000 présentent un biais de classement évident de ces tumeurs.

Les différentes techniques d'irradiation comprennent : la radiothérapie fractionnée conventionnelle, la radiothérapie fractionnée conformationnelle (dont la protonthérapie), et l'irradiation intracrânienne en condition stéréotaxique (comprenant la radiochirurgie et la radiothérapie stéréotaxique fractionnée).

### **1. La radiothérapie fractionnée conventionnelle**

Cette technique est moins employée actuellement du fait du développement des autres méthodes notamment la radiothérapie conformationnelle. Les études basées sur ce mode d'irradiation datent d'avant 2000. B.J.Goldsmith(54) a étudié une série de 140 méningiomes traités par chirurgie subtotale suivie d'une radiothérapie externe fractionnée. Ce groupe comporte 23 patients porteurs de méningiomes considérés comme atypiques ou anaplasiques. Ce sous- groupe a un taux de survie à 5 ans de 58%. Les auteurs recommandent

l'irradiation à 53 grays et notent une meilleure réponse quand la radiothérapie est réalisée de façon précoce après la chirurgie.

## **2. La radiothérapie conformationnelle 3D**

La radiothérapie conformationnelle 3D cumule deux principaux avantages : une meilleure adaptation de l'irradiation à la tumeur et une limitation de l'exposition des organes sains. Le volume d'irradiation étant mieux défini grâce aux progrès de l'imagerie, il est possible d'augmenter la dose délivrée à l'intérieur de la tumeur et ainsi d'accroître l'efficacité de la radiothérapie.

Pour les méningiomes de grade II et III, certains auteurs recommandent une irradiation post opératoire pour limiter les risques de récurrence locale. Et ce, du fait de l'absence d'études prospectives disponibles évaluant cet éventuel intérêt. Par ailleurs, la dose d'irradiation à délivrer au patient reste un débat à mener. Certains recommandent la dose de 54 Grays (Gy), d'autres 60 Gy. S.Milker- Zabel(55) rapporte une survie sans récurrence de 89% à 5 ans chez 26 patients atteints de méningiome de grade II recevant une radiothérapie conformationnelle en post opératoire.

## **3. L'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques**

Ce mode d'intervention permet de limiter l'irradiation à la cible, et d'épargner le plus possible les tissus sains environnants. La précision obtenue pour la cible à irradier est inférieure à 1 millimètre.

Deux principes techniques sont associés pour réaliser l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques :

- une stéréotaxie rigoureuse : pour identifier parfaitement le volume lésionnel et les rapports anatomiques de la lésion avec les structures fonctionnelles ;
- une technique d'irradiation, avec des photons à haute énergie qui sont délivrés au moyen de multiples mini faisceaux convergeant vers un foyer unique, repérés préalablement par la méthode stéréotaxique.

Deux modalités thérapeutiques différentes sont concernées par l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques. Elles ont en commun la technique, le principe balistique et dosimétrique, mais elles diffèrent par leurs implications radiobiologiques.

La radiochirurgie qui délivre la dose d'irradiation en une seule irradiation focalisée, unique, à forte dose. Le terme de radiochirurgie est employé, en raison de la capacité destructive ciblée de la technique et du geste unique qui rappelle celui de la chirurgie conventionnelle. Historiquement, la radiochirurgie a été développée à partir de 1966 par un neurochirurgien suédois, LEKSELL, qui a mis en place un système d'irradiation dont les faisceaux convergent vers un foyer unique : le Gamma Knife. Elle offre une possibilité de traitement pour les lésions intracrâniennes inaccessibles chirurgicalement, du fait de leur profondeur et/ou de leur situation en zones fonctionnelles. C'est une technique applicable aux lésions de petite taille. Pour les lésions supérieures à 30 mm, l'efficacité deviendrait moins bonne, et le risque de complications augmenterait(56). L'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique est toujours différée, justifiant une surveillance radio-clinique régulière avec une imagerie à 6 mois, un an, deux ans, trois ans et cinq ans. Le suivi pouvant alors être espacé après ce délai.

La radiothérapie stéréotaxique intracrânienne fractionnée délivre une dose totale en plusieurs fractions sur plusieurs jours. La radiothérapie stéréotaxique fractionnée fait appel à des cadres non invasifs repositionnables et de moindre précision que les cadres stéréotaxiques conventionnels. Par conséquent, la quantité de tissu sain péri lésionnel recevant des rayonnements ionisants pourrait être supérieure par rapport à la radiochirurgie. Ce risque est variable en fonction de la dose, du volume de la lésion, de sa topographie et surtout des rapports avec les structures adjacentes radiosensibles.

Nombreux auteurs s'accordent pour dire que ces techniques d'irradiation stéréotaxique sont à utiliser en cas de résidu post opératoire de petite taille (<3cm)(57). En 2010, C.Choi(58) montre un contrôle local identique à la radiothérapie classique conformationnelle avec des patients traités en stéréotaxique (15 immédiatement en post opératoire et 10 à la réévaluation), 74% de survie à 36 mois. Il semble préférable d'utiliser la radiothérapie stéréotaxique en post opératoire sur un résidu d'un méningiome de haut grade et de conserver la possibilité d'une radiothérapie conformationnelle en cas de récurrence(56).

Des travaux prospectifs sont en cours, évaluant la dose d'irradiation à délivrer en post opératoire aux patients notamment atteints de méningiome de grade II et III. Ils sont menés par l'European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)(59) et la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

### **c) Chimiothérapie**

La place des Traitements médicaux n'est actuellement pas clairement définie, les chimiothérapies et les hormonothérapies traditionnelles s'étant révélées à ce jour peu efficaces. En résumé, jusqu'à maintenant, aucune substance chimiothérapique n'a montré une efficacité notable dans la prise en charge des méningiomes de type anaplasique ou

atypique(19,60). Les études sont limitées et le nombre de patients traités faible.

Des cibles thérapeutiques impliquant le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ont permis de rallonger la PFS seulement de 6 mois(61) et ce au prix de complications notamment hémorragiques.

## Objectifs

Ce travail est donc l'occasion pour nous d'analyser la survie sans récurrence et la survie globale des patients pris en charge pour un méningiome de grade II dans notre centre depuis 2000. Dans un second temps nous essayerons de mettre en évidence des facteurs de risques de récurrence de ces méningiomes de grade II.

# Matériel et méthodes

## 1/ Données cliniques et paracliniques

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au CHU de Rouen des patients opérés dans notre service d'un méningiome de grade II entre 2000 et 2014. Nous avons choisi de débiter l'inclusion en 2000 afin de garder une certaine homogénéité dans le grading du fait de l'apparition de la classification OMS cette même année. Compte tenu d'un trop grand nombre de lames, la relecture de celles-ci n'a pu être possible.

Les critères d'inclusions dans notre étude ont été :

- Avoir été opéré d'un méningiome de grade II de l'OMS (comprenant les méningiomes atypiques, à cellules claires et chordoïde), au CHU de Rouen entre 2000 et 2014.
- Avoir pu bénéficier d'un suivi radio clinique de 36 mois minimum dans les suites du diagnostic de méningiome de grade II.

### **a) Données cliniques**

Pour chaque patient les données cliniques ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers « papiers » et informatiques disponibles dans les archives. Leur consultation nous a permis de recueillir les données suivantes :

- Epidémiologie : nous avons relevé la date de naissance des patients, leur sexe, leur âge à l'apparition des premiers symptômes.
- Les antécédents des patients ont été notés, notamment l'antécédent de pathologie tumorale, d'irradiation encéphalique préalable, ou de

neurofibromatose de type 2 (NF2). La prise d'une hormonothérapie au long cours a également été recherchée.

- La symptomatologie initiale a été relevée avec la recherche des symptômes suivants : céphalées, HTIC, déficit focal, épilepsie, atteinte des nerfs crâniens, un trouble des fonctions supérieures. Le score de Karnofsky pré et post opératoire a également été colligé.

## **b) Données paracliniques**

Lorsque l'imagerie initiale était disponible, celle-ci a été consultée afin d'évaluer la localisation du méningiome (convexité, base du crâne, parasagittale, avec ou sans envahissement d'un sinus veineux, fosse postérieure, intraventriculaire, rachidien).

Le caractère uni ou pluri focal a également été noté. Une approche du volume tumoral en pré opératoire a été réalisée. Il n'existe pas actuellement de manière idéale de réaliser cette mesure, d'autant plus du fait de l'hétérogénéité des imageries à notre disposition. En effet, les IRM n'ont pas toutes été réalisées sur les mêmes machines, pas toutes en coupes millimétriques. Parfois même, nous n'avons que des planches récapitulatives à notre disposition. Nous avons donc opté pour une mesure des plus grands diamètres dans les 3 plans de l'espace (noté a, b, c), à chaque fois que la qualité de l'examen nous le permettait. Le calcul du volume tumoral a été réalisé à l'aide de la formule  $a \times b \times c / 2$ . En cas d'imagerie non disponible, seule la localisation a été recherchée à partir des comptes rendus disponibles.

### c) Chirurgie

La date de la chirurgie ayant permis le classement en grade II du méningiome a été notée. Le volume de saignement per opératoire a été noté à partir des feuilles d'anesthésie. La qualité de l'exérèse chirurgicale a été classifiée selon les grades de Simpson précédemment décrits, en se référant au compte-rendu opératoire du chirurgien.

QUALITÉ DE L'EXÉRÈSE CHIRURGICALE SELON SIMPSON	
Grade 1	Résection complète de la lésion, dure mère et os anormaux compris
Grade 2	Résection complète avec coagulation de la base durale
Grade 3	Résection sans coagulation de la base durale
Grade 4	Résection sub-totale
Grade 5	Simple décompression, biopsie

En cas de récurrence tumorale, les mêmes données ont été relevées pour les patients réopérés.

### d) Données anatomopathologiques

Les comptes rendus anatomopathologiques ont tous été revus, les méningiomes ont tous été classés selon les critères OMS, et leur révision de 2016. Cela signifie que l'envahissement cérébral constaté sur les coupes histologiques est un critère suffisant pour classer un méningiome en grade II.

## **e) Suivi**

Pour les patients suivis nous avons noté la date des dernières nouvelles et la présence ou non d'une récurrence à cette date. En cas de décès nous avons analysé la cause de celui-ci, et évidemment son lien avec l'histoire naturelle du méningiome.

Les imageries ont été observées quand elles étaient disponibles. La date des imageries post opératoire en l'absence de récurrence était : 3 mois, 6 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans, 5 ans, puis tous les 2 à 3 ans.

## **2/ Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 6.00 (GraphPad Software, La Jolla California USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)).

Une analyse descriptive a été effectuée (moyenne pour les variables quantitatives et pourcentages pour les variables qualitatives). Les facteurs de risques éventuels de récurrence des méningiomes de grade II ont été à la fois analysés en analyse univariée et en analyse de survie. Pour l'analyse univariée, le test de Chi2 a été utilisé pour comparer deux variables qualitatives. Le risque alpha a été fixé à 5% ( $p < 0,05$ ) pour l'ensemble des analyses statistiques.

Pour l'analyse des survies globales ou sans récurrence des patients, l'analyse a été effectuée par la méthode de Kaplan-Meier et par le test du Logrank (Mantel-Cox).

# Résultats

## 1/ Analyse descriptive

L'ensemble des données de l'analyse descriptive est résumé dans le tableau 1.

### **a) Epidémiologie**

Notre série concerne 68 patients opérés d'un méningiome de grade II au CHU de Rouen entre 2000 et 2014, et pour lesquels un suivi minimum de 36 mois a pu être réalisé. La moyenne d'âge de notre population était de 58,6 ans (12-89), avec une nette prédominance féminine. Le Sex-ratio homme/femme est de 0,58 correspondant à quasiment deux femmes pour un homme.

Seulement 1 patient présentait un antécédent de neurofibromatose de type 2. Six patients avaient également dans leurs antécédents une pathologie tumorale, dont 4 d'entre eux avec radiothérapie cérébrale (2 pour une leucémie, 1 pour une tumeur gliale de grade III, 1 pour une métastase d'hépatocarcinome).

Seulement 2 patientes étaient sous hormonothérapie au moment du diagnostic. Ce traitement a été, les deux fois, arrêté au début de la prise en charge pour le méningiome.

### **b) Clinique**

Le mode de révélation de ces tumeurs était hétérogène d'un patient à l'autre, pouvant associer parfois plusieurs symptômes (Figure 7). Le plus fréquent restait la survenue d'un déficit focal, expliqué directement par la localisation du méningiome, et son effet de masse direct sur les structures cérébrales éloquentes. Ce déficit focal est survenu chez 27,5% de nos patients. Les céphalées étaient quant à elles présentes dans quasiment un quart des cas

(23,3%). Les troubles des fonctions supérieures complétaient le trio de tête des symptômes cliniques les plus fréquents, avec 22,5% des cas.

L'épilepsie était également un symptôme fréquent, présent au diagnostic chez 18,3% de nos patients. Enfin, un tableau d'HTIC, regroupant soit des troubles de conscience, soit des céphalées accompagnées de nausées et vomissements, était présent chez un peu moins de 5% de nos patients. De même que l'atteinte des nerfs crâniens retrouvée seulement chez certains patients porteurs de méningiomes de la base du crâne ou de fosse postérieure.

### Symptômes au diagnostic

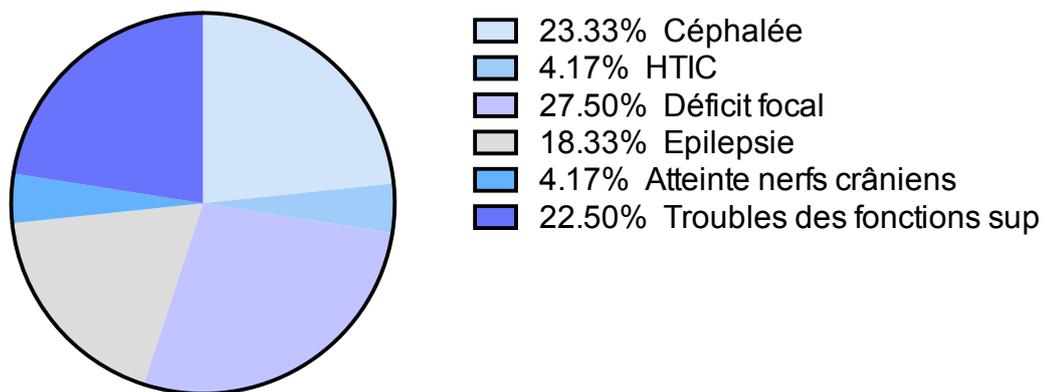


Figure 7. Symptômes au diagnostic

Concernant l'état général de nos patients, l'index de Karnofsky, les répartissait parfaitement en deux groupes de même effectif entre les patients autonomes (>70%) et ceux ne l'étant pas au moment du diagnostic ( $\leq 70\%$ ). Le Karnofsky moyen de notre population en pré opératoire était de 75,3%.

#### c) Localisation et imagerie

L'étude des imageries par résonance magnétique, quand celles-ci étaient disponibles, nous a permis de répertorier les méningiomes selon leur localisation, en précisant pour les

méningiomes para sagittaux s'ils présentaient un envahissement sinus longitudinal supérieur (SLS). Cette localisation para sagittale était la plus fréquente dans notre série avec 25 patients (36,7%), dont 8 cas envahissant le SLS (5,9%). Suivent les méningiomes de la base du crâne (étage antérieur ou moyen), au nombre de 21 (30,9%). Les méningiomes de la convexité représentaient chez nos patients 25% des cas (17 cas). On retrouvait enfin 4 localisations en fosse postérieure (5,9%) et 1 localisation rachidienne (1,5%).

Notre population d'étude était dominée par le caractère unifocal des méningiomes dans 88,2% des cas. Seuls 8 patients avaient une atteinte plurifocale.

### Localisation des méningiomes

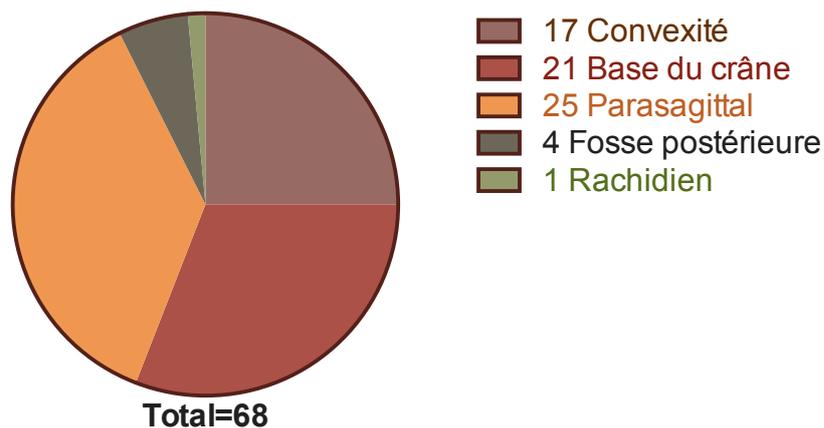


Figure 8. Localisation des méningiomes

L'analyse des IRM nous a également permis d'essayer d'approcher le volume des méningiomes en pré opératoire. Le volume moyen des méningiomes était de 58,1 cm<sup>3</sup> (1,3-205).

#### d) Chirurgie

L'exérèse chirurgicale était le traitement de première intention pour tous nos patients. La qualité de l'exérèse chirurgicale était évaluée par le grade de Simpson. 86,7% de nos patients

avaient pu bénéficier d'une exérèse macroscopiquement complète. C'est-à-dire Simpson 1 ou 2. Nous n'avons pas eu d'exérèse Simpson 3.

Huit patients n'avaient pu bénéficier que d'une exérèse incomplète (Simpson 4), soit 11,8%.

Un seul patient était classé en Simpson 5.

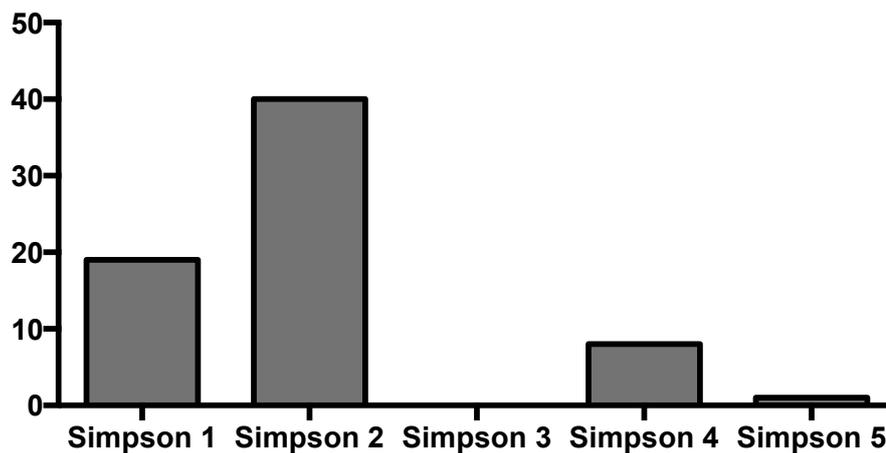


Figure 9. Exérèse chirurgicale

Le Karnofsky moyen en post opératoire de nos patients était de 78,1%. 58,8% des patients avaient en post opératoire un Karnofsky > 70, contre 50% en pré opératoire.

#### e) Anatomopathologie

Tous les méningiomes avaient évidemment été classés en grade II de l'OMS selon les critères exposés plus haut et selon la classification 2016. En effet, dans notre centre, très tôt, les méningiomes avec envahissement cérébral avaient été classés en grade II et surveillés comme tels. La majorité des méningiomes de grade II étaient considérés comme primaires, c'est-à-dire que c'est au cours de la première intervention sur le méningiome que celui-ci a été classé en grade II. A l'inverse, en cas de transformation d'un grade I vers un grade II (à l'occasion d'une récurrence), le méningiome de grade II avait été considéré comme secondaire. Nous avons 14,7% de grade II secondaires dans notre série.

Le Ki67 moyen des échantillons de méningiome de notre population (pour les patients chez qui l'analyse a pu être pratiquée, soit 41 patients) était de 7,7% (2-20).

#### **f) Traitements adjuvant**

Au cours de l'évolution de leur maladie, 30 patients (44,1%) avaient bénéficié de radiothérapie cérébrale. 13 patients avaient bénéficié de ce traitement en première intention après la chirurgie d'exérèse (19,1%), le plus souvent pour des grades II secondaires, ou des exérèses Simpson 4 ; 17 patients avaient été irradiés à la récurrence du méningiome (25%).

Concernant les modalités d'irradiation, 25 patients avaient bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle. La dose moyenne d'irradiation était de 55Gy (50,4-60). La radiochirurgie Gamma Knife avait été réservée à 5 patients, pour des résidus post opératoires quand elle était indiquée en première intention, et pour des récurrences sur le sinus quand indiquée à la récurrence. La dose d'irradiation avec cette modalité était de 13Gy.

Nous n'avons pas eu de patient traité par radiothérapie stéréotaxique, cette technique n'étant disponible dans notre centre que depuis 2016.

Un seul patient avait eu de la chimiothérapie dans notre cohorte.

#### **g) Récurrence**

Pour l'ensemble de la série, 34 tumeurs ont présenté une récurrence (50%), dont 6 chez des patients qui n'avaient pu bénéficier d'une exérèse complète. La médiane du délai de récurrence était de 20 mois.

Sur ces 34 patients récidivants, 26 n'avaient récidivé qu'une seule fois au cours du suivi. 7 avaient récidivé à 2 reprises. Seul un patient avait récidivé à 6 reprises, en différentes localisations, et à sa dernière récurrence, une métastase pulmonaire avait été découverte, et

opérée. C'était le seul cas de notre série de métastase de méningiome. Il est notable qu'à la dernière récurrence encéphalique le grade anatomopathologique avait été défini en grade III. Le patient bénéficiant d'une chimiothérapie par anti angiogénique (Avastin®)

#### **h) Suivi**

Le suivi moyen des patients de notre série était de 62,9 mois (+/- 36,2 mois). Les nouvelles récentes avaient été obtenues par consultation des courriers de consultations récents ou par contact avec les médecins traitants.

7 patients étaient décédés dans notre série (10,3%). 5 décès étaient liés à l'évolution tumorale et l'échappement thérapeutique. Deux étaient de cause autre que la pathologie méningiomateuse.

		Total (n=68) ; n(%)
<b>Age (ans)</b>		58,6 (12-89)
<b>Sexe</b>		
	Hommes	25 (36,8)
	Femmes	43 (63,2)
	Sexe ratio (H/F)	0,58
<b>Antécédent NF2</b>		1 (1,5)
<b>Symptômes</b>		
	Céphalées	28 (23,3)
	HITC	5 (4,2)
	Déficit focal	33 (27,5)
	Epilepsie	22 (18,3)
	Atteinte des nerfs crâniens	5 (4,2)
	Trouble des fonctions supérieures	27 (22,5)
<b>Karnofsky (pré opératoire, moyenne)</b>		75,3
	≤70	34 (50)
	>70	34 (50)
<b>Localisation</b>		
	Convexité	17 (25)
	Base du crâne	21 (30,9)
	Parasagittal	25 (36,7)
	dont envahissement du SLS	8 (5,9)
	Fosse postérieure	4 (5,9)
	Rachidien	1 (1,5)
	Unifocal	60 (88,2)
	Plurifocal	8 (11,8)
<b>Volume tumoral (cm<sup>3</sup>)</b>		58,1 (1,3 - 205)
<b>Exérèse (Simpson)</b>		
	1	19 (27,9)
	2	40 (58,8)
	3	0
	4	8 (11,8)
	5	1 (1,5)
<b>Volume saignement per opératoire (mL)</b>		697,2 (50-4450)
<b>Karnofsky (post opératoire, moyenne)</b>		78,1
	≤70	28 (41,2)
	>70	40 (58,8)
<b>Grade II</b>		
	Primaire	58 (85,3)
	Secondaire	10 (14,7)
<b>Ki67 (%)</b>		7,7 (2-20)
<b>Radiothérapie</b>		
	Pas d'irradiation	38 (55,9)
	1 <sup>ère</sup> intention	13 (19,1)
	A la récurrence	17 (25)
<b>Récidive</b>		34 (50)
	1	26 (38,2)
	2	7 (10,3)
	>2	1 (1,5)
<b>Décès</b>		7 (10,3)

Tableau 1. Résumé des caractéristiques des patients

## 2/ Analyse univariée des facteurs de risque de récidence

### a) Survie globale et sans récidence

Pour nos patients, la survie globale à 5 ans était de 90,6%. La survie sans récidence était de 53,3% à 5 ans. Les courbes de survie étaient les suivantes.

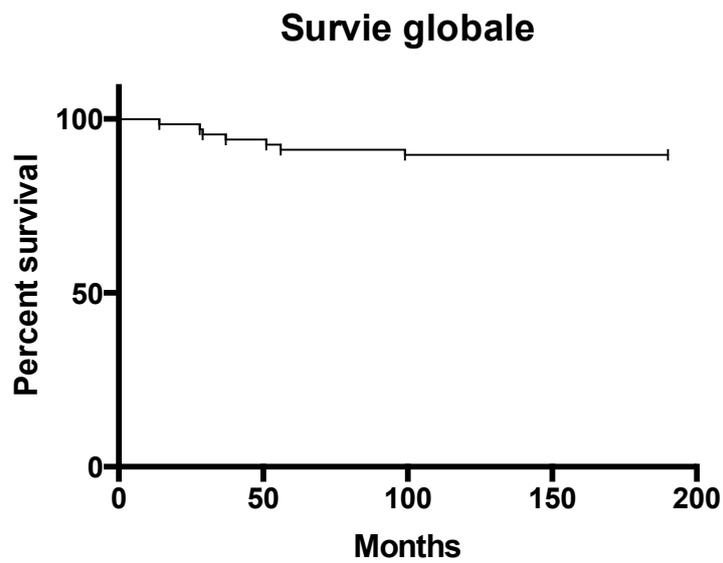


Figure 10. Survie globale de la population

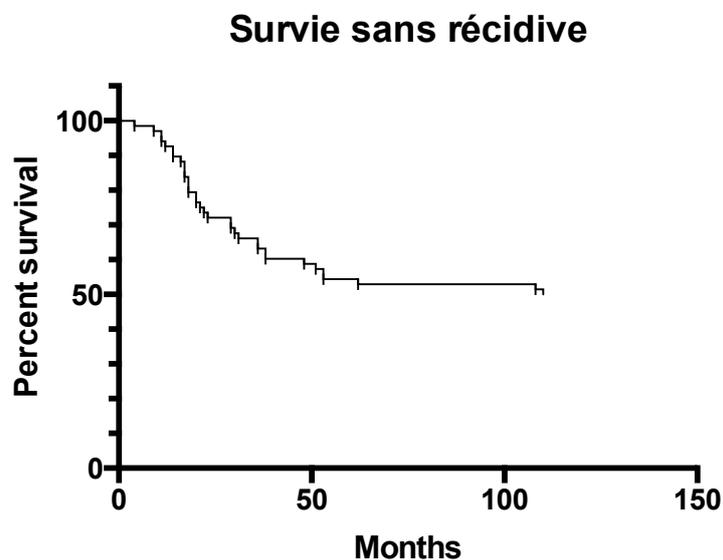


Figure 11. Survie sans progression de la population

La médiane de survie sans récidence était évaluée à 110 mois.

### b) Survie en fonction de l'âge

Nous avons retenu l'âge limite de 65 ans pour comparer nos populations. En analyse univariée, l'âge n'apparaissait pas comme un facteur de risque de récurrence du méningiome ( $p=0,45$ ). Concernant l'analyse de la survie des patients, les patients de plus de 65 ans avaient une survie sans récurrence plus importante et ce de manière significative ( $p=0,043$ ).

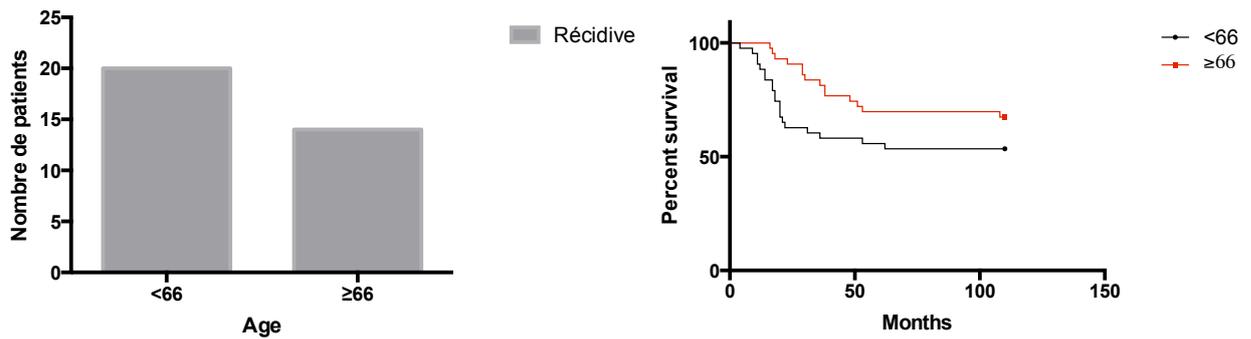


Figure 12. Nombre de récurrences en fonction de l'âge et courbe de survie

### c) Survie en fonction du sexe

Nous avons vu plus haut que notre population était majoritairement féminine. Malgré cette constatation en analyse univariée, le sexe masculin apparaissait comme un facteur de risque de récurrence ( $p=0,02$ ). L'analyse des courbes de survie sans récurrence en fonction du sexe retrouvait également un taux de récurrence supérieur chez les hommes de notre série ( $p=0,03$ ), avec une médiane de survie évaluée à 31 mois dans ce sous-groupe.

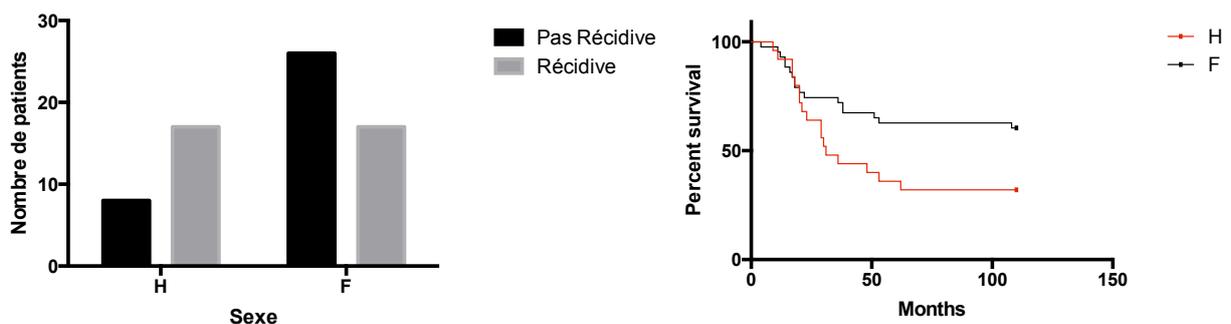


Figure 13. Nombre de récurrences en fonction du sexe et courbe de survie

#### d) Survie en fonction de l'index de Karnofsky

L'index de Karnofsky ne semblait pas influencer la récurrence des patients ( $p=0,15$ ). Il n'existait pas non plus de différence en termes de survie chez les patients autonomes en pré opératoire (IK >70%) et ceux qui ne l'étaient pas.

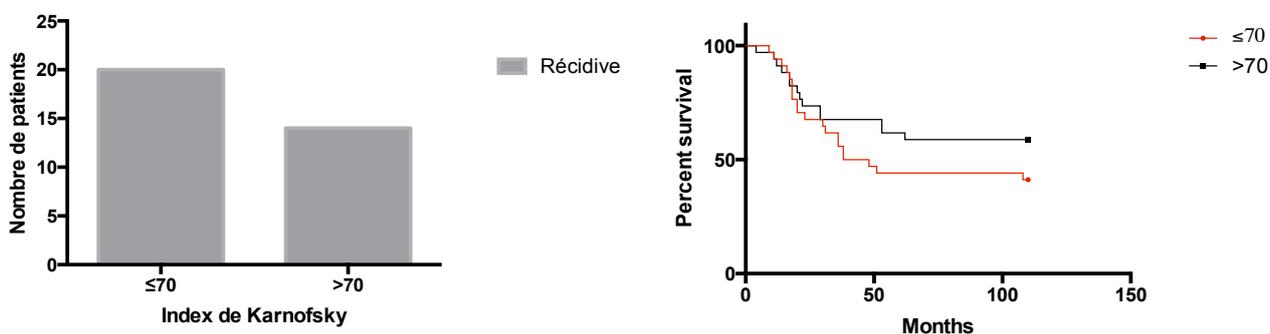


Figure 14. Nombre de récurrences en fonction de l'index de Karnofsky et courbe de survie

#### e) Survie en fonction du volume tumoral

Le volume tumoral ne semblait pas être un facteur de risque de récurrence de la tumeur ( $p=0,23$ ). La survie des patients présentant un volume tumoral supérieur à  $30 \text{ cm}^3$  semblait moins bonne que pour ceux ayant une tumeur moins volumineuse. Mais cette tendance ne semblait pas

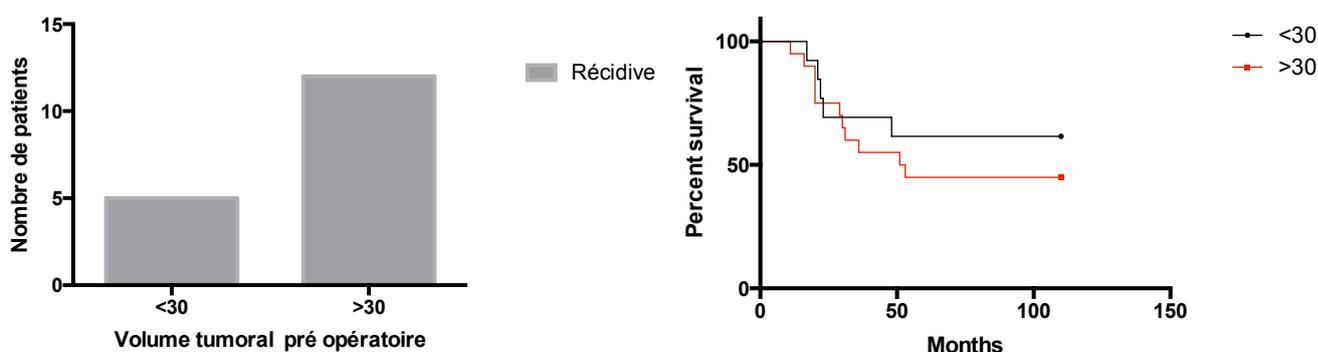


Figure 15. Nombre de récurrences en fonction du volume tumoral et courbe de survie

significative ( $p=0,43$ ). La médiane de survie des patients avec un volume tumoral  $>30\text{cm}^3$  était évaluée à 42 mois.

#### f) Survie en fonction de la localisation

Nous avons analysé les trois principales localisations des méningiomes. Les localisations en fosse postérieure et rachidienne n'ayant pas un effectif suffisant pour être analysées. Il n'existait pas au vu de nos données de différence significative en termes de survie, ou pouvant permettre de considérer une localisation comme plus à risque de récurrence ( $p=0,84$  et  $0,48$ ).

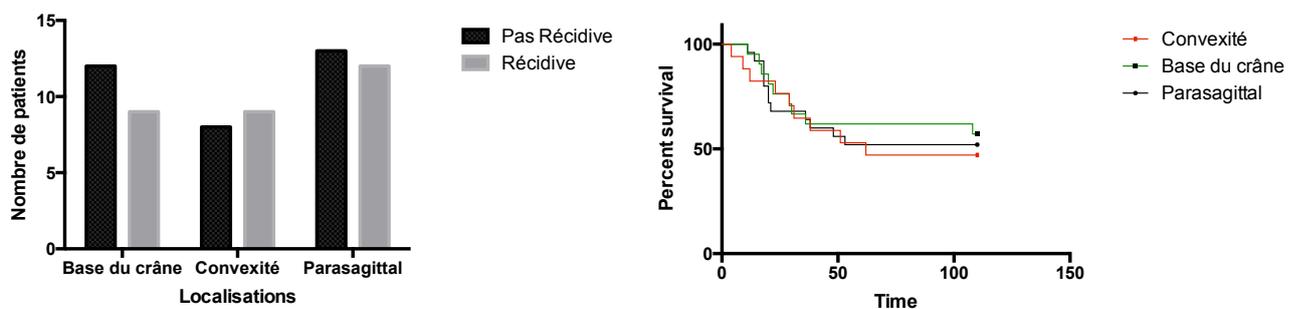


Figure 16. Nombre de récurrences en fonction de la localisation et courbe de survie

#### g) Survie en fonction de la qualité de l'exérèse chirurgicale

Nous avons regroupé en 2 catégories les différents types d'exérèse, afin de réaliser un groupe exérèse complète (Simpson 1 et 2) et un groupe d'exérèse incomplète (Simpson 4 et 5). Il n'avait pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes sur la survenue de récurrence ( $p=0,29$ ). Une tendance semblait aller dans le sens de plus de récurrences dans le groupe exérèse incomplète, mais des effectifs trop faibles rendaient ce résultat non

significatif ( $p=0,20$ ). La médiane de survie des patients avec exérèse incomplète était de 30 mois.

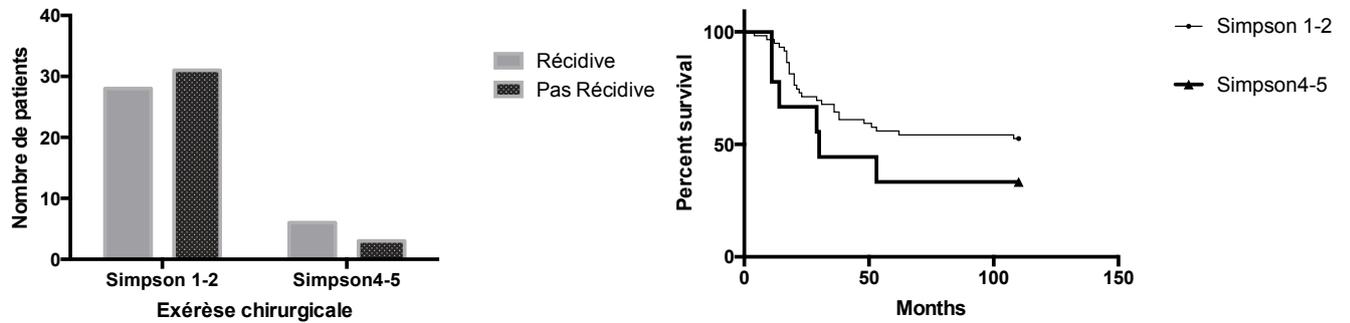


Figure 17. Nombre de récidives en fonction de la qualité de l'exérèse chirurgicale et courbe de survie

#### h) Survie en fonction de la réalisation d'une radiothérapie adjuvante à la chirurgie

Nous avons évalué s'il existait une différence dans le devenir des patients ayant bénéficié en première intention d'une radiothérapie adjuvante à la chirurgie, par rapport à ceux ayant été irradiés une fois la récidive à l'imagerie survenue. Les effectifs des patients irradiés en première intention étant trop faible cette analyse n'avait rien pu mettre en évidence.

# Discussion

## 1/ Généralités

Les méningiomes de grade II sont des tumeurs rares, avec une incidence en France de 5,056 pour 100 000 habitants(29). Cela explique qu'il n'y ait que des séries de faible effectif dans la littérature. De plus avant 2000 et la classification OMS, il existait une grande variabilité dans le classement de ces tumeurs. C'est pourquoi il est encore aujourd'hui si difficile de mettre en évidence des facteurs de risque de récurrence de ces méningiomes de grade II et d'en prédire leur évolution à l'échelle individuelle. La difficulté pour en appréhender l'évolution entraîne une difficulté à déterminer s'il faut appliquer un traitement adjuvant ou pas et si oui lequel. Cette question reste à l'heure actuelle toujours sans réponse et la prise en charge de ces patients reste hétérogène selon les centres.

Notre travail, a permis d'étudier l'évolution des patients suivis pour un méningiome de grade II à l'échelle de notre centre, afin d'analyser notre manière de les prendre en charge. Cependant, ce travail comporte plusieurs points limitants. Le caractère rétrospectif de cette étude entraîne une perte de puissance statistique, du fait notamment de la difficulté pour recenser les dossiers de manière exhaustive.

En débutant le recueil en 2000, nous avons essayé ainsi de limiter les biais liés d'une part à la technique microchirurgicale, qui n'a pas évolué de manière importante depuis, et d'autre part à la classification anatomopathologique qui se fait depuis selon les critères OMS. Cependant, sur le plan de la classification anatomopathologique, il n'a pas pu être réalisé de relecture systématique des prélèvements. Nous sommes donc confrontés probablement à un biais de sélection non négligeable de nos échantillons. Par ailleurs, il est à noter que très tôt (vers les années 2006), notre équipe d'anatomopathologiste, en accord avec l'équipe chirurgicale, a

décidé de classer les méningiomes avec envahissement cérébral comme de grade II. Cette attitude est désormais confortée par la dernière révision de la classification OMS en 2016(62).

Un deuxième biais important à prendre en compte est celui du suivi. Comme nous en reparlerons plus loin, pour certains patients, le suivi clinico-radiologique n'a pas été réalisé au CHU de Rouen, ce qui pose à la fois des problèmes de suivi évolutif des imageries qui ne sont pas évaluées par des neuroradiologues rompus à cet exercice ; mais également de suivi clinique qui doit être fait selon nous par le chirurgien en charge du patient.

Cependant, ce travail nous apporte des informations intéressantes sur la démographie de nos patients porteurs de méningiome de grade II. Sur la qualité de l'exérèse chirurgicale, et les pratiques thérapeutiques de notre communauté médicale, des informations intéressantes pour l'avenir peuvent être recueillies, comme par exemple l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique intracrânienne fractionnée, en cas de résidu tumoral. Mais nous rediscuterons plus loin de ces points.

## **2/ Survie globale et sans récurrence**

Les survies globales et sans récurrence à 5 ans de notre série sont respectivement de 90,6% et 53,3% de notre population. Ces chiffres sont, concernant la survie sans récurrence, plutôt concordants avec ce qui est retrouvé dans la littérature. En effet, en 2009, A. Durand(35) retrouve dans sa sous série de grade II suivis en multicentriques en France, une survie sans progression à 5 ans à 48,2%. Plus récemment, en 2017, C. Lagman(63) met en évidence dans une méta analyse portant sur des articles parus entre 1979 et 2016, et regroupant 619 patients, une survie sans progression de 50,3% à 5 ans. Ces patients sont porteurs de méningiomes de grade II, avec résection sub totale. En 2015, P. Zhao retrouve chez 89 méningiomes de grade II, une survie sans progression moyenne de 72,6 mois.

Concernant la survie globale à 5 ans, nos patients présentent un meilleur taux de survie, par rapport à la littérature où les valeurs sont aux alentours de 75%(35,63).

Il n'a pas été possible dans notre série de donner une valeur précise à la survie globale et sans progression à 10 ans. Le principal phénomène expliquant ces deux derniers points est un nombre trop important de « perdus de vue », avec un suivi clinico iconographique prématurément arrêté. Nombreux patients n'ont plus été suivis par leur chirurgien, qui reste le seul à notre sens à pouvoir juger effectivement d'une récurrence dans le cadre de cette pathologie, d'autant plus que le seul traitement obtenu par le patient à ce stade du suivi est la chirurgie. Ce biais de suivi impacte très certainement nos résultats de survie et globalement d'autres parties de nos résultats.

### **3/ Epidémiologie et présentation clinique**

La répartition selon le sexe montre une très nette prédominance féminine avec un ratio quasiment identique à celui retrouvé dans la littérature pour les méningiomes de grade I(33). Classiquement, les méningiomes de grade II (et III) ont dans leur série une population masculine représentée aux alentours de 45%, comme dans la série britannique de C. Champeaux(64) et américaine de DR. Klinger(65). Ce n'est pas le cas dans notre série donc. L'âge de survenu du diagnostic (58,6 ans) confirme le fait qu'il s'agit bien d'une pathologie de la cinquantaine. Ces constatations attestent que les méningiomes de grade II sont une pathologie de la deuxième moitié de vie. Les autres pathologies tumorales cérébrales malignes comme les gliomes sont en général plus précoces (concernant les gliomes de bas grade) ou de cette même tranche d'âge (pour les lésions gliales de malignité élevée). Nos constatations sont confirmées par la littérature qui retrouve selon les séries des âges moyens dans la cinquième décennie(64-66).

La localisation du méningiome et la présentation clinique sont souvent deux informations complémentaires tant la localisation influence le mode de révélation. Dans la littérature les trois localisations les plus fréquemment retrouvées sont la convexité, la base du crâne et la localisation para sagittale, le plus souvent dans cet ordre-là(67). Dans notre population la localisation la plus représentée est la localisation para sagittale, puis la base du crâne, puis la convexité. Cette différence se joue à moins de 5 patients compte tenu de nos effectifs.

Le mode de révélation clinique est lui aussi très variable d'une étude à l'autre. DR.

Klinger(65) constate dans sa série 14% de découverte fortuite, les symptômes étant dominés par les céphalées et les manifestations épileptiques, respectivement à 35% et 23%.

Dans une revue rétrospective française en 2015, S. Zouaoui(68) retrouve chez 1213 grades II (parmi 13083 patients), 33,3% de céphalées, 28,8% de déficit focal et 24,6% de phénomènes épileptiques. Nous retrouvons globalement les mêmes proportions de symptômes révélateurs, à la différence que nous nous sommes plus attachés à rechercher un trouble des fonctions supérieures, qui est présent chez nos patients dans 22,5% des cas. Les localisations à la base du crâne et frontales sont en effet pourvoyeuses de perturbation des réseaux neuronaux impliqués dans les fonctions supérieures, tel que la mémoire, la planification, l'émotion, la pensée complexe. Dans 4,2% des cas (5 cas), nos patients se sont présentés dans un tableau d'HTIC ce qui est relativement rare dans ce genre de pathologie tumorale à croissance lente, d'autant plus que dans aucun cas, le méningiome n'avait subi de transformation hémorragique. Ce tableau est avant tout dû lui aussi aux troubles des fonctions supérieures, avec des patients devenant apathiques et anosognosiques de leurs troubles neurologiques. Une corticothérapie à forte dose a souvent permis de passer le cap jusqu'à surseoir temporairement à une intervention chirurgicale.

#### **4/ Diagnostic imagerie**

Les progrès de l'imagerie par résonance magnétique et notamment de la neuro radiologie diagnostique font poser la question de leur rôle dans le diagnostic de ces méningiomes de grade II. La place de l'IRM dans le bilan pré opératoire est cruciale pour le neurochirurgien, car elle permet à la fois d'établir un planning pré opératoire précis, en anticipant les difficultés qui seront rencontrées en per opératoire. Mais également d'adapter le discours que le chirurgien tient avec son patient en pré opératoire de ce type d'intervention. En effet, pour les tumeurs gliales, l'apport de l'imagerie multimodale pré opératoire permet au chirurgien de tenir un discours différent au patient en pré opératoire et d'adapter sa technique opératoire aux résultats de cette imagerie. Pour une tumeur de haut grade, la nécessité de traitements adjuvants complémentaires de la chirurgie peut déjà être évoquée. A l'inverse pour un gliome de bas grade, la décision d'une chirurgie en condition éveillée dans un objectif à la fois oncologique et fonctionnel pour le patient peut être appuyée par l'imagerie.

Dans notre étude, nous nous sommes contentés de rechercher dans les imageries pré opératoires uniquement le volume et la localisation des méningiomes. Nous n'avons pas pu réaliser de statistiques sur les caractéristiques en imagerie multimodale de ces méningiomes, car nous n'avons que très peu d'exams réalisés selon ces modalités. Cela est dû à deux raisons. Premièrement ces imageries multimodales avec séquences de diffusion, perfusion et spectroscopie n'étaient pas présentes au début de notre période de recueil. Deuxièmement, bon nombre de patients opérés dans le service le sont « à froid », après avoir été vus en consultations, avec souvent une imagerie réalisée dans un hôpital périphérique ne possédant pas les moyens matériels et humains pour réaliser ce type d'examen. Malheureusement ces patients ne bénéficient pas, pour la plupart, d'une nouvelle imagerie au CHU au sein du département de neuro radiologie diagnostique.

Dans la littérature, les premiers articles traitant de multi modalité dans l'imagerie des méningiomes de grade II datent des années 2000. S.Yang(47) retrouve en 2003 une corrélation entre le coefficient de perfusion K-trans, et le grade du méningiome, avec un ratio plus élevé dans les grades II par rapport aux grades I. D'autres auteurs se sont ensuite intéressés à l'imagerie de diffusion et au coefficient apparent de diffusion (ADC), qui présenterait une valeur moyenne plus basse dans les grades II et III par rapport aux grades I, 0,75 contre 1,17 respectivement(48). Cela serait la traduction d'une moins bonne organisation des molécules d'eau dans le tissu dans les grades I témoignant d'une cellularité augmentée dans les méningiomes de plus haut grade(49). L'imagerie de diffusion des grades II a été comparée à celle des tumeurs malignes intra parenchymateuse (glioblastome multiforme et métastases cérébrales)(46). Cette comparaison retrouve un ADC plus bas pour les méningiomes de grade II montrant une cellularité plus élevée également par rapport aux tumeurs malignes intra parenchymateuses. En 2014, LA. Tan(69) met en évidence, certes dans une étude de faible puissance (5 méningiomes dans le groupe des grades II et III, contre 27 dans les grades I), une différence significative dans le rapport choline / créatinine en faveur des méningiomes de plus haut grade (8,8 contre 5,1). Cet élément supplémentaire s'ajoute au panel des éléments en imagerie multimodale permettant d'affiner la suspicion diagnostique. Ce type d'imagerie n'est qu'un faisceau d'arguments menant à une suspicion diagnostique mais en aucun cas un élément pathognomonique d'une histologie précise.

Concernant l'apport de l'imagerie métabolique, il n'existe pas encore de preuve suffisante pour introduire cette méthode dans le diagnostic pré opératoire des méningiomes de grade II. Un seul article mentionne cette méthode en 2008(70), disant que l'intensité du traceur en SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) semble être un indicateur de l'activité proliférative.

Pour nous, l'imagerie par résonance magnétique morphologique et en multi modalités doit être un élément incontournable du bilan pré opératoire de ce type de tumeur afin d'une part de permettre une meilleure planification du geste opératoire mais également d'entrer au plus tôt dans une démarche oncologique de qualité pour le patient, dans le cadre de méningiome de grade plus élevé qu'un grade I.

### **5/ Facteurs de risque de récurrence**

La très grande majorité des éléments que nous avons recherchés comme potentiels facteurs de risque de récurrence des méningiomes de grade II se sont révélés comme non significatifs en analyse univariée et en analyse de survie. La raison principale de cette absence de significativité semble être d'une part nos effectifs faibles et d'autre part un nombre important de « perdus de vue » au fil du suivi. Le nombre de « perdus de vue » reste le biais principal des études rétrospectives comme la nôtre, et malheureusement, le seul moyen de lutter contre ce biais est d'améliorer le suivi par le chirurgien comme nous l'avons décrit précédemment. Concernant les faibles effectifs, pour des pathologies rares comme c'est le cas pour les méningiomes de grade II, cela passe par un travail multicentrique et la réalisation de PHRC nationaux. C'est notamment là que réside un des rôles des sociétés savantes comme l'ANOCEF ou le club de neuro oncologie de la SFNC qui permettent de mettre en relation les différents acteurs de la prise en charge de ces pathologies pour les faire travailler ensemble, réaliser des projets de grande ampleur et donc de meilleure valeur scientifique.

Enfin nous pouvons évoquer un biais de classement de nos méningiomes, car en l'absence de relecture indépendante des lames d'anatomopathologie, la sélection de nos patients repose sur une lecture par un seul observateur.

Le sexe masculin apparaît dans notre série comme un facteur de risque de récurrence ( $p=0,02$ ) des méningiomes de grade II. Ce résultat corrobore ce que nous pouvons observer dans la littérature récente. En effet, T. Endo(71) en 2016 montre également un lien entre le sexe masculin et la récurrence, dans une cohorte de 45 patients relativement comparable à la nôtre. Concernant l'âge comme facteur de risque de récurrence, nous avons mis en évidence dans notre travail un rôle de facteur protecteur de l'âge (après 65 ans) quant à la survenue d'une récurrence de ces méningiomes de grade II. Ce résultat peut être expliqué soit par un biais lié à un défaut de suivi plus important chez les sujets âgés, avec plus de « perdus de vue ». Soit par un réel effet de l'âge sur le développement des méningiomes et de leur pouvoir de prolifération. Malheureusement, aucune donnée dans la littérature ne semble aller dans ce sens. Il serait intéressant de relire les coupes anatomopathologiques de ce sous-groupe pour y rechercher des modifications dans le profil tumoral et dans l'index de prolifération notamment.

Concernant les autres facteurs de risque de récurrence retrouvés comme non significatifs, la revue de la littérature réalisée par T. Endo en 2016(71) retrouve comme facteur impliqué dans la récurrence tumorale une résection incomplète, un envahissement osseux, un index mitotique élevé, un Ki67 supérieur à 10%, un index de Karnofsky bas, un envahissement cérébral, une localisation para sagittale, un méningiome secondaire et le sexe féminin (dans seulement un seul papier de 2015(67)). Selon les études revues, la présence d'une radiothérapie apparaît soit comme facteur protecteur de récurrence(72,73), soit comme non favorable à une amélioration de pronostic(35). L'ensemble de ces études sur lesquelles reposent ces résultats sont des études avec des cohortes de taille intermédiaire, en moyenne 94 patients par étude (44 – 167). Ces études sont toutes rétrospectives. L'ensemble des éléments disponibles dans la littérature moderne concernant les facteurs comme considérés à risque de récurrence des méningiomes de grade II sont donc issus de revue de faible niveau de preuve.

Enfin, concernant le volume tumoral comme éventuel facteur de risque de récurrence, il n'a pas été mis en évidence dans notre cohorte d'effet statistiquement significatif en ce sens. La littérature retrouve notamment une revue de la littérature récente évoquant ce sujet(74), mais sans mettre en évidence de lien statistique entre la croissance volumétrique du méningiome et le grade histologique ou le devenir clinique du patient.

## **6/ Anatomopathologie**

Malheureusement nous n'avons pas pu réaliser d'analyse statistique sur les données anatomopathologiques. Cela est principalement due à l'hétérogénéité dans les comptes rendus d'anatomopathologie où les informations recherchées ne sont pas systématiquement présentes : critères faisant classer un méningiome en grade II, Ki 67, présence ou non d'envahissement cérébral. Il est à noter que les critères de la classification OMS ont changé sur notre période de recueil, mais que notre centre classait déjà les méningiomes avec envahissement cérébral comme des grades II dès 2000. Seulement 60% de notre effectif dispose dans son compte rendu anatomopathologique d'un Ki 67 mesuré.

Il est important de préciser que lors de la classification du méningiome, les critères OMS doivent être appliqués par le pathologiste en bonne connaissance des spécificités du dossier, car il est possible de surcoter un méningiome sur des éléments de nécrose intra tumorale par exemple, alors qu'une embolisation pré opératoire a été effectuée. Cette embolisation peut être à l'origine de nécrose « iatrogénique » intra tumorale.

La littérature propose de nombreux articles traitant de l'analyse des caractéristiques histologiques et moléculaires des méningiomes de grade II. Tant sur le plan diagnostique que pronostique. Le Ki67 n'apparaît toujours pas dans la dernière classification OMS comme un critère permettant de classer les méningiomes en différents grades, car les articles

recherchant ce lien n'ont jamais montré de lien fort et reproductible entre ces éléments. VJ. Amartya(75) retrouvait pourtant en 2001 sur 27 méningiomes atypiques comparés à 146 méningiomes, un lien dans l'expression du Ki67 et de la protéine p53 selon le grade tumoral, avec une valeur moyenne du Ki67 à 8,1%. En 2007(20), un article avec une faible puissance statistique semblait retrouver un lien entre le taux de récurrence, la survie et la valeur du Ki67. Au final, la plus grosse série évaluant ce lien entre Ki67 et grade tumoral(76) (78 patients sur 300 porteurs de méningiome) ne retrouve pas de lien significatif entre la valeur du Ki67 et le grade. Avec pour le grade II une valeur moyenne à 9,57+/- 7,43. Le Ki67 semble en revanche plus élevé chez les méningiomes de grade II secondaires par rapport aux primaires ( $p=0,036$ )(77).

Le rôle des métalloprotéases, ces enzymes impliquées dans la dégradation de la matrice extra cellulaire, dans le devenir de ces méningiomes a été recherché. Notamment les métalloprotéases de type 2 et 9 (MMP-2 et MMP-9). Ets-1 est un facteur de transcription pour ces métalloprotéases. Il a été retrouvé un lien entre l'expression de Ets-1 et celle de MMP-2 et 9, en fonction du grade tumoral. Celui-ci est augmenté dans les grades II et III(78). Une action sur MMP-2 a même été proposée comme potentielle cible thérapeutique(79).

D'autres éléments du diagnostic histologique ont été proposés sans jamais pouvoir jusque-là démontrer un lien fort. C'est le cas de l'ostéopontine(80), de la caspase-3(81) dont la dérégulation dans la synthèse proviendrait de mutation des histones(82). Il n'est en revanche pas retrouvé de lien entre la survie des patients et l'expression de ces protéines. D'autres associations ont été mises en évidence en analyse multivariée entre la récurrence des grades II après résection et l'expression des protéines p16, Cycline Dependent Kinase 6 (CDK6) et phosphorylated retinoblastoma (pRB).

Enfin, l'analyse génétique de ces méningiomes de grade II retrouve essentiellement une perte du bras court du chromosome 1 (1p) et du bras long du chromosome 22 (22q), prédictif de ce grade mais pas de la survie des patients, ni de leur récurrence(21). Un gain du bras long du chromosome 1 (1q) semble lui corrélé à une plus courte survie sans progression(28). Dans une série de 2005, Y. Liu(83) montre sur une cohorte de 19 grades II, un profil de méthylation aberrante de l'ADN de ces grades II et III(84). Récemment, il n'a pas été retrouvé de lien particulier de lien entre la codéletion 1p/19q pour le grading de ces méningiomes(85), cette codéletion ayant elle, un rôle pronostique et diagnostique dans les tumeurs gliales de l'adulte.

### **7/ Prise en charge chirurgicale**

Nous avons dans notre population un taux de 100% de chirurgie en première intention. Plus de 85% de nos patients ont bénéficié d'un exérèse macroscopiquement complète (Simpson 1 ou 2). Cela a probablement contribué à l'amélioration de l'index de Karnofsky moyen de nos patients en post opératoire par rapport au pré opératoire, 78,1% contre 75,3%. Cependant ce bon taux d'exérèse macroscopiquement complète n'a pas permis de montrer de manière significative une différence dans la survenue d'une récurrence, même si une tendance se dégage dans le sens évidemment d'un bénéfice à une exérèse complète.

Cette tendance est très largement confirmée par la littérature où de nombreuses séries confirment le fait qu'une exérèse macroscopiquement complète Simpson 1 ou 1 à 3 selon les séries, diminue significativement le risque de récurrence, ou au moins prolonge la survie sans récurrence(35,64,86,87). Un meilleur contrôle local à 10 ans est même mis en évidence dans un article de LK. Goyal en 2000(52). Réciproquement, une exérèse incomplète est plus fortement associée à une récurrence tumorale(36), et augmenterait même le taux de récurrence après irradiation(88), avec un risque relatif à 37% contre 14% dans le cadre d'une exérèse complète.

En 1997, L. Palma(34), montre un bénéfice en termes de survie globale en faveur d'une exérèse complète.

Peu de nouveautés sont apparues ces dernières années dans la chirurgie du méningiome en dehors de l'utilisation en routine désormais de la neuronavigation permettant d'optimiser la taille des volets et leur localisation, et du dissecteur ultrasonique facilitant l'exérèse des méningiomes. Depuis 2008, certains auteurs ont montré la faisabilité d'une exérèse sous fluorescence per opératoire par 5-ALA, à l'instar des tumeurs gliales de haut grade(89,90). Aucune étude n'a pour l'heure évalué le bénéfice en termes de survie. L'avantage de cette technique serait de mieux visualiser en per opératoire l'envahissement cérébral, pour le retirer de manière plus complète.

Enfin dans le cas particulier des méningiome rachidiens, la plus grosse série de la littérature regroupe 102 patients(45). Dans cette série, le groupe avec exérèse complète ne présente aucune récurrence, sans traitement complémentaire.

## **8/ Irradiation**

Dans notre population, 44,1% de nos patients ont reçu une irradiation cérébrale, 19,1% en première intention (c'est à dire avant en post opératoire, sans attendre la récurrence), et 25% à la récurrence. Les modalités d'irradiation dans notre série ont été une radiothérapie externe conformationnelle ou une radiochirurgie Gamma Knife. Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'effet de ces différentes modalités thérapeutiques sur la survie sans récurrence, du fait une nouvelle fois de nos faibles effectifs dans ces différents groupes.

Dans la littérature, les premiers éléments que nous observons à l'étude ont été les différentes doses à administrer selon les modalités d'irradiation. En 1996, MF. Milosevic(91) retrouve une limite basse d'efficacité en irradiation encéphalique conformationnelle de 50 Gy minimum.

Concernant la radiochirurgie en condition stéréotaxique, H. Kano(92) nous propose une dose minimale de 20 Gy pour être efficace sur les méningiomes de grade II, en première intention ou à la récurrence.

Avant 2012, les études évaluant les résultats de l'irradiation cérébrale, qu'elle soit conformationnelle ou stéréotaxique, portaient sur de petits effectifs, toutes rétrospectives, et retrouvaient des résultats discordants. C. Choi en 2010(58), puis M. El-Khatib en 2011(93), retrouvent une efficacité équivalente sur le contrôle local des méningiomes de grade II à la récurrence ou en adjuvant du geste chirurgical, entre une technique de radiochirurgie et une radiothérapie conformationnelle.

Il aura donc fallu attendre les dernières années pour avoir des résultats sur lesquels appuyer nos pratiques en termes d'irradiation dans la prise en charge des méningiomes de grade II. En 2015, S. Hasan(94) réalise avec son équipe une méta analyse portant sur l'intérêt d'une irradiation encéphalique conformationnelle après exérèse complète d'un méningiome de grade II. 757 patients composent cette cohorte, 549 dans le groupe chirurgie seule et surveillance, 208 dans le groupe chirurgie plus radiothérapie. L'irradiation moyenne est 54 Gy. Il a été montré dans ce travail un bénéfice significatif sur le taux de récurrence passant de 33,7% à 15 % avec irradiation, et sur la survie sans récurrence à 5 ans passant de 62% à 73% avec irradiation. Il n'a pas été retrouvé de bénéfice sur la survie globale. Moins de 10% des patients ont présenté des complications liées à la radiothérapie. D'autres auteurs ont ensuite confirmé ces résultats dans d'autres séries(95-97). Cela nous oblige à prendre en compte le résultat et de les mettre en balance avec le sur risque de complication à irradier tous nos patients porteurs d'un méningiome de grade II même avec exérèse complète. Cette situation reste actuellement encore à discuter dans chaque centre. Un travail prospectif randomisé européen, est d'ailleurs en cours depuis 2015(59) afin d'obtenir des réponses plus solides à

cette question. Après exérèse complète, les patients sont soit randomisés dans le bras surveillance soit dans le bras radiothérapie. Le critère principal de jugement est l'évolution IRM, le critère secondaire est la survie.

En 2017, C. Lagman(63) publie une méta analyse évaluant le bénéfice de la radiochirurgie en cas d'exérèse incomplète. 619 patients composent cette série, 263 ayant bénéficié de radiochirurgie 356 d'une surveillance simple. Il est retrouvé de manière très significative une diminution du taux de récurrence en cas de radiochirurgie adjuvante faisant passer le taux de récurrence de 89,8% à 53,5%. La survie sans récurrence à 5 ans est également significativement améliorée passant de 19,1% à 50,3% avec la radiochirurgie. Aucun effet significatif n'a été retrouvé sur la survie globale même si une tendance se dégage en faveur de la radiochirurgie encore une fois. Ce résultat semble valider définitivement la réalisation d'une radiochirurgie quelle qu'en soit sa modalité en complément d'une exérèse incomplète. En 2013, sur une série rétrospective, HJ. Park(73) retrouvait déjà un bénéfice en termes de survie à la radiochirurgie.

Concernant la radiochirurgie Gamma Knife, la série la plus large est composée de 46 patients, comportant des grades II et III, valide un meilleur contrôle local de la maladie pour des doses supérieures à 13Gy(98).

Enfin, l'utilisation de la proton thérapie dans les méningiomes de grade II a été évaluée dans une série rétrospective de 2015(99), portant sur 22 patients. L'avantage de la proton thérapie est la possibilité de distribuer des doses de rayonnement plus importantes localement avec une diffusion quasi nulle aux tissus adjacents. Cette technique s'adapte très bien aux localisations de la base du crâne notamment. Dans cette série, la dose moyenne de rayon était de 63Gy. Il a été montré un contrôle à 5 ans de 71%. En cas de dose supérieure à 60 Gy, ce taux monte même à 87,5%.

Ces différentes modalités d'irradiation sont donc à utiliser de manière coordonnée afin d'essayer d'obtenir le meilleur contrôle de la maladie chez nos patients.

## **9/ Chimiothérapie**

Un seul patient dans notre série a bénéficié d'un traitement par chimiothérapie (Bevacizumab, Avastin®). Celui-ci a été administré après une sixième récurrence et grade III à la dernière récurrence. Il est à noter que ce patient a présenté une métastase pulmonaire au cours de l'évolution de sa maladie, un an après la mise sous chimiothérapie. Il a été stable pendant 2 ans après la survenue de la métastase pulmonaire, puis perdu de vue.

La littérature est évidemment peu riche sur le sujet, une revue de la littérature en 2014 menée par T. Kaley(100) concernant les méningiomes récidivant après chirurgie et radiothérapie. Deux sous-groupes sont réalisés : les grades I d'une part et les grades II et III d'autre part, les données analysables de l'ensemble des articles de la revue sont la survie sans progression à 6 mois qui est respectivement de 29% et 26%. Cela confirme le caractère extrêmement agressif de ces méningiomes récidivants après chirurgie et radiothérapie. Et ce quel que soit le traitement médical utilisé (témozolomide, bévacizumab, hydroxyurée, irinotécan, ocréotide...). En 2012, un article s'attache à évaluer spécifiquement l'impact du bévacizumab dans le traitement de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne des méningiomes de grade II(101). Cela part du postulat que ces méningiomes présentent une expression importante du VEGF. Ce travail portant sur 4 séries rétrospectives, collige 15 patients. La meilleure réponse à l'imagerie est une stabilité du développement du méningiome. Une diminution du volume sanguin tumoral est constatée sur les séquences de perfusion. Il est retrouvé 3 cas d'hémorragie intratumorale. La survie sans progression moyenne est de 4,5 mois.

Un travail in vitro évalue ensuite l'intérêt éventuel du trabectedine (chimiothérapie utilisée dans les sarcomes et le cancer de l'utérus) sur les méningiomes de grade II(102). 6 échantillons tumoraux sont testés. Il est retrouvé une activité cytotoxique, du fait de la dérégulation des gènes régulateurs de la mort cellulaire. Aucune étude clinique de phase 2 n'est retrouvée à ce jour dans la littérature.

Enfin, un essai de phase 2, recherche à mettre en évidence un intérêt potentiel d'un inhibiteur de la tyrosine kinase, inhibant le VEGF et le PDGF (le sunitinib)(103). 36 patients avec méningiomes de grade II sont inclus. La survie sans progression à 6 mois est de 42%. Il est mis en évidence un taux d'hémorragie intra tumorale de 8% dans cette série.

Pour l'heure aucune chimiothérapie n'a fait ses preuves, dans une population de patients présentant un méningiome extrêmement évolutif, multi opéré et radiothérapé.

## Conclusion

Les méningiomes de grade II restent des tumeurs rares comparativement aux méningiomes de grade I. Les patients présentent un taux de survie sans récurrence et globale impacté par le potentiel de récurrence de ces tumeurs. La chirurgie reste si ce n'est la principale, en tout cas la première arme contre ces tumeurs. L'exérèse se doit d'être la plus complète possible car elle impacte directement la survie du patient. En cas d'exérèse incomplète, il semble souhaitable d'effectuer sur le résidu tumoral une radiochirurgie stéréotaxique ou Gamma Knife. Ensuite, une surveillance clinico-radiologique est à réaliser de manière rapprochée et par le chirurgien en charge du patient. En cas de récurrence, il nous semble adapté de discuter chaque dossier de manière collégiale et de proposer une reprise chirurgicale à chaque fois que celle-ci semble possible. Ensuite au cas par cas doit se discuter une nouvelle irradiation radiochirurgicale, une radiothérapie ou une surveillance.

Enfin, concernant la suite de la recherche sur ce thème, il nous semble indispensable d'organiser celle-ci tant sur le plan local, avec une base de données et de suivi de nos patients, mais également par la participation active aux études nationales et internationales sur le sujet, notamment dans le cadre de PHRC. En effet, seul des travaux prospectifs et collaboratifs nous aiderons à mieux cerner les réponses aux questions en suspens, notamment concernant la conduite à tenir à la récurrence.

## Bibliographie

1. Cecchi PC, Campello M, Rizzo P, Mair K, Schwarz A. Atypical meningioma of the sylvian fissure. *J Clin Neurosci*. Elsevier; 2009 Sep;16(9):1234–9.
2. Maier H, Ofner D, Hittmair A, Kitz K, Budka H. Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance. *J Neurosurg*. Journal of Neurosurgery Publishing Group; 1992 Oct;77(4):616–23.
3. Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM. Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. *Neurosurgery*. 1993 Dec;33(6):955–63.
4. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol*. 1997 Dec;21(12):1455–65.
5. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. “Malignancy” in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 1999 May 1;85(9):2046–56.
6. Combs SE, Schulz-Ertner D, Debus J, Deimling von A, Hartmann C. Improved correlation of the neuropathologic classification according to adapted world health organization classification and outcome after radiotherapy in patients with atypical and anaplastic meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2011 Dec 1;81(5):1415–21.
7. Simon M, Boström J, Koch P, Schramm J. Interinstitutional variance of postoperative radiotherapy and follow up for meningiomas in Germany: impact of changes of the WHO classification. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. BMJ Publishing Group Ltd; 2006 Jun;77(6):767–73.
8. Yang S-Y, Park C-K, Park S-H, Kim DG, Chung YS, Jung H-W. Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. BMJ Publishing Group Ltd; 2008 May;79(5):574–80.
9. Rosenberg LA, Prayson RA, Lee J, Reddy C, Chao ST, Barnett GH, et al. Long-term experience with World Health Organization grade III (malignant) meningiomas at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2009 Jun 1;74(2):427–32.
10. Gonzales M. The 2000 World Health Organization classification of tumours of the nervous system. *J Clin Neurosci*. Elsevier; 2001 Jan;8(1):1–3.
11. Kuzeyli K, Cakir E, Usul H, Karaarslan G, Kadir Reis A, Temiz C, et al. Clear cell meningioma: case report and literature review. *J Clin Neurosci*. 2003

Mar;10(2):264–6.

12. Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Suri V, Garg A, Singh M, et al. Clear cell meningioma, an uncommon variant of meningioma: a clinicopathologic study of nine cases. *J Neurooncol.* Springer US; 2007 Feb;81(3):315–21.
13. Epari S, Sharma MC, Sarkar C, Garg A, Gupta A, Mehta VS. Chordoid meningioma, an uncommon variant of meningioma: a clinicopathologic study of 12 cases. *J Neurooncol.* 6 ed. 2006 Jul;78(3):263–9.
14. Rogers L, Gilbert M, Vogelbaum MA. Intracranial meningiomas of atypical (WHO grade II) histology. *J Neurooncol.* 2nd ed. 2010 Sep;99(3):393–405.
15. Messerer M, Nouri M, Saikali S, Brassier G, Hamlat A. [Subcutaneous metastasis at the operative route of an atypical meningioma of the tentorium. Case report and literature review]. *Neurochirurgie.* 2008 Aug;54(4):556–60.
16. Yacoub M, Naccache J-M, Kujas M, Valeyre D, Kambouchner M. [Isolated pleural metastases from an atypical meningioma]. *Rev Mal Respir.* 2003 Jun;20(3 Pt 1):433–6.
17. Asghar AH, Mahmood H, Faheem M, Rizvi S, Irfan J. Hepatic and skeletal metastases from primary intracranial atypical meningioma. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009 May;19(5):316–7.
18. Rudolph P, Peters J, Lorenz D, Schmidt D, Parwaresch R. Correlation between mitotic and Ki-67 labeling indices in paraffin-embedded carcinoma specimens. *Hum Pathol.* 1998 Nov;29(11):1216–22.
19. Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. *Neurosurgery.* 2005 Sep;57(3):538–50–discussion538–50.
20. Bruna J, Brell M, Ferrer I, Gimenez-Bonafe P, Tortosa A. Ki-67 proliferative index predicts clinical outcome in patients with atypical or anaplastic meningioma. *Neuropathology.* 2007 Apr;27(2):114–20.
21. Arslantas A, Artan S, Oner U, Durmaz R, Müslümanoğlu H, Atasoy MA, et al. Comparative genomic hybridization analysis of genomic alterations in benign, atypical and anaplastic meningiomas. *Acta Neurol Belg.* 2002 Jun;102(2):53–62.
22. Wellenreuther R, Kraus JA, Lenartz D, Menon AG, Schramm J, Louis DN, et al. Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. *Am J Pathol.* American Society for Investigative Pathology; 1995 Apr;146(4):827–32.
23. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet.* Elsevier; 2004 May 8;363(9420):1535–43.

24. Lee JH, Sundaram V, Stein DJ, Kinney SE, Stacey DW, Golubić M. Reduced expression of schwannomin/merlin in human sporadic meningiomas. *Neurosurgery*. 1997 Mar;40(3):578–87.
25. Lopez-Gines C, Cerda-Nicolas M, Gil-Benso R, Callaghan R, Collado M, Roldan P, et al. Association of loss of 1p and alterations of chromosome 14 in meningioma progression. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004 Jan 15;148(2):123–8.
26. Simon M, Boström JP, Hartmann C. Molecular genetics of meningiomas: from basic research to potential clinical applications. *Neurosurgery*. 2007 May;60(5):787–98–discussion787–98.
27. Krupp W, Holland H, Koschny R, Bauer M, Schober R, Kirsten H, et al. Genome-wide genetic characterization of an atypical meningioma by single-nucleotide polymorphism array-based mapping and classical cytogenetics. *Cancer Genet Cytogenet*. Elsevier; 2008 Jul 15;184(2):87–93.
28. Gabeau-Lacet D, Engler D, Gupta S, Scangas GA, Betensky RA, Barker FG, et al. Genomic profiling of atypical meningiomas associates gain of 1q with poor clinical outcome. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009 Oct;68(10):1155–65.
29. Darlix A, Zouaoui S, Rigau V, Bessaoud F, Figarella-Branger D, Mathieu-Daudé H, et al. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *J Neurooncol*. Springer US; 2016 Nov 16;:1–22.
30. Gao X, Zhang R, Mao Y, Wang Y. Childhood and juvenile meningiomas. *Childs Nerv Syst*. 2009 Dec;25(12):1571–80.
31. Kotecha RS, Junckerstorff RC, Lee S, Cole CH, Gottardo NG. Pediatric meningioma: current approaches and future direction. *J Neurooncol*. 2011 Aug;104(1):1–10.
32. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery*. 2005 Dec;57(6):1088–95–discussion1088–95.
33. Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Apr;63(4):275–86.
34. Palma L, Celli P, Franco C, Cervoni L, Cantore G. Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases. *J Neurosurg*. Journal of Neurosurgery Publishing Group; 1997 May;86(5):793–800.
35. Durand A, Labrousse F, Jouvet A, Bauchet L, Kalamarides M, Menei P, et al. WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors. *J Neurooncol*. 2009 Dec;95(3):367–75.
36. Li F, Lai Z-P, Lin J-K, Zhu G, Feng H. Radical treatment strategies improve

- the long-term outcome of recurrent atypical meningiomas. *Chin Med J*. 2011 Aug;124(15):2387–91.
37. Nanda A, Bir SC, Konar S, Maiti T, Kalakoti P, Jacobsohn JA, et al. Outcome of resection of WHO Grade II meningioma and correlation of pathological and radiological predictive factors for recurrence. *J Clin Neurosci*. Elsevier; 2016 Sep;31:112–21.
  38. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg*. 2006 Aug;105(2):163–73.
  39. Wolfsberger S, Doostkam S, Boecher-Schwarz H-G, Roessler K, van Trotsenburg M, Hainfellner JA, et al. Progesterone-receptor index in meningiomas: correlation with clinico-pathological parameters and review of the literature. *Neurosurg Rev*. Springer-Verlag; 2004 Oct;27(4):238–45.
  40. Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, Mandonnet E, Vexiau D, Pocard M, et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. Springer Vienna; 2015 Oct;157(10):1741–6.
  41. Hug EB, Devries A, Thornton AF, Munzenride JE, Pardo FS, Hedley-Whyte ET, et al. Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol*. 2000 Jun;48(2):151–60.
  42. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res*. 2005 Apr;163(4):424–32.
  43. 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*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2011 Mar 15;117(6):1272–8.
  44. Nakamura M, Roser F, Bundschuh O, Vorkapic P, Samii M. Intraventricular meningiomas: a review of 16 cases with reference to the literature. *Surg Neurol*. 2003 Jun;59(6):491–503–discussion503–4.
  45. Sun SQ, Cai C, Ravindra VM, Gamble P, Yarbrough CK, Dacey RG, et al. Simpson Grade I-III Resection of Spinal Atypical (World Health Organization Grade II) Meningiomas is Associated With Symptom Resolution and Low Recurrence. *Neurosurgery*. 2015 Jun;76(6):739–46.
  46. Svolos P, Tsolaki E, Theodorou K, Fountas K, Kapsalaki E, Fezoulidis I, et al. Classification methods for the differentiation of atypical meningiomas using diffusion and perfusion techniques at 3-T MRI. *Clin Imaging*. Elsevier; 2013 Sep;37(5):856–64.
  47. Yang S, Law M, Zagzag D, Wu HH, Cha S, Golfinos JG, et al. Dynamic

- contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements of endothelial permeability: differentiation between atypical and typical meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Sep;24(8):1554–9.
48. Hakyemez B, Yildirim N, Gokalp G, Erdogan C, Parlak M. The contribution of diffusion-weighted MR imaging to distinguishing typical from atypical meningiomas. *Neuroradiology*. Springer-Verlag; 2006 Aug;48(8):513–20.
  49. Toh C-H, Castillo M, Wong AM-C, Wei K-C, Wong H-F, Ng S-H, et al. Differentiation between classic and atypical meningiomas with use of diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Oct;29(9):1630–5.
  50. Pavlisa G, Rados M, Pazanin L, Padovan RS, Ozretic D, Pavlisa G. Characteristics of typical and atypical meningiomas on ADC maps with respect to schwannomas. *Clin Imaging*. Elsevier; 2008 Jan;32(1):22–7.
  51. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery*. 2009 Jan;64(1):56–60–discussion60.
  52. Goyal LK, Suh JH, Mohan DS, Prayson RA, Lee J, Barnett GH. Local control and overall survival in atypical meningioma: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 1;46(1):57–61.
  53. Shimoda Y, Osanai T, Terasaka S, Kobayashi H, Yamaguchi S, Endo S, et al. [Efficiency of Embosphere in the Pre-Operative Embolization of Meningioma: Clinical Experience]. *No Shinkei Geka*. 株式会社医学書院; 2016 Jul;44(7):555–60.
  54. Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg*. 1994 Feb;80(2):195–201.
  55. Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannemacher M, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2005 Mar 1;61(3):809–16.
  56. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL. Stereotactic radiosurgery of World Health Organization grade II and III intracranial meningiomas: treatment results on the basis of a 22-year experience. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2012 Feb 15;118(4):1048–54.
  57. Huffmann BC, Reinacher PC, Gilsbach JM. Gamma knife surgery for atypical meningiomas. *J Neurosurg*. 2005 Jan;102 Suppl:283–6.
  58. Choi CYH, Soltys SG, Gibbs IC, Harsh GR, Jackson PS, Lieberson RE, et al. Cyberknife stereotactic radiosurgery for treatment of atypical (WHO grade II)

- cranial meningiomas. *Neurosurgery*. 2010 Nov;67(5):1180–8.
59. Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, Young B, Gillard H, Vinten J, et al. The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. BioMed Central; 2015 Nov 14;16(1):519.
  60. Lusi E, Gutmann DH. Meningioma: an update. *Curr Opin Neurol*. 2004 Dec;17(6):687–92.
  61. Raizer JJ, Grimm SA, Rademaker A, Chandler JP, Muro K, Helenowski I, et al. A phase II trial of PTK787/ZK 222584 in recurrent or progressive radiation and surgery refractory meningiomas. *J Neurooncol*. Springer US; 2014 Mar;117(1):93–101.
  62. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling von A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. Springer Berlin Heidelberg; 2016 Jun;131(6):803–20.
  63. Lagman C, Bhatt NS, Lee SJ, Bui TT, Chung LK, Voth BL, et al. Adjuvant Radiosurgery Versus Serial Surveillance Following Subtotal Resection of Atypical Meningioma: A Systematic Analysis. *World Neurosurg*. Elsevier; 2017 Feb;98:339–46.
  64. Champeaux C, Wilson E, Shieff C, Khan AA, Thorne L. WHO grade II meningioma: a retrospective study for outcome and prognostic factor assessment. *J Neurooncol*. Springer US; 2016 Sep;129(2):337–45.
  65. Klinger DR, Flores BC, Lewis JJ, Hatanpaa K, Choe K, Mickey B, et al. Atypical Meningiomas: Recurrence, Reoperation, and Radiotherapy. *World Neurosurg*. Elsevier; 2015 Sep;84(3):839–45.
  66. Bagshaw HP, Burt LM, Jensen RL, Suneja G, Palmer CA, Couldwell WT, et al. Adjuvant radiotherapy for atypical meningiomas. *J Neurosurg*. 2016 Sep 9;:1–7.
  67. Zhao P, Hu M, Zhao M, Ren X, Jiang Z. Prognostic factors for patients with atypical or malignant meningiomas treated at a single center. *Neurosurg Rev*. Springer Berlin Heidelberg; 2015 Jan;38(1):101–7–discussion107.
  68. 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*. 2015 Jun 11.
  69. Tan LA, Boco T, Johnson AK, Rivas FF, Ahmed S, Byrd SE, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of typical and atypical/anaplastic meningiomas - Case series and literature review. *Br J Neurosurg*. 2014 Sep 15;29(1):1–5.

70. Alexiou GA, Vartholomatos G, Tsiouris S, Papadopoulos A, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, et al. Evaluation of meningioma aggressiveness by (99m)Tc-Tetrofosmin SPECT. *Clin Neurol Neurosurg*. Elsevier; 2008 Jul;110(7):645–8.
71. Endo T, Narisawa A, Ali HSM, Murakami K, Watanabe T, Watanabe M, et al. A study of prognostic factors in 45 cases of atypical meningioma. *Acta Neurochir (Wien)*. Springer Vienna; 2016 Sep;158(9):1661–7.
72. Aboukais R, Baroncini M, Zairi F, Reyns N, Lejeune J-P. Early postoperative radiotherapy improves progression free survival in patients with grade 2 meningioma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Aug;155(8):1385–90–discussion1390.
73. Park HJ, Kang H-C, Kim IH, Park S-H, Kim DG, Park C-K, et al. The role of adjuvant radiotherapy in atypical meningioma. *J Neurooncol*. 2nd ed. Springer US; 2013 Nov;115(2):241–7.
74. Fountain DM, Soon WC, Matys T, Guilfoyle MR, Kirollos R, Santarius T. Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*. Springer Vienna; 2017 Mar;159(3):435–45.
75. Amatya VJ, Takeshima Y, Sugiyama K, Kurisu K, Nishisaka T, Fukuhara T, et al. Immunohistochemical study of Ki-67 (MIB-1), p53 protein, p21WAF1, and p27KIP1 expression in benign, atypical, and anaplastic meningiomas. *Hum Pathol*. Elsevier; 2001 Sep;32(9):970–5.
76. Babu S, Uppin SG, Uppin MS, Panigrahi MK, Saradhi V, Bhattacharjee S, et al. Meningiomas: correlation of Ki67 with histological grade. *Neurol India*. 2011 Mar;59(2):204–7.
77. Krayenbühl N, Pravdenkova S, Al-Mefty O. De novo versus transformed atypical and anaplastic meningiomas: comparisons of clinical course, cytogenetics, cytokinetics, and outcome. *Neurosurgery*. 2007 Sep;61(3):495–503–discussion503–4.
78. Okuducu AF, Zils U, Michaelis SAM, Michaelides S, Deimling von A. Ets-1 is up-regulated together with its target gene products matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in atypical and anaplastic meningiomas. *Histopathology*. Blackwell Publishing Ltd; 2006 Jun;48(7):836–45.
79. Randow von AJU, Schindler S, Tews DS. Expression of extracellular matrix-degrading proteins in classic, atypical, and anaplastic meningiomas. *Pathol Res Pract*. 2006;202(5):365–72.
80. Lin C-K, Tsai W-C, Lin Y-C, Hueng D-Y. Osteopontin predicts the behaviour of atypical meningioma. *Histopathology*. Blackwell Publishing Ltd; 2012 Jan;60(2):320–5.
81. Vranic A. Caspase-3 and survivin expression in primary atypical and

malignant meningiomas. *ISRN Neurosci*. Hindawi Publishing Corporation; 2013;2013(2):626290–5.

82. Lee SH, Lee EH, Lee S-H, Lee YM, Kim HD, Kim YZ. Epigenetic Role of Histone 3 Lysine Methyltransferase and Demethylase in Regulating Apoptosis Predicting the Recurrence of Atypical Meningioma. *J Korean Med Sci*. 2015 Aug;30(8):1157–66.
83. Liu Y, Pang JC-S, Dong S, Mao B, Poon WS, Ng H-K. Aberrant CpG island hypermethylation profile is associated with atypical and anaplastic meningiomas. *Hum Pathol*. Elsevier; 2005 Apr;36(4):416–25.
84. Vengoechea J, Sloan AE, Chen Y, Guan X, Ostrom QT, Kerstetter A, et al. Methylation markers of malignant potential in meningiomas. *J Neurosurg*. American Association of Neurological Surgeons; 2013 Oct;119(4):899–906.
85. Basaran R, Uslu S, Gucluer B, Onoz M, Isik N, Tiryaki M, et al. Impact of 1p/19q codeletion on the diagnosis and prognosis of different grades of meningioma. *Br J Neurosurg*. 2016 Oct;30(5):571–6.
86. Violaris K, Katsarides V, Karakyriou M, Sakellariou P. Surgical Outcome of Treating Grades II and III Meningiomas: A Report of 32 Cases. *Neurosci J*. Hindawi Publishing Corporation; 2013;2013(3):706481–4.
87. Hammouche S, Clark S, Wong AHL, Eldridge P, Farah JO. Long-term survival analysis of atypical meningiomas: survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment. *Acta Neurochir (Wien)*. Springer Vienna; 2014 Aug;156(8):1475–81.
88. Moon H-S, Jung S, Jang W-Y, Jung T-Y, Moon K-S, Kim I-Y. Intracranial Meningiomas, WHO Grade II : Prognostic Implications of Clinicopathologic Features. *J Korean Neurosurg Soc*. Korean Neurosurgical Society; 2012 Jul;52(1):14–20.
89. Morofuji Y, Matsuo T, Hayashi Y, Suyama K, Nagata I. Usefulness of intraoperative photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid for meningiomas with cranial invasion: technical case report. *Neurosurgery*. 2008 Mar;62(3 Suppl 1):102–3–discussion103–4.
90. Wilbers E, Hargus G, Wölfer J, Stummer W. Usefulness of 5-ALA (Gliolan®)-derived PPX fluorescence for demonstrating the extent of infiltration in atypical meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. Springer Vienna; 2014 Oct;156(10):1853–4.
91. Milosevic MF, Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, Simpson WJ. Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Mar 1;34(4):817–22.
92. Kano H, Takahashi JA, Katsuki T, Araki N, Oya N, Hiraoka M, et al. Stereotactic radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas. *J*

- Neurooncol. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 2007 Aug;84(1):41–7.
93. El-Khatib M, Majdoub El F, Hoevels M, Kocher M, Müller R-P, Steiger HJ, et al. Stereotactic LINAC radiosurgery for incompletely resected or recurrent atypical and anaplastic meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. Springer Vienna; 2011 Sep;153(9):1761–7.
  94. Hasan S, Young M, Albert T, Shah AH, Okoye C, Bregy A, et al. The role of adjuvant radiotherapy after gross total resection of atypical meningiomas. *World Neurosurg*. Elsevier; 2015 May;83(5):808–15.
  95. Wang C, Kaprealian TB, Suh JH, Kubicky CD, Ciporen JN, Chen Y, et al. Overall survival benefit associated with adjuvant radiotherapy in WHO grade II meningioma. *Neuro-oncology*. 2017 Mar 24.
  96. Pišćević I, Villa A, Milićević M, Ilić R, Nikitović M, Cavallo LM, et al. The Influence of Adjuvant Radiotherapy in Atypical and Anaplastic Meningiomas: A Series of 88 Patients in a Single Institution. *World Neurosurg*. Elsevier; 2015 Jun;83(6):987–95.
  97. Komotar RJ, Iorgulescu JB, Raper DMS, Holland EC, Beal K, Bilsky MH, et al. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. *J Neurosurg*. American Association of Neurological Surgeons; 2012 Oct;117(4):679–86.
  98. Wang W-H, Lee C-C, Yang H-C, Liu K-D, Wu H-M, Shiao C-Y, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Atypical and Anaplastic Meningiomas. *World Neurosurg*. Elsevier; 2016 Mar;87:557–64.
  99. McDonald MW, Plankenhorn DA, McMullen KP, Henderson MA, Dropcho EJ, Shah MV, et al. Proton therapy for atypical meningiomas. *J Neurooncol*. Springer US; 2015 May;123(1):123–8.
  100. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, McDermott M, Panageas K, Raizer J, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro-oncology*. 2014 Jun;16(6):829–40.
  101. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, Norden AD, Lee EQ, Drappatz J, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol*. 4 ed. Springer US; 2012 Aug;109(1):187–93.
  102. Preusser M, Spiegl-Kreinecker S, Lötsch D, Wöhrer A, Schmook M, Dieckmann K, et al. Trabectedin has promising antineoplastic activity in high-grade meningioma. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2012 Oct 15;118(20):5038–49.
  103. Rahman A. Sunitinib for atypical and anaplastic meningioma. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):e424.

## **Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## **Résumé**

**Introduction** : Les méningiomes sont des tumeurs habituellement bénignes développées au dépend des cellules arachnoïdiennes. Selon la classification de l'OMS, les méningiomes sont classés en trois grades selon leurs degrés d'agressivité. Les méningiomes de grade II, d'agressivité intermédiaire, représentent entre 3 et 10% de l'ensemble des méningiomes. Le traitement de ces tumeurs repose en premier lieu sur l'exérèse chirurgicale. Il n'existe pas de consensus sur les traitements complémentaires à proposer en post opératoire. La survie sans récurrence et globale des patients porteurs de méningiomes de grade II est respectivement de 50% et 80 % à 5 ans. L'enjeu chez ces patients est d'éviter la récurrence de la tumeur.

**Objectifs** : L'objectif principal de ce travail rétrospectif était d'analyser la survie sans récurrence et globale de notre cohorte de 68 patients opérés d'un méningiome de grade II. L'objectif secondaire était de mettre en évidence les facteurs de risque de récurrence de ces méningiomes de grade II.

**Matériel et méthodes** : 68 patients consécutifs ont été inclus dans notre cohorte. Les patients ont été opérés au CHU de Rouen entre 2000 et 2014. Un suivi minimum de 36 mois était nécessaire pour être inclus. Les données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques ont été recueillies.

**Résultats** : La survie globale à 5 ans de nos patients était de 90,6%. La survie sans récurrence était quant à elle de 53,3% à 5 ans. La médiane de survie sans récurrence était évaluée à 110 mois. Les facteurs de risque d'évolution défavorable étaient un âge de moins de 66 ans et le sexe masculin. Un état général altéré et une exérèse chirurgicale incomplète semblaient prédire une récurrence sans être significatifs. L'impact de la radiothérapie quelle qu'en soit la modalité n'avait pu être évalué dans notre étude faute d'un effectif suffisant.

**Conclusion** : Nous avons retrouvé un taux de survie sans récurrence comparable à ceux des grandes séries. L'étude de la littérature concernant la radiothérapie, nous montre qu'en cas d'exérèse incomplète, il semble souhaitable d'effectuer sur le résidu tumoral une radiochirurgie stéréotaxique ou Gamma Knife. En cas de récurrence, aucun article ne permet à ce jour de savoir quel traitement appliquer, la chirurgie semble à proposer à chaque fois que celle-ci est possible.

**Mots clés** : Méningiomes de grade II – Survie – Chirurgie - Radiothérapie