Étude des anomalies chromosomiques quantitatives des tumeurs fibreuses solitaires/hémangiopéricytomes méningés : un marqueur d'agressivité tumorale ?

Elisabeth Lanteri

▶ **To cite this version:**

Elisabeth Lanteri. Étude des anomalies chromosomiques quantitatives des tumeurs fibreuses solitaires/hémangiopéricytomes méningés : un marqueur d'agressivité tumorale ?. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02962526

HAL Id: dumas-02962526

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02962526

Submitted on 9 Oct 2020

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.

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Elisabeth LANTERI

Le 29 septembre 2020

ÉTUDE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES QUANTITATIVES DES TUMEURS FIBREUSES SOLITAIRES/HEMANGIOPERICYTOMES MÉNINGÉS : UN MARQUEUR D'AGRESSIVITÉ TUMORALE ?

JURY

Professeur Florence PEDEUTOUR	Présidente
Professeur Philippe PAQUIS	Examinateur
Docteur Stéphanie PATOURAUX	Examinatrice
Professeur Fanny BUREL-VANDENBOS	Directrice de thèse

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Elisabeth LANTERI

Le 29 septembre 2020

ÉTUDE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES QUANTITATIVES DES TUMEURS FIBREUSES SOLITAIRES/HEMANGIOPERICYTOMES MÉNINGÉS : UN MARQUEUR D'AGRESSIVITÉ TUMORALE ?

JURY

Professeur Florence PEDEUTOUR	Présidente
Professeur Philippe PAQUIS	Examinateur
Docteur Stéphanie PATOURAUX	Examinatrice
Professeur Fanny BUREL-VANDENBOS	Directrice de thèse

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactérilogie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean
M ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
Mme EULLER-ZIEGLER Liana
M. FENICHEL Patrick
M . FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GASTAUD Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HOFLIGER Philippe
M. JOURDAN Jacques
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SANTINI Joseph
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
M. BENOLIEL José
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

Table des matières

REMERCIEMENTS ***10***

RÉSUMÉ ***12***

INTRODUCTION ***13***

I. Introduction et objectifs de l'étude **13**

II. Les TFS/HPC **14**

a) Une entité tumorale unique, ubiquitaire 14
b) Éléments du diagnostic anatomopathologique 16
c) Spécificité du sous-type méningé : classification OMS et *grading* de Marseille 18
d) Les facteurs pronostiques et d'agressivité 20
e) Un manque de marqueurs pronostiques : intérêt des marqueurs moléculaires ? 21
f) La prise en charge en 2020 26

MATÉRIELS ET MÉTHODES ***27***

I. Sélection des cas **27**

II. Étude histologique **27**

III. Étude immuno-histochimique : STAT6/Ki67 ..... **28**

a) Protocole 28
b) Anticorps et interprétation 28

IV. Analyse par Hybridation énomique omparative et recherche de polymorphisme nucléotidique sur microréseaux d'ADN (CGH et SNP-array: *Comparative Genomic Hybridization et Single-Nucleotide Polymorphism on array*) **29**

V. Analyses statistiques **29**

RÉSULTATS ***30***

I. Analyse des résultats cliniques, histologiques et génomiques **30**

a) Description clinique 30
b) Résultats histologiques 30
c) Résultats génomiques : anomalies chromosomiques quantitatives 31

II. Anomalies chromosomiques : marqueur d'agressivité tumorale ? **32**

III. Existe-t-il une instabilité génomique chromosomique ? **35**

a) Évolution du nombre d'anomalies au cours de la progression tumorale 35
b) Complexité du profil chromosomique 37

DISCUSSION ***41***

CONCLUSION ***44***

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES ***45***

ANNEXES ***52***

BIBLIOGRAPHIE ***55***

SERMENT ***60***

REMERCIEMENTS

Je remercie **l'ensemble du jury** de me faire l'honneur d'évaluer ce travail de thèse, et plus particulièrement ma directrice, pour son soutien et son accompagnement durant ce long parcours.

Au professeur Florence Pedeutour,

Au professeur Fanny Burel-Vandenbos,

Au professeur Philippe Paquis,

Au docteur Stéphanie Patouraux

Par ces quelques lignes je souhaite vous exprimer ma reconnaissance et ma gratitude.

A ma famille,

Sans qui rien n'aurait été et ne serait possible et grâce à laquelle tout a commencé. Vous êtes toute ma vie et si je finis ce long parcours aujourd'hui c'est grâce à vous, à votre présence, votre soutien.

A ma maman,

Mon soleil, mon guide, mon modèle, qui a toujours cru en moi et m'a donné bien plus que ce que tout enfant peut espérer, sans se lasser depuis plus de 30 ans.

A mon amour,

Pour qui les mots ne suffisent pas.

A notre Thalie,

Qui a suivi cette thèse de plus près que près, jour et nuit, stress ou pas stress.

A ma radio,

Partout, tout le temps, à jamais.

A mes amis,

Avec mention spéciale pour Dimitri avec qui je ne compte les kilomètres parcourus

A mes collègues de travail,

Le chemin partagé est toujours trop court durant cet internat mais chaque rencontre, chaque échange m'ont fait grandir et je n'oublierai jamais aucun d'entre vous car vous avez tous contribué à l'amour que j'ai développé pour cette spécialité.

Au professeur Michiels,

Qui, il y a 5 ans, m'a ouvert les portes de son laboratoire et a changé le cours de ma vie.

Aux **internes, étudiants, pathologistes**,

La vie est faite de rencontres, d'une minute, d'un jour, de quelques mois ou d'années. On ne peut comptabiliser le nombre d'échanges que ce cursus nous permet d'avoir et c'est ce qui fait sa grande richesse. C'est le partage qui fait avancer, qui aide à tenir dans les moments difficiles et je remercie du fond du cœur toutes celle et ceux avec qui j'ai partagé un bout de chemin, parfois périlleux, parfois douloureux, souvent riche d'enseignements. C'est grâce à cette solidarité et aux belles amitiés qui naissent de celle-ci que « faire médecine » n'est pas seulement une succession d'années d'études mais une véritable expérience de vie d'une richesse incomparable.

A **Stéphanie Delaunay et Jean-François Roussel**,

A mon **« labo cocon »,**

Qui a ouvert mon chemin, en sortie de garde, avec un puit de lumière autour d'un petit café. « Elle a vu la lumière et elle est rentrée ».

A toute l'équipe du LPCE.

RÉSUMÉ

Introduction : Les tumeurs fibreuses solitaires/hémangiopéricytomes (TFS/HPC) méningés sont des tumeurs conjonctives de malignité intermédiaire, au potentiel de récidive locale et de métastase. Les critères du *grading* de l'OMS sont insuffisants pour prédire l'évolutivité de ces tumeurs et il est nécessaire d'identifier de nouveaux marqueurs pronostiques. La place des anomalies génomiques chromosomiques quantitatives (CNV pour copy number variation) dans l'histoire naturelle des TFS/HPC n'a été que très peu étudiée. L'objectif de ce travail était de rechercher si les TFS/HPC méningés présentaient une instabilité génomique chromosomique et si le nombre de CNV ou une anomalie chromosomique récurrente (gain ou perte) étaient associés à l'agressivité de ces tumeurs.

Matériels et méthodes : Cette étude rétrospective a inclus 46 tumeurs dont 22 primitives, 22 récidives et 2 métastases issues de 25 patients, en provenance des CHU de Nice, Clermont-Ferrand et de Grenoble. Pour 9 d'entre eux nous disposions d'au moins deux tumeurs par patient. Les CNV ont été recherchées par hybridation génomique comparative et recherche de polymorphisme nucléotidique sur microréseaux (*CGH/SNP-array*) sur tissus fixés et inclus en paraffine. L'agressivité tumorale était définie sur les 4 critères suivants : le grade selon le *grading* de Marseille 2012, l'index mitotique, l'index de prolifération KI67 et le statut évolutif de la tumeur (primitif vs récidives/métastases). Les CNV ont aussi été comparées entre les tumeurs primitives ayant récidivé et les tumeurs primitives sans récidive. L'instabilité génomique chromosomique a été définie soit par l'accumulation de CNV au cours de la progression tumorale dans le temps, soit par la complexité du profil chromosomique.

Résultats : Dans la cohorte totale, 65,2% des tumeurs (30/46) avaient des CNV, avec un profil chromosomique souvent simple (en moyenne 2,43 CNV). Les anomalies les plus fréquentes étaient le gain du bras court du chromosome 3 (17%), le gain entier du chromosome 8 (15%) et la perte de bras long du chromosome 13 (15%). Le nombre de CNV par chromosome n'étaient pas corrélés au grade, à l'index mitotique, à l'index de prolifération Ki67, ni au statut évolutif des tumeurs ($p>0.05$) et n'était pas significativement différents entre les tumeurs primitives sans récidive et les tumeurs primitives avec récidives. Pour les tumeurs avec récidives/métastases, il n'y avait pas de tendance significative à l'accumulation de CNV dans le temps. Seules 3 tumeurs avaient un profil chromosomique complexe, et correspondaient à des tumeurs primitives. Aucune anomalie récurrente n'était un indicateur d'agressivité tumorale.

Conclusion : l'agressivité des TFS/HPC méningés n'était pas associée au nombre de CNV ni à une anomalie récurrente. Ces tumeurs ne présentaient pas d'instabilité génomique chromosomique. Ces

résultats suggèrent que d'autres marqueurs que les CNV devront être identifiés pour stratifier leur risque évolutif en pratique.

INTRODUCTION

I. Introduction et objectifs de l'étude

Les hémangiopéricytomes (HPC) et les tumeurs fibreuses solitaires (TFS) sont des tumeurs mésenchymateuses ubiquitaires[20] et peu fréquentes. La localisation dans le système nerveux central (SNC) est particulièrement rare[1]. De récentes études ont démontré que les deux types de tumeurs possédaient une même anomalie génétique : une fusion des gènes *NAB2 (NGFI-A binding protein 2)* et *STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6)* tous deux localisés sur le bras long du chromosome 12 en position 12q13. Cette anomalie génétique commune est en faveur d'une oncogenèse commune et entraine une surexpression nucléaire de la protéine STAT6, détectable par immunohistochimie (IHC). L'anticorps anti-STAT6 est un outil diagnostique sensible et spécifique et le marquage nucléaire est proposé comme nouveau critère diagnostique des HPC/TFS.
La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs du SNC garde une double dénomination malgré la réunification des deux entités, à la différence de celle des tumeurs du tissu mou qui n'utilise plus que le terme de TFS[2].
Bien que l'évolution des TFS/HPC soit le plus souvent favorable, le pronostic reste difficile à déterminer en raison d'un potentiel de récidive et métastatique variable. La classification de Demicco 2017[41] dans les tissus mous et le *grading* de l'OMS dans le SNC sont les outils de routine pour évaluer leur malignité.
Néanmoins, les critères du *grading* histologique restent insuffisants pour prédire l'évolutivité des TFS/HPC méningés et il est nécessaire d'identifier de nouveaux marqueurs pronostiques.
L'oncogenèse et la progression de certaines tumeurs sont liées à la présence d'anomalies génomiques quantitatives (CNV pour *Copy Number Variation*), c'est-à-dire la présence de gains ou de pertes de chromosomes entiers ou de segments chromosomiques ou encore des amplifications. Alors que la multiplicité des CNV est un facteur de risque de récidive reconnu dans les méningiomes[55], la place des CNV dans l'histoire naturelle des TFS/HPC n'a été que très peu étudiée, notamment après la réunification des deux entités. L'objectif de ce travail a été de rechercher si le nombre de CNV et/ou une anomalie récurrente étaient associés à l'agressivité des TFS/HPC méningés définie selon différents critères : le grade histopronostique de Marseille 2012, l'index de prolifération, l'activité mitotique et la présence de récidive/métastase. Nous avons aussi recherché si les TFS/HPS méningés présentaient une instabilité génomique chromosomique.

II. Les TFS/HPC

a) Une entité tumorale unique, ubiquitaire

Les HPC et TFS sont des tumeurs mésenchymateuses rares et ubiquitaires (membres, tête et cou, région thoracique, médiastin, péricarde, abdomen, peau….)[12,20,29]. Les localisations thoraco-pleurale et méningée sont les plus fréquentes (environ 20% à 30% des cas)[3,4], décrites pour la première fois en 1931 au niveau pleural par Klemperer et Rabin et en 1996 par Carneiro au niveau méningé.
Elles représentent 2,61% des tumeurs conjonctives au niveau des tissus mous et des viscères et 0,4% de celles du SNC[9,22]. Aucun facteur de risque ou de prédisposition n'est établi. Elles surviennent à tout âge, touchant autant les hommes que les femmes et la symptomatologie varie en fonction du site anatomique. Elles peuvent s'accompagner d'hypoglycémie paranéoplasique par hypersécrétion de facteurs de croissance insuliniques (IGF1 et2), régressive après exérèse complète de la lésion[5].
Le diagnostic préalable en imagerie est limité par le manque de spécificité radiologique des TFS[4,8,29]. En IRM, il s'agit d'une tumeur en hypo et/ou hypersignal aspécifique sur les séquences T1, hétérogène en T2 et se rehaussant de façon homogène ou hétérogène et intense après injection de gadolinium. Certaines peuvent présenter des images de queue durale, orientant à tort vers un méningiome[4,6].
Pendant plusieurs années, les TFS et HPC, que ce soit dans le tissu mou ou dans le SNC, ont été considérées comme des entités tumorales distinctes. Cependant, depuis le début des années 1990, de plus en plus d'éléments tendaient à prouver la relation étroite entre les deux entités.
En 2013, deux équipes (Robinson and al.[32] Et Chimieleki and al.[33]) ont démontré, au niveau des tissus mous, que les deux types de tumeurs possédaient une même anomalie génétique, à savoir une fusion des gènes *NAB2* et *STAT6* résultant d'une microinversion paracentrique sur le bras long du chromosome 12 (12q13), non détectable par FISH en raison de la grande proximité des deux gènes. La présence d'une même anomalie moléculaire dans les deux entités était en faveur d'une oncogenèse commune. Celle-ci a été confirmée au niveau méningé en 2013 par Schweizer and al.[40]
La protéine NAB2 exerce une répression de la transcription des *early growth receptor* (EGR) impliqués dans l'activation de facteurs de croissance. La fusion avec STAT6 entraine une inactivation du domaine C-terminal de NAB2, alors remplacé par le domaine d'activation C-terminal de STAT6. La protéine de fusion NAB2-STAT6 ainsi produite devient alors un activateur transcriptionnel des EGR, d'expression nucléaire alors que STAT6 a une expression cytoplasmique à l'état normal. Cette surexpression nucléaire, détectable par immunohistochimie **(Figure 1)**, est proposée comme nouveau critère diagnostique des HPC/TFS permettant également de faire la distinction entre TFS/HPC et méningiome fibroblastique dont la morphologie peut être proche.

Contrairement à la classification OMS des tumeurs des tissus mous, la classification OMS du SNC a maintenu le nom « tumeur fibreuse solitaire/hémangiopéricytome » pour ces tumeurs, l'histogenèse de ces tumeurs restant encore débattue.

Bien que l'évolution des TFS/HPC soit le plus souvent favorable, environ 10% ont un potentiel de récidive ou de métastase[42], la classant comme tumeur à risque de malignité intermédiaire[12]. Le pronostic reste difficile à déterminer en raison d'un potentiel de récidive et métastatique variable et encore peu élucidé[12] nécessitant d'intégrer des critères cliniques (âge, le site, la taille, qualité d'exérèse) et histologiques (nombre de mitoses et la présence de nécrose) pour une prise en charge et un suivi optimaux[42].

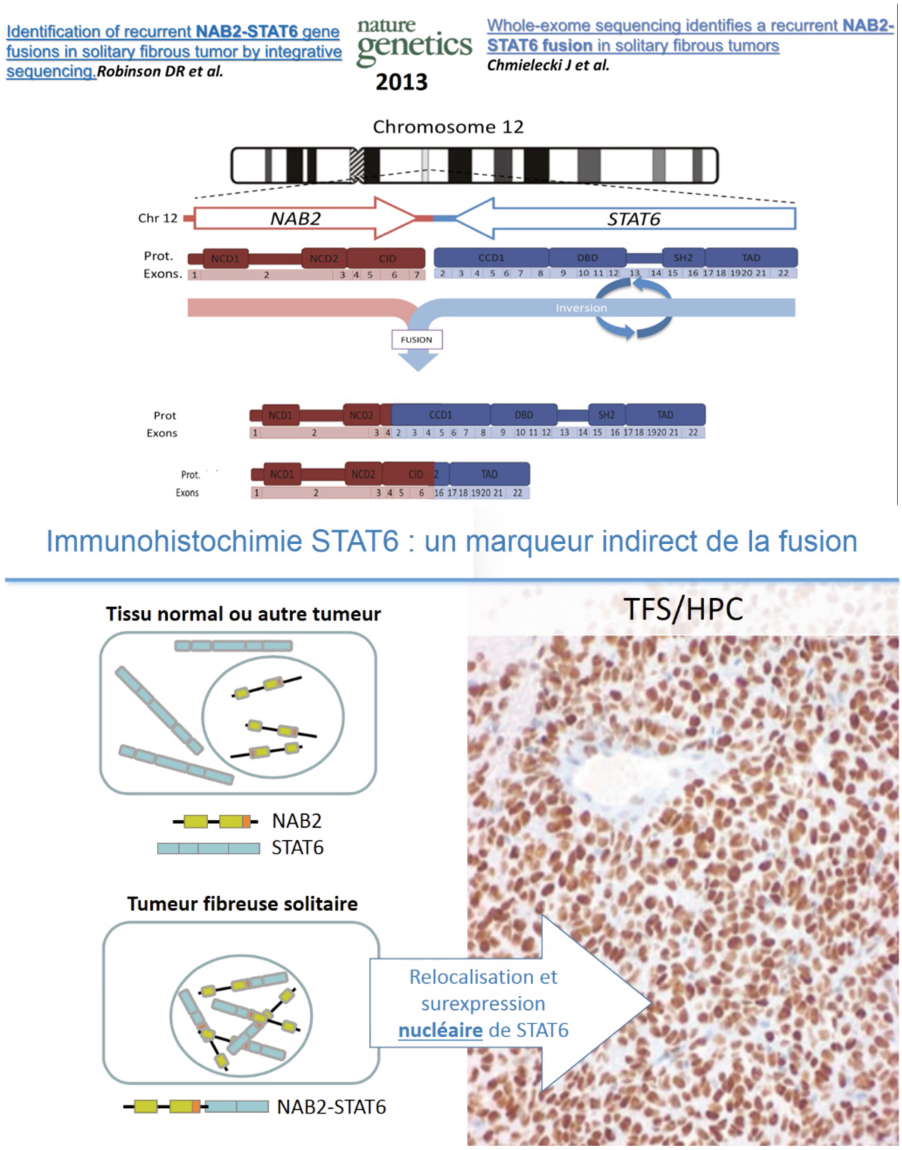


Figure 1 : Immuno-histochimie STAT6 : un marqueur indirect de la fusion
**images de la plateforme SIDES*
(https://sides.uness.fr/elearning/course/index.php?categoryid=6261)

b) Éléments du diagnostic anatomopathologique

Histologiquement, les TFS/HPC sont des tumeurs à densité cellulaire variable où alternent des secteurs paucicellulaires riches en épais faisceaux de collagène hyalinisés et des secteurs hypercellulaires. Il existe une grande variabilité architecturale désignée sous le terme de *« patternless-pattern* ». La vascularisation est particulière : les vaisseaux sont nombreux, ramifiés, en « bois de cerf », arborisés. Les cellules sont rondes à fusiformes. Les noyaux sont ovoïdes à triangulaires, anguleux, finement nucléoles. Les cellules sont associées à un riche réseau réticulinique qui réalise typiquement un encorbellement monocellulaire, bien visible sur une coloration de la réticuline **(Figure 2).**

L'IHC confirme le diagnostic grâce au marquage nucléaire intense par l'anticorps anti-STAT6 avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 100%[7]. Cependant ses performances diagnostiques sont discutées, dépendantes de l'anticorps utilisé (YE361 > SC-20), avec des résultats discordants en termes de sensibilité et spécificité ou de bruit de fond cytoplasmique[7,] L'IHC peut se révéler négative dans <5% des cas, soulevant l'intérêt d'utiliser en seconde intention les anticorps anti-ALDH1, CD34 ou GRIA2. Leur performance diagnostique est individuellement imparfaite mais meilleure si utilisée en association[7]. La recherche du transcrit de fusion NAB2-STAT6 est moins intéressante à visée diagnostique en routine que l'IHC. Sa place n'est pas encore bien définie mais reste elle reste un outil diagnostique intéressant de seconde intention, en cas de doute ou de négativité de l'IHC.[7]

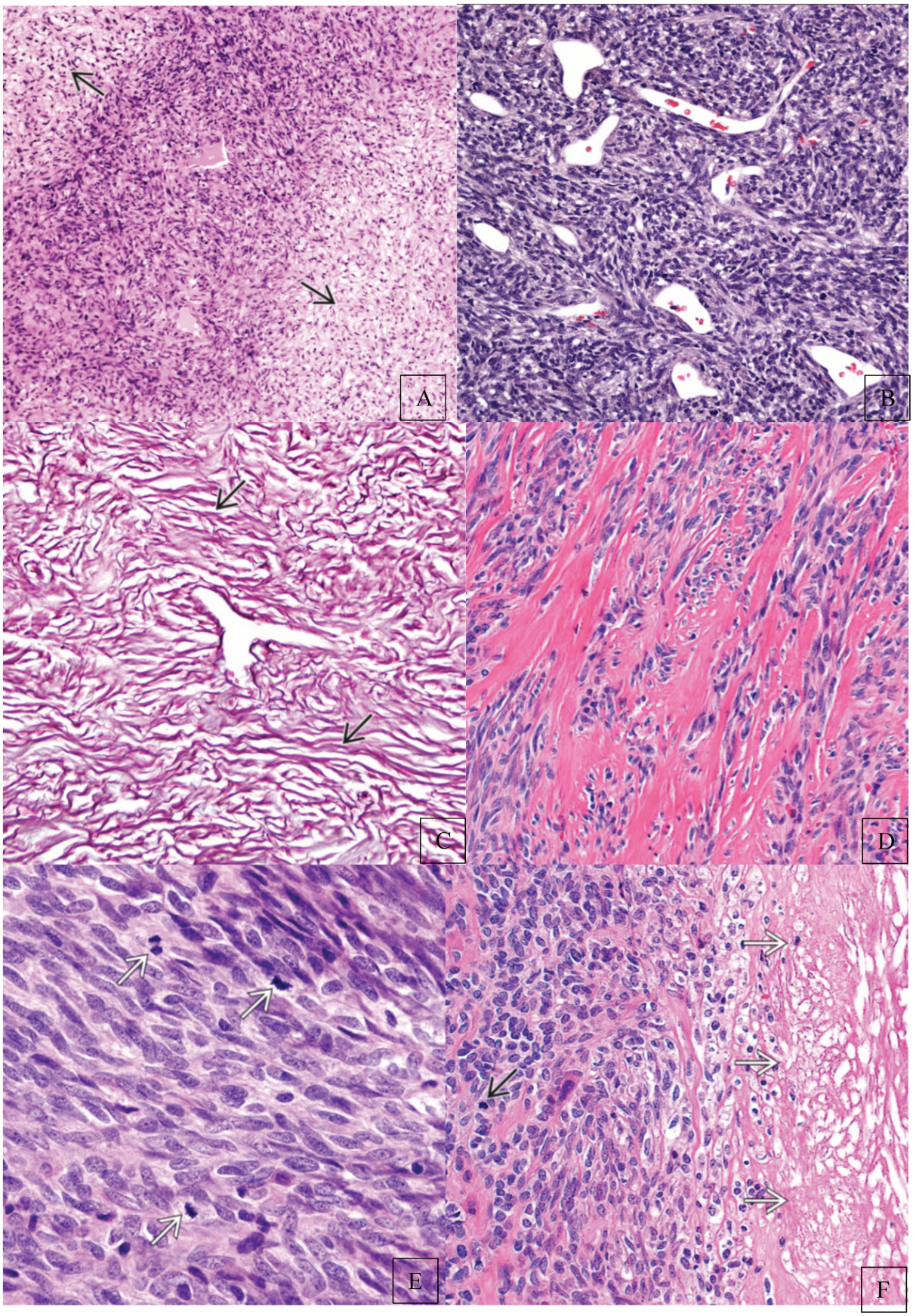


Figure 2 : Caractéristiques histologiques des TFS/Hémangiopéricytomes
A : alternance de territoire hypo et hypercellulaires (HES, x40). B : vaisseaux en bois de cerf (HES, x100)
C : fibres de réticuline (Gordon x100) D : plage de collagène hyalin (HES, x200) E : mitoses (HES, x400). F : nécrose (HES, x200)

c) Spécificité du sous-type méningé : classification OMS et *grading* de Marseille

Les TFS/HPC représentent moins de 1 % de toutes les tumeurs intracrâniennes[29]; environ 50 fois moins fréquentes que les méningiomes. Leur localisation la plus fréquente est supratentorielle (base du crâne, faux du cerveau et para-sagittale), mais elles peuvent être également au niveau de la moelle[4,6], de la fosse postérieure, de la glande pinéale de la région sellaire [9,22,38,63]. Elles surviennent chez les deux sexes avec une discrète prédominance masculine (1.4:1) et à un âge moyen de 45 ans (allant de 18 à 65 ans) avec un pic d'incidence à la quatrième et cinquième décades [24,63] . Elles partagent des manifestations cliniques et des aspects radiologiques avec les méningiomes, ce qui rend difficile le diagnostic pré-opératoire. Les TFS/HPC méningés sont reconnus comme plus agressives que les TFS des tissus mous [12,27,44] avec une fréquence plus élevée des formes cellulaires que des formes fibreuses[2,44] (respectivement 85 et 15%) ainsi qu'un risque de récidive de 40% et de métastase de 5 à 25% [22,44]. Les localisations métastatiques les plus fréquentes sont les poumons, les os, le foie, plus rarement les seins et les orbites[27].

Dans la classification OMS du SNC de 2007 le grade des HPC était établi selon la présence ou l'absence de critères histologiques d'agressivité. Ils étaient distingués des TFS des méninges, considérées comme étant de meilleurs pronostics et non gradées.

En 2013, après reunification des deux entités, le terme d'HPC a été abandonné dans la classification OMS des tissus mous[1], tandis que les neuropathologistes ont conservé le terme HPC au vu des corrélations clinicopathologiques distinctes. Il faudra attendre la classification OMS du SNC de 2016 donnant naissance au terme combiné TFS/HPC pour décrire ces lésions [10]. Il est toutefois admis que ce terme est peu pratique et il est probable qu'il sera raccourci dans la prochaine classification OMS des tumeurs du SNC[16].

Ce regroupement dans une même entité de tumeurs de bas grade (TFS) et de plus haut grade (précédemment désignées comme HPC et HPC anaplasique) constitue une nouvelle approche par rapport aux autres tumeurs du SNC. Celle-ci définit trois grades (**annexe 1**) basé sur la forme histologique et l'activité mitotique (AM). Le grade I est défini par la forme fibreuse, alternant des zones hypo- et hypercellulaires au sein d'un fond collagène abondant, avec une AM <5 pour 10 champs au fort grossissement (HPF). Il correspond aux précédentes TFS, considérées comme indolentes voire bénignes et curables par simple exérèse. Le grade II est défini par une hypercellularité et une AM <5/10HPF, auparavant diagnostiquée comme HPC. Enfin, le grade III est défini par une AM ≥ 5/10HPF, la dépendance à la forme histologique n'étant pas clairement précisée dans la classification. Ces deux derniers grades sont considérés comme localement agressifs, voire plus si grade III, correspondant le plus souvent à l'ancien HPC anaplasique. La nécrose, l'hémorragie

ou les atypies cytonucléaires précédemment utilisées pour définir l'anaplasie ont été abandonnées. Ce *grading* diffère de celui des tumeurs des tissus mous car il est établi uniquement sur deux critères histologiques: la cellularité (forme fibreuse ou cellulaire) et l'activité mitotique, avec un seuil différent de celui utilisé dans les tissus mous[1,12] (respectivement seuil de 4 et de 5 mitoses). De plus, celui-ci présente quelques incertitudes dans sa définition : il ne précise pas comment grader une tumeur de forme fibreuse hautement mitotique, n'explique pas comment classer les tumeurs intermédiaires, présentant des zones hypo- et hypercellulaires, ni ne définit précisément le degré de cellularité requis pour poser le diagnostic de forme cellulaire. Enfin, ces critères n'ont jamais été validés après réunification des deux entités.

Les critères de *grading* de l'OMS montrent ainsi leurs limites. La validité du *grading* a été remise en question par plusieurs études[25,26,27, 29,34,63] bien que défendue par d'autres[38,62].

En 2012, l'équipe de Bouvier et al[3] a proposé un nouveau système de *grading* basé sur une association de critères histologiques donnant naissance au *Marseille Grading Système* (MGS) à partir d'une étude clinicopathologique rétrospective sur 89 patients, réunissant TFS et HPC méningés en une seule et même entité. Ce système définit 4 grades avec un impact sur la survie sans progression (PFS), la récidive locale et la survie globale (OS) indépendant des autres variables étudiées[3]. Par la suite, ce grade a été validé sur plusieurs cohortes indépendantes avec les mêmes résultats[25,26,36].

Les critères sont résumés dans le **tableau 1**: la présence de territoires hypercellulaires, l'AM (≤ ou > 5 pour 10 champ au grossissement 400) et la présence de nécrose tumorale.

Un tableau comparatif du *grading* de l'OMS et de celui de Marseille a été joint en annexe ***(Annexe 1*)**.

Tableau 1 : Grading de Marseille 2012.

	Hypercellularité	Index mitotique*	Nécrose
Grade 1	**Absente**	≤ 5	absente
Grade 2a	Présente	**≤ 5**	absente
Grade 2b	Présente	**>5**	absente
Grade 3	Présente	>5	**présente**

** pour 10 HPF*

Le *grading* de Marseille 2012 présente également des limites dans sa définition : l'hypercellularité n'est pas définie, la valeur de la nécrose pour les tumeurs de bas grade n'est pas étudiée, le seuil de mitoses est différent de celui des autres classifications (OMS du SNC et tissus mous) et n'est pas défini sur une surface oculaire. Ces difficultés limitent la comparabilité entre les études et son utilisation en pratique. Celui-ci sera repris et mis à jour fin 2018 par la même équipe[25].

d) Les facteurs pronostiques et d'agressivité

Quelle que soit la localisation, le pronostic des TFS/HPC demeure difficile à établir. Il est désormais admis qu'il n'y a pas de corrélation stricte entre la morphologie et l'évolution. La plupart des TFS se comportent de façon bénigne mais certaines récidivent et un suivi à long terme est obligatoire, quelle que soit la localisation. L'évaluation pronostique diffère entre SNC[10], tissus-mous[1] et poumon[11]. La localisation méningée est globalement de plus mauvais pronostic que la localisation extra-méningée [12,27,44] notamment car la résection incomplète est plus fréquente[44] du fait de l'infiltration du parenchyme cérébral, du tissu osseux et du manque d'accessibilité. Une stratification du risque de récidive est essentielle.

La qualité de l'exérèse chirurgicale est un facteur pronostique déterminant de récidive locale et de survie à long terme au sein du SNC[29,36]. La majorité des récidives locales survient dans les 2 ans, mais des récidives très tardives sont documentées dans la littérature, jusqu'à 23 ans après la chirurgie initiale, indépendamment de la qualité d'exérèse et du traitement par radiothérapie [29] . Cela souligne la nécessité d'avoir un système pronostique performant dès l'exérèse initiale ainsi qu'un suivi prolongé.

Actuellement, au sein du SNC la référence est le *grading* OMS, bien qu'il soit discuté[63].

Selon Bouvier et al.[3], les critères histologiques à valeur pronostique pour la survie sans progression et la survie globale sont l'index mitotique (IM), la cellularité et la nécrose. L'IM est considéré comme la variable la plus importante pour prédire le risque de récidive, de métastase et la survie[45] alors que la valeur pronostique de la nécrose et la cellularité sont discutées dans plusieurs études[42,45,46].

Toutefois, l'IM reste souvent biaisé par sa définition floue (taille des champs non définie, nombre de mitoses différent selon la localisation) et sa variabilité inter-observateurs.

L'index de prolifération évalué par le marqueur Ki67 n'a montré une valeur prédictive qu'en analyse univariée et uniquement pour la survie sans progression[3].

De plus quel que soit le *grading* utilisé, la résection souvent fragmentaire de ces tumeurs du SNC peut entraver l'évaluation adéquate de l'activité mitotique et de la nécrose, donc l'évaluation du degré de malignité.

Pour mémoire, le grade de « la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer » (FNCLCC) n'est pas applicable aux tumeurs conjonctives de malignité intermédiaire, au risque métastatique faible[12]. Ce grade n'a été conçu et validé initialement que pour les sarcomes des tissus mous, donc non transposable au SNC. De plus, il prédit la survenue de métastase mais pas la récidive locale, facteur pronostique déterminant pour les tumeurs du SNC.

Ainsi, **les facteurs pronostiques actuels des TFS/HPC du SNC sont : des critères histologiques proposés par le grading de la 4ème édition de la classification OMS du SNC[10,62]** et **la qualité d'exérèse chirurgicale[63].** Ces facteurs restent cependant insuffisants pour prédire le risque évolutif.

e) Un manque de marqueurs pronostiques : intérêt des marqueurs moléculaires ?

En raison des limites du *grading* de l'OMS à prédire l'évolutivité des TFS/HPC, des équipes ont étudié l'intérêt pronostique de marqueurs moléculaires en particulier la mutation du promoteur du gène de la transcriptase inverse de la télomérase (*telomerase reverse transcriptase, TERT*), l'expression de p53 et APAF1 et les variants de fusion NAB2-STAT6.

- *TERT*, p53 et APAF1

Les anomalies de maintien des télomères constituent un mécanisme candidat pour déterminer le pronostic des TFS. Une mutation de promoteur du gène *TERT* induit une augmentation de l'expression de ce gène menant à une activité permanente de la télomérase et à l'immortalisation des cellules tumorales. Bien qu'associé à un pronostic sombre dans plusieurs types de carcinomes[48], mélanomes[49] et gliomes[50], sa valeur dans les TFS est discutée. Elle est présente avec une fréquence de 20 à 30% des TFS des tissus mou et 10% des TFS/HPC méningés[51]. L'inactivation de l'APAF1 accélère la survie cellulaire en inhibant l'apoptose et en favorisant la prolifération et la migration des cellules[13].

En 2018 Demicco and al.[51] ont montré qu'une mutation du promoteur de *TERT* au sein des TFS des tissus mous était associée à un plus haut risque métastatique, pouvant aider à la stratification des patients avec des tumeurs à risque intermédiaire.

En 2019, Park et al.[13] ont montré que la mutation du promoteur de *TERT* était fortement associée à des TFS malignes dans les tissus mous. Sa valeur pronostique n'a pas été retrouvée dans les TFS/HPC méningés dans l'étude de Vogels et al.[34] en 2019. Les résultats étaient même inverses, avec une tendance (non significative) des TFS/HPC mutés sur le promoteur de *TERT* à évoluer plus favorablement.

Park et al.[13] ont montré également que la surexpression immunohistochimique de p53 et la perte d'expression de APAF1 étaient également associées à des TFS malignes par altération de la fonction apoptotique. L'inactivation de l'APAF1 accélère la survie cellulaire en inhibant l'apoptose et en

favorisant la prolifération et la migration des cellules[13]. Toutefois, la valeur pronostique de TP53 reste discutée[52,58].

Aucune étude n'a validé la valeur pronostique de la mutation de *TERT* et de l'expression de *p53 et APAF1* sur une large cohorte des TFS/HPC méningés.

- Gènes de fusion NAB2-STAT6

Un gène de fusion peut être le résultat d'une translocation, d'une inversion ou de délétion chromosomiques et son identification peut offrir des applications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.[59]

Le gène de fusion NAB2-STAT6 résulte d'une microinversion paracentrique sur le bras long du chromosome 12 en 12q13. La position des gènes NAB2 et STAT6 est extrêmement proche, de telle sorte que leurs séquences génétiques respectives présentent un chevauchement de 58 paires de bases sur leur extrémité 3'[57]. Cela explique les limites de la sensibilité de la *Fluorescence in situ hybridation* (FISH) : en raison de sa résolution, cet examen ne permet pas de visualiser une fission des signaux de fluorescence en raison de la proximité intrinsèque de ces deux gènes. C'est grâce à des techniques de séquençage de l'exome entier que cette fusion a été mise en évidence par deux équipe au même moment, en 2013[32,33]. A ce jour, plus de 40 différents gènes de fusion de NAB2-STAT6 ont été rapportés. De ce fait, sa détection peut être mise à défaut dans le cas de l'utilisation d'une technique ciblée comme la *reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)*. Des techniques non ciblées telles que le séquençage de l'ARN ou du génome entier sont nécessaires pour augmenter la sensibilité, peu disponibles en routine.

Les variants NAB2ex6-STAT6ex16/17 et NAB2ex4-STAT6ex2/3 sont les plus fréquents, représentant à eux seuls 80% des cas. La valeur pronostique du type de variant, tronquant ou non le domaine inhibiteur de NAB2 est discutée. **Au sein des tissus mous**, en 2014, Barthelmess et al.[13] ont montré que le variant NAB2ex6- STAT6ex16/17 était significativement associé à une activité mitotique et un potentiel de récidive plus élevé. Cependant, Tai et al.[60] n'ont pas retrouvé d'association entre variant de fusion la survie sans récidive. Au niveau thoracique, le variant de fusion NAB2ex4-STAT6ex2/4 était le plus souvent associé à des TFS « classiques » alors que le variant de fusion NABS2ex6-STAT6ex16/18 était associé au phénotype plus agressif[14,58] cependant le type de variant n'avait pas d'association avec la durée de vie sans récidive[62].

Certaines études ont inclus les TFS/HPC du SNC dans leur cohorte, mais en raison du petit nombre et de l'absence de données de suivi à long terme, la valeur pronostique de ces marqueurs pour les

TMS/HPC du SNC n'est toujours pas claire. **Au niveau du SNC,** en 2016, Fritchie et al.[61] ont étudié 3 variants de fusion commun par RT-PCR, (NAB2ex4-STAT6ex3, NAB2ex6-STAT6ex17, NAB2ex6-STAT6ex18) et retrouvaient que la fusion NAB2ex4-STAT6ex3 était corrélée avec la morphologie « classique » de TFS , à un âge plus avancé ainsi qu'une tendance à un index mitotique plus faible; il y avait également une tendance à la récidive/métastase si le variant NAB2ex4-STAT6ex3 était absent, sans résultat statistiquement significatif.

En 2019, l'étude de Vogels R et al[34], une des plus grande cohorte de TFS/HPC du du SNC montrait que le type de fusion NAB2-STAT6 n'avait pas de valeur pronostique significative. Cependant les tumeurs avec fusion NAB2ex6-STAT6ex16/17 montraient également une tendance à un comportement plus malin (grade II/II de l'OMS, potentiel métastatique, survie globale) que les tumeurs avec la fusion des NAB2ex4-NAB2exon2.

Ainsi, au niveau méningé, l'association entre les gènes de fusion et le potentiel de malignité n'est toujours pas claire. Aucune étude n'a validé la valeur pronostique des types de transcrits de fusion *NAB2-STAT6* sur une large cohorte de TFS/HPC méningés.

- Les variations quantitatives du génome : variations du nombre de copies (*copy number variations* : CNV)

La CNV[21] désigne en génétique une modification du nombre de copies d'un même gène ou d'un segment chromosomique (gain ou perte) pouvant être physiologique (polymorphisme) ou pathologique (aberration du nombre de copies : CNA). Le degré de complexité des anomalies quantitatives du génome peut être corrélé à l'agressivité ou à l'évolution péjorative des tumeurs. Dans une autre tumeur méningée, le méningiome, il a été montré que le profil cytogénétique des cellules tumorales est associé à l'évolution clinique des patients[19,22,41]. Les méningiomes sont des tumeurs le plus souvent bénignes. Il existe cependant des formes agressives et le potentiel de malignité reste un processus encore mal connu. Le nombre des anomalies chromosomiques augmente avec le grade. Plus le grade est élevé, plus le caryotype tend à être complexe. Certaines anomalies ont une valeur pronostique, notamment les pertes 1p, 6q, 9p, 10, 14q et 18q mais également les gains de 1p, 9q, 12q, 15q, 17q, 20q[19]. La plus fréquente des anomalies chromosomiques dans les méningiomes est la perte du chromosome 22.

En 2014, Domingues et al[22] ont montré qu'une perte du chromosome 14, 18 ou un gain du chromosome 7 étaient des marqueurs d'agressivité tumorale indépendant alors qu'une délétion 22q était de meilleur pronostic que les autres CNV. De plus le nombre d'anomalies chromosomiques

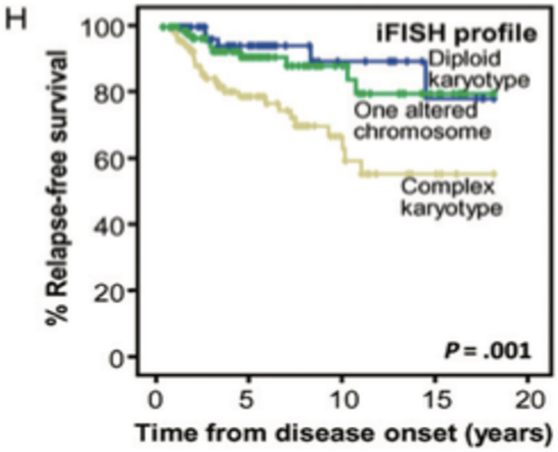
était associé à une augmentation du risque de récidive: un caryotype complexe était de moins bon pronostic qu'un caryotype diploïde ou avec une CNV isolée. Les auteurs proposaient un score associant l'âge, le grade de l'OMS, le profil cytogénétique, la taille de la tumeur et la localisation afin de stratifier ce risque, notamment pour les méningiomes de grade I (**tableau 2, figure 3**). Ce score est une avancée vers l'intégration des CNV dans la prise en charge des méningiomes, permettant de prédire le risque de récidive mais il n'est pas encore utilisé en routine.

Tableau 2 : Critères du score pronostique des méningiomes

Score	Age (years)	WHO grade	Cytogenetic Profile	Tumor Size (mm)	Tumor Localization
0	≥55	I	Diploid karyotype	<30	Other
1	<55	II	Monosomy 22/del(22q)	30–50	Cranial base (anterior)
2		III	One altered chromosome (other than Chr22)	>50	Intraventricular
3			Complex karyotype		

Extrait de Domingues et al., dans « Proposal for a New Risk Stratification Classification for Meningioma Based on Patient Age, WHO Tumor Grade, Size, Localization, and Karyotype ». Neuro-Oncology 16, nº 5 (mai 2014): 735-47. https://doi.org/10.1093/neuonc/not325.

Figure 3: Durée de vie sans récidive en fonction du caryotype



Diploid karyotype	70	33	15	7
One altered chromosome	94	45	22	10
Complex karyotype	97	46	17	5

Extrait de Domingues et al., dans « Proposal for a New Risk Stratification Classification for Meningioma Based on Patient Age, WHO Tumor Grade, Size, Localization, and Karyotype ». Neuro-Oncology 16, nº 5 (mai 2014): 735-47. https://doi.org/10.1093/neuonc/not325.

Contrairement aux méningiomes, les TFS/HPC ont peu fait l'objet d'études de CNV. La plupart des études ont été faites sur des TFS périphériques et avaient pour objectif la recherche d'une anomalie commune (**annexes 3 et 4**). Les premiers cas ont été étudiés par cytogénétique conventionnelle

(caryotype tumoral) par Mandahl et al.[18] en 1993 et Mertens et al.[4] 1996 puis par Debiec-Rychter et al.[39] en 2001; Horton et al.[65] en 2007, Torabi et al[18], en 2008. La CGH conventionnelle a été utilisée dans 6 études (Miettinen et al.[66], 1997; Krismann et al.[67], 2000; Martin et al., 2002 [47]; Mosquera et Fletcher[68], 2009; Ciappetta et al.[69], 2010). Enfin des cas ont été analysés par CGH-array (Ness et al.[70],2005).

En 1999, Fletcher et al.[15] ont recherché une corrélation entre les caractéristiques clinico-pathologiques et le caryotype dans les sarcomes à cellules fusiformes. Ils ont notamment étudié le caryotype de 9 TFS des tissus mous et n'ont observé aucune corrélation entre le caryotype et le type histologique, la localisation anatomique et l'évolution clinique. Le profil était variable, sans anomalie récurrente, simple ou complexe. La tumeur avec le caryotype le plus complexe n'avait pas récidivé après 6 ans de suivi.

En 2013, Bertucci et al.[13], ont utilisé la CGH-array pour établir le profil de 47 échantillons de TFS, méningés dans plus de 75 % des cas. Les gains en 3q, 8p et 11q étaient les CNV les plus fréquentes mais ces mêmes régions étaient perdues dans certains cas. Le gain du chromosome 8 était déjà l'anomalie la plus fréquemment rapportée dans la littérature mais avec une fréquence restant faible (17%) et sans potentiel oncogène. Les pertes chromosomiques étaient plus rares, la plus fréquente étant la délétion 13q, déjà décrite et avec une fréquence <10%. Il n'y avait pas de différence entre les TFS extra-crâniennes et les TFS/HPC méningés, entre les tumeurs à IM élevé ou non et entre les formes fibreuses ou cellulaires. Cette étude suggérait également que les TFS/HPC étaient des tumeurs à profil génomique simple et sans instabilité génomique chromosomique. Toutefois, aucune corrélation avec le grade de l'OMS ou l'évolution clinique n'avait été recherchée dans cette étude.

En 2015, Dagrada et al[17] ont étudié le profil chromosomique de 29 TFS des tissus mous par CGH-array. Leur étude rapportait un profil simple des TFS « classiques » et un profil « complexe » et instable des TFS dédifférenciées. Ils rapportaient également les délétions 13q et 17q comme pouvant être un facteur prédictif de dédifférenciation au sein des TFS « classiques ».

Ainsi, à notre connaissance, le profil génomique chromosomique de ces tumeurs méningées rares reste peu étudié dans la littérature. Notamment nous manquons de données pronostiques, même en réunifiant les deux entités méningées et extra-méningées. Cela contraste avec les études génomiques sur les méningiomes qui se sont révélées informatives.

f) La prise en charge en 2020

Du fait de la rareté de ce type de tumeurs, il est difficile de mener des essais thérapeutiques de grande envergure et la prise en charge optimale des TFS/HPC demeure encore mal codifiée[63].

La chirurgie est le traitement de référence [36,38,63]. Cependant, au niveau du SNC l'exérèse complète est souvent difficile, variant de 50 à 84% des cas selon les séries[30,38]. Celle-ci est par ailleurs mal définie[30], l'indicateur le plus objectif étant le grade de Simpson (GTR : *gross total resection* ou STR : sub-total resection)[30], habituellement appliqué aux méningiomes et opérateur dépendant. La qualité d'exérèse constitue néanmoins un facteur pronostique déterminant de récidive locale et de survie sans récidive[30,36] bien que son impact sur la survie globale soit discuté[2].

La radiothérapie adjuvante est le plus souvent réalisée en cas de résection incomplète, de grade histopronostique II ou III ou de récidive[1,10,36,62]. Certaines équipes préconisent sa réalisation indépendamment de la qualité de l'exérèse en raison du risque élevé de récidive[30,34]. La plupart des équipes [31,34,36,38] ont montré un bénéfice de la radiothérapie sur la survies sans récidive des TFS/HPC (bien que discuté en cas de profil « TFS »[36]) mais les résultats divergent sur le bénéfice apporté par la en termes de survie globale ou de réduction du potentiel métastatique[36,37].

Schiariti et al., Kumar et al. et Melone et al. ont observé respectivement une augmentation de la survie sans récidive passant de 154 à 254 mois, de 37 à 68 mois et de 64 à 108 mois avec la radiothérapie adjuvante.

Quelle que soit la prise en charge initiale, le risque de récidive et de métastase restent élevé, justifiant un suivi clinique et radiologique régulier et particulièrement prolongé[38,63]. De plus, une détection précoce d'une récidive rend le patient éligible à une radiochirurgie, possible uniquement sur un petit volume tumoral.[38]

La place de la radiothérapie conventionnelle, de la radiothérapie, de la chimiothérapie ou des traitements ciblés doivent être définis par des essais cliniques randomisés prospectifs. Les TFS/HPC n'ont généralement pas montré de réponse satisfaisante à la chimiothérapie.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Sélection des cas

Notre étude rétrospective a inclus tous les cas de TFS ou de HPC du SNC entre 1997 et 2019 par interrogation de la base informatique du Laboratoire Central d'Anatomopathologie du CHU de Nice (Pr Michiels) à l'aide du logiciel « Apix ». Des cas nous ont également été communiqués par le CHU de Clermont-Ferrand et de Grenoble. Les cas externes avaient été communiqués par courrier avec le compte rendu anatomopathologique, un ou deux blocs de paraffine, les lames colorées à l'hématoxyline-éosine-safran (HES), et les résultats des marquages Ki76 et STAT6 s'ils étaient disponibles.

Notre cohorte finale était composée de 58 tumeurs issues de 30 patients dont 12 du CHU de Nice, 14 du CHU de Grenoble et 4 du CHU de Clermont-Ferrand.

Pour chaque patient nous avons collecté des données cliniques : le sexe, la date de naissance, l'âge au moment du diagnostic (initial ou récidive), la localisation de la tumeur. La date des premiers symptômes, le traitement réalisé, la date de récidive ou métastase et la date des dernières nouvelles ont été recueillis dans les dossiers médicaux informatiques pour tous les patients du CHU de Nice à l'aide du logiciel « Clinicom ». Ces données n'ont pas été recueillies pour les patients des CHU de Grenoble et Clermont-Ferrand.

II. Étude histologique

L'étude a été réalisée à partir de prélèvements fixés en formol (4%) et inclus en paraffine. L'examen microscopique a été réalisé sur des coupes histologiques de 2 µm d'épaisseur colorées par l'hématoxyline-éosine-safran (HES). Les lames des cas ont été relues par deux anatomopathologistes (Pr Burel-Vandenbos Fanny, Lanteri Elisabeth) afin de recueillir, pour chaque tumeur, l'existence ou l'absence des critères suivants : hypercellularité, larges zones de fibrose collagènique (≥ 50 % du volume tumoral) , compte de mitoses pour dix champs au fort grossissement (×400) dans la zone la plus riche en figures mitotiques puis rapporté en deux catégories (< ou égale à 5 ou > à 5), présence de nécrose tumorale. Nous avons rapporté le grade selon la classification de Marseille 2012[3]. Un ou deux blocs représentatifs de la tumeur ont été sélectionnés pour chaque cas.

III. Étude immuno-histochimique : STAT6/Ki67

a) Protocole

L'étape de pré-traitement a été réalisée avec l'automate Dako « PT link » (Dako, Carpinteria, CA, USA). Après déparaffinage des coupes de 2 µm d'épaisseur sur lames, le démasquage antigénique a été réalisé à pH 6 à 97°C pendant 20 minutes avec le tampon citraté « FLEX TRS Low pH » (EnVision™).

Les étapes suivantes ont été effectuées sur l'automate Dako « Autostainer link 48 ». Le blocage de la péroxydase endogène était effectué par la solution « FLEX Peroxidase-Blocking Reagent » (EnVision™). L'incubation avec l'anticorps primaire était de 20 minutes. Le kit Dako EnVision™ FLEX/HRP a été utilisé pour la révélation avec le diaminobenzidine comme chromogène.

b) Anticorps et interprétation

Une analyse immuno-histochimie par l'anticorps anti-STAT6 (Monoclonal lapin Bio SB, 1/100, High pH, Révélation FLEX) a été réalisée afin de confirmer le diagnostic et un marquage anti-Ki67 (clone Mib1 Dako, pré dilué, pH6, Révélation FLEX) a été systématiquement réalisé. L'expression de STAT6 a été évaluée qualitativement et considérée comme positive en cas d'expression nucléaire ou négative en cas d'expression cytoplasmique ou d'absence de marquage. Le marquage obtenu est classiquement intense et diffus, parfois de topographie hétérogène probablement secondaire à un défaut de fixation ou en lien avec l'état de viabilité du tissu (réactivité uniquement dans les zones périvasculaires, absence de marquage dans des zones de noyaux pycnotiques). Dans notre série, le marquage était variable, d'intensité faible à forte, homogène ou hétérogène, parfois zonale. Ce caractère hétérogène était possiblement lié à l'ancienneté de certains blocs. L'expression de STAT6 était négative dans un seul cas, à deux reprises. Le diagnostic d'HPC a été établi en raison de la présence du gène de fusion *NAB2-STAT6* par biologie moléculaire. Enfin, le seul cas totalement négatif de notre série était un cas du CHU de Grenoble, exclu de notre cohorte.

Le pourcentage de noyaux positifs pour Ki67 a été évalué dans les zones présentant le plus de cellules marquées afin de déterminer l'index de prolifération et classé en trois catégories : < 5 % ; entre 5% et 10 %; ≥10 %. Cette analyse a été réalisée grâce au logiciel en ligne ImmunoRatio (http://jvsmicroscope.uta.fi)

IV. Analyse par Hybridation génomique comparative et recherche de polymorphisme nucléotidique sur microréseaux d'ADN (CGH et SNP-array: *Comparative Genomic Hybridization et Single-Nucleotide Polymorphism on array*)

L'ADN génomique a été extrait des tissus fixés en formol (FFPE) de l'échantillon tumoral à l'aide du kit Maxwell 16 FFPE Plus LEV DNA Purification (PROMEGA) par l'automate Maxwell 16. Les CNA ont été évaluées à l'aide de la technique Affymetrix OncoScan CNV FFPE Assay (Affymetrix, Santa Clara, Californie) avec un apport de 80 ng d'ADN génomique. Les procédures expérimentales ont été effectuées conformément aux recommandations du fabricant (Affymetrix). Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Chromosome Analysis Suite (ChAS 3.3) (ThermoFisher Scientific, Waltham, Massachusetts [53]). Les annotations sont basées sur la référence humaine hg19 (GRCh37).

V. Analyses statistiques

L'analyse statistique descriptive (population, anomalies chromosomiques) comportait l'évaluation des fréquences absolues et relatives pour les variables catégorielles, l'évaluation des moyennes et écarts-types, médianes et interquartiles pour les variables quantitatives. L'évolution du nombre d'anomalies en fonction du statut de la tumeur (primitive, récidive, métastase) a été représentée graphiquement à l'aide d'histogrammes. L'association entre le nombre d'anomalies et les différents facteurs d'agressivité histologiques ont été étudiés au sein de toutes les tumeurs, puis uniquement des primitives et des récidives/métastases. L'analyse pour les tumeurs primitives, soit une seule tumeur par patient, a été réalisée à l'aide d'une régression linéaire. Seuls des modèles univariés ont été réalisés. Enfin, une comparaison des tumeurs ayant récidivé et celles qui n'ont pas récidivé a été effectuée à l'aide d'un test Exact de Fischer pour les paramètres qualitatifs et un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les paramètres quantitatifs. Toutes ces analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide 7.1 (Copyright (c) 2017 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RÉSULTATS

I. Analyse des résultats cliniques, histologiques et génomiques

a) Description clinique

Notre série initiale se composait de 58 tumeurs issues de 30 patients dont 17 hommes et 13 femmes. Pour les 12 patients opérés de leur tumeur initiale au CHU de Nice avec analyse de la tumeur primitive, la durée de suivi après la première exérèse a varié de 2 mois à 22 ans avec un suivi moyen de 7,5 ans. Douze cas ont été exclus en raison d'une quantité de matériel tumoral insuffisante ou échec de l'analyse génomique (patients 7, 16, 22, 23, 24). Notre cohorte finale se composait donc de 46 tumeurs dont 22 tumeurs primitives, 22 récidives et 2 métastases issues de 25 patients. Onze patients sur vingt-cinq présentaient au moins une récidive ou métastase. Pour deux d'entre eux nous ne disposions pas de la tumeur primitive et pour l'un d'entre eux l'analyse génomique de la primitive a échoué. Le nombre de récidives par patient allait d'une (6 cas), à deux (2 cas), quatre (2 cas), ou cinq récidives (un cas). Un patient présentait deux métastases.

Pour les 12 patients opérés de leur tumeur initiale au CHU de Nice avec analyse de la tumeur primitive, la durée de suivi après la première exérèse a varié de 2 mois à 22 ans avec un suivi moyen de 7,5 ans. En moyenne, l'âge d'apparition de la tumeur primitive était de 51 ans et l'âge à la récidive était 58 ans.

La localisation tumorale était le plus souvent cérébrale supra-tentorielle (37/46), plus rarement dans la fosse postérieure (2/46), spinale (7/46) (**tableau S1)**

b) Résultats histologiques

Toutes les tumeurs analysées correspondaient morphologiquement à des TFS/HPC.

Deux tumeurs de notre cohorte finale, respectivement de grades 1 et 2A selon le *grading* de Marseille, contenaient une grande quantité de collagène en plage et des territoires peu cellulaires dépourvus de nécrose. Les autres tumeurs étaient hypercellulaires avec peu ou pas de collagène, leurs cellules présentaient des atypies le plus souvent modérées. Quatre tumeurs renfermaient des territoires de nécrose tumorale (**tableaux S2 et S3)**.

41/46 tumeurs (90%) étaient de grade 2A ou 2B selon le *grading* de Marseille . L'index mitotique allait de 1 à 50 mitoses pour 10 champs au fort grossissement.

La majorité des tumeurs primitives était de grade 2A (13/22), avait une cellularité élevée (17/22), un index mitotique ≤5 (14/22) et un KI67 < 5% (11/22). Seules 2 tumeurs primitives présentaient de la nécrose.

La majorité des récidives/métastases était de grade 2B (15/24), avait une cellularité élevée (24/24), pas de nécrose (22/24) et un Ki67 >10% (15/24).

c) Résultats génomiques : anomalies chromosomiques quantitatives

Nous avons étudié les anomalies chromosomiques quantitatives de l'ensemble de nos tumeurs (**tableau S4).**

Les gains et les pertes par leurs fréquences au sein de toutes les tumeurs sont visibles sur la **figure 4**.

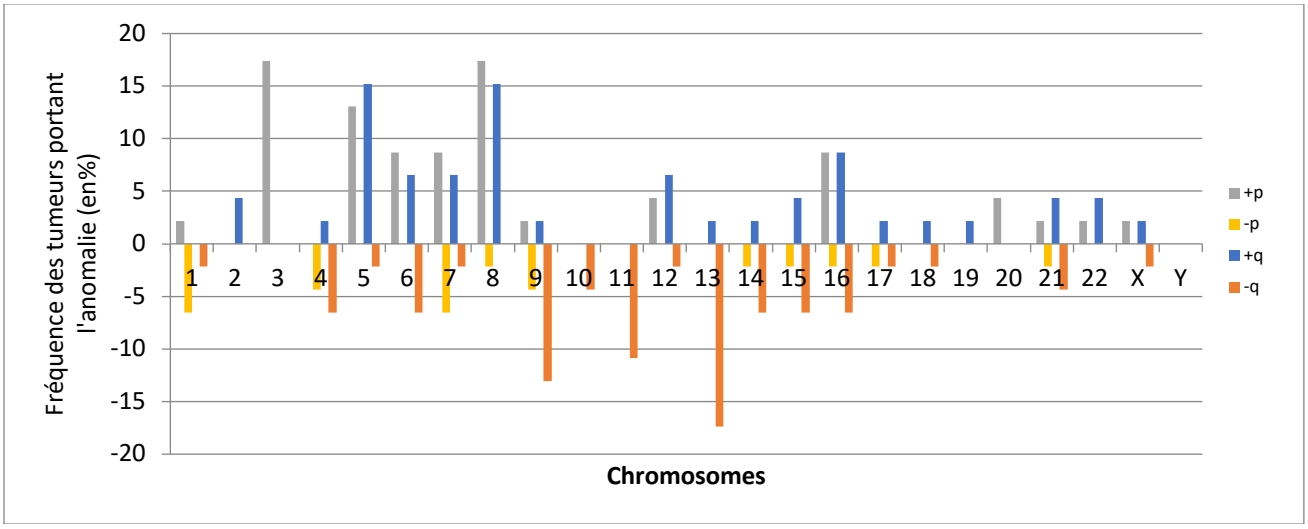


Figure 4 : Fréquence des anomalies par chromosome au sein de toutes les tumeurs
(p : bras court du chromosome q : bras long du chromosome)

Au sein de notre cohorte 16/46 tumeurs (34,8%) n'avaient pas d'anomalie chromosomique quantitative. Le nombre moyen d'anomalies était de 2,43 (1 à 11). Le profil chromosomique de ces tumeurs était le plus souvent « simple ».

Certains chromosomes présentaient soit des gains, soit des pertes selon les cas. Pour d'autres chromosomes l'anomalie observée était toujours du même type : alors que les chromosomes 2, 3, 19, 20 et 22 ne faisaient l'objet que de gains (respectivement les régions, 2q, 3p, 19q, 20p et 22q), d'autres, comme les chromosomes 10 et 11, n'étaient atteints que par des pertes (pertes 10q et 11q). La fréquence des anomalies par chromosome était faible (<25%). Les anomalies les plus fréquentes (>15%) toutes tumeurs confondues étaient :**+3p,+8,-13q.**

II. Anomalies chromosomiques : marqueur d'agressivité tumorale ?

Afin de déterminer si les anomalies chromosomiques quantitatives pouvaient être des marqueurs d'agressivité tumorale, nous avons recherché si elles étaient corrélées aux facteurs histologiques d'agressivité (grade, index mitotique, index de prolifération) et au statut évolutif des tumeurs (tumeurs primitives versus récidives/métastases).

Le nombre global d'anomalies chromosomiques par tumeur n'était pas significativement associé (p >0,05) aux marqueurs histologiques d'agressivité (grade, index mitotique, index de prolifération Ki67), que ce soit toutes tumeurs confondues, dans les tumeurs primitives ou dans les récidives/métastases (**tableaux S7 à S9**)

Afin de déterminer si les anomalies chromosomiques quantitatives étaient corrélées au statut évolutif des tumeurs nous avons comparé le nombre d'anomalies par tumeur entre les tumeurs primitives et les récidives/métastases. Concernant les marqueurs histologiques d'agressivité (grade, index mitotique, index de prolifération), les récidives/métastases ne différaient des tumeurs primitives que par un index mitotique plus élevé (> 5) (OR de 3,5 ; IC 95% [1,14 – 10,74], en analyse univariée (**tableau S5** en annexe).
11/22 (50%) des tumeurs primitives ne comportait pas d'anomalie chromosomique quantitative détectable dans la limite de la méthode utilisée. Lorsque des anomalies étaient présentes, on observait de une à 11 anomalies par tumeur avec une moyenne de 2,3, les gains étant les anomalies les plus fréquentes (10/11 soit 91%). De plus, 6/11 (55%) présentaient uniquement des gains, 1/11 (9%) uniquement des pertes et 4/11 (35%) un profil mixte associant gains et pertes. (**tableau S4**)
19/24 (79%,) des récidives/métastases avaient au moins une anomalie. Parmi celles avec anomalies on en dénombrait de 1 à 7 avec une moyenne de 2,54 et les pertes étaient les anomalies les plus fréquentes (14/19 soit 74%). Par ailleurs 5/19 (26%) présentaient uniquement des gains, 9/19 (47%) uniquement des pertes et 5/19 (27%) un profil mixte (t**ableau S4)**.
En analyse univariée il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les tumeurs primitives et les récidives/métastases pour le nombre global d'anomalies et la proportion de gains ou de pertes chromosomiques (p>0,05) (**tableau S5)**.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux chromosomes concernés par les altérations, à la nature des anomalies (gain ou perte) sur ces chromosomes, et leur fréquence.

Les profils des gains et des pertes par chromosome et leurs fréquences au sein des tumeurs primitives et récidives/métastases sont détaillés sur les **figures 5.**

Dans le groupe des **tumeurs primitives (figure 5A)**, nous n'avons détecté aucune anomalie pour les chromosomes 10, 19 et Y. Aucun gain n'a été observé pour les chromosomes 10, 11, 13, 19 et Y. Le gain le plus fréquent était +3p (5/22). Aucune perte n'a été observée pour les 14 chromosomes suivants : 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 16, 19, 20, 22, X et Y. La perte la plus fréquente était le -13q (3/22).

Ainsi, **les anomalies les plus fréquentes parmi les tumeurs primitives** étaient **+3p (23%) et -13q (14%).**

Dans le groupe des récidives et métastases **(figure 3B)**, **aucune anomalie** n'a été détectée pour les chromosomes **2, 18, 20, 22, 23 et Y. Aucun gain** n'a été observé pour 13 chromosomes **: 1, 2, 4, 10, 11, 14, 15, 17, 18, 20, 22, X et Y**. Le gain le plus fréquent était **+8** (6/24). **Aucune perte** n'a été observée pour 8 chromosomes : **2, 3, 12, 18, 19, 20, 22 et Y**. La perte la plus fréquente était **-13q** (5/24).

Ainsi, **les anomalies les plus fréquentes parmi le groupe des récidives/métastases** étaient **-13q (21%) et +8 (25%).**

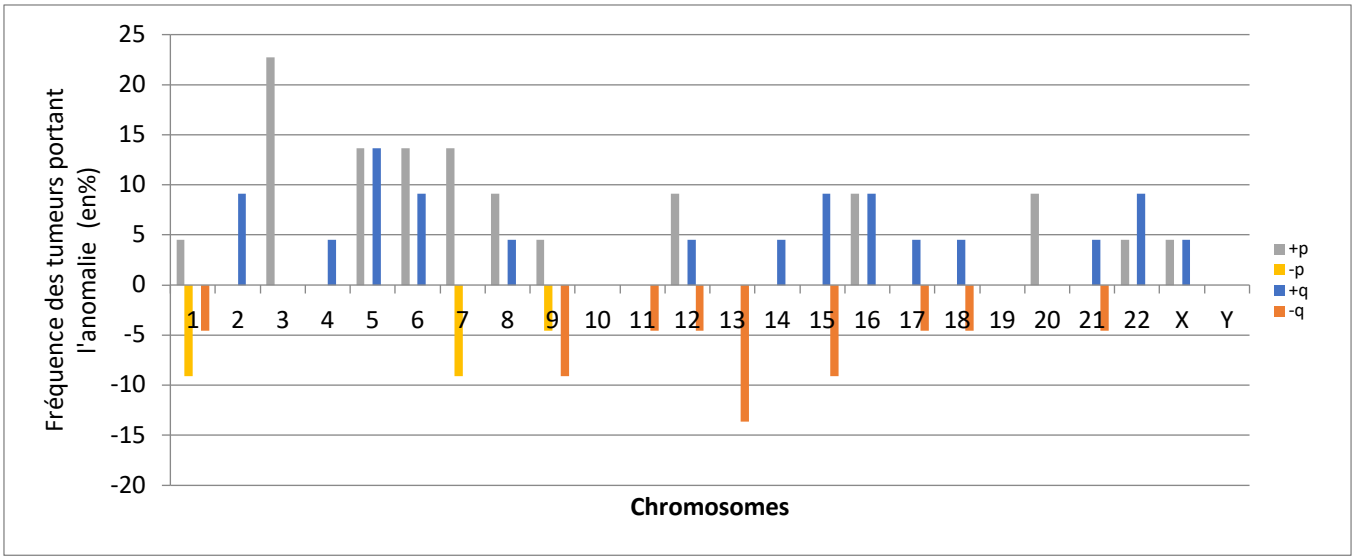


Figure 5A : Fréquence des anomalies par chromosome dans le groupe des tumeurs primitives

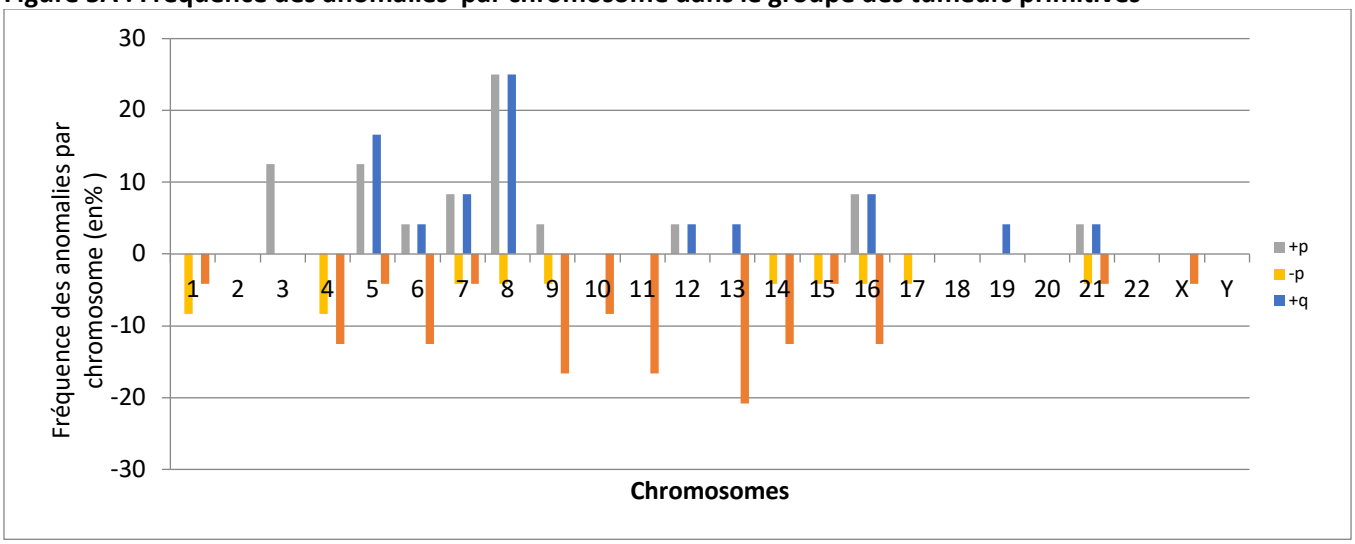


Figure 5B : Fréquence des anomalies par chromosome dans le groupe des récidives/métastases

Après analyse statistique, le nombre d'anomalies ne permettait pas de discriminer les tumeurs primitives des récidives/métastases que ce soit en nombre total, en nombre de gains ou de pertes ($p>0,05$).

Les tumeurs ne présentaient pas de profil « type », les chromosomes atteints et les associations d'anomalies étaient variables et avec des fréquences faibles (<25%). Aucune anomalie majoritaire n'était exclusive au sein des tumeurs primitives ou des récidives/métastases : les anomalies prédominantes (-13q ; +8 et +3p) étaient des anomalies **communes** aux tumeurs primitives et aux récidives/métastases.

Afin de déterminer si le nombre d'anomalie chromosomiques au sein d'une tumeur primitive pouvaient être **prédictive d'une récidive,** nous avons comparé le nombre d'anomalies entre les tumeurs primitives sans récidive et les tumeurs primitives avec récidive.
Pour cette analyse nous avons gardé uniquement les tumeurs primitives et nous les avons classées en 2 catégories : tumeur primitives avec ou sans récidive(s)/métastases. Puis nous avons comparé ces 2 groupes pour les facteurs histopronostiques, le nombre global d'anomalies chromosomiques, le nombre de gains ou de pertes.
En analyse univariée, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les tumeurs primitives avec et sans récidive(s)/métastases pour ces différents paramètres (p>0,05. (**tableau S6)**

Au total, le nombre d'anomalies au sein des tumeurs primitives n'apparaissaient pas prédictif du risque de récidive.

En conclusion, les anomalies chromosomiques dans les TFS/HPC n'étaient pas corrélées aux facteurs histologiques d'agressivité, aux formes récidivantes ou métastatiques, ni à un risque de récidive plus élevé.

III. Existe-t-il une instabilité génomique chromosomique ?

Une instabilité génétique peut se traduire par une accumulation d'anomalies au cours de la progression tumorale ou encore par un profil chromosomique complexe.

a) Évolution du nombre d'anomalies au cours de la progression tumorale

Afin de savoir s'il existait une accumulation d'anomalies chromosomiques au cours de la progression tumorale des TFS/HPC, nous avons analysé l'évolution du nombre d'anomalies dans les cas pour lesquels nous disposions des récidives ou métastases (**tableau 3**). Cette partie nous a permis d'étudier l'évolution des anomalies chromosomique au sein d'un même patient pour lequel nous disposions de plusieurs tumeurs.

Tableau 3 : Évolution temporelle du nombre d'anomalies

	Primitive	**R1**	**R2**	**R3**	**R4**	**R5**	**R6**	**M1/M2**
Patient 4	0	7	6	1	3			
Patient 6	2							3/3
Patient 9	0	0	5					
Patient 10	5	5						
Patient 11	1	0						
Patient 15	ND	ND	1					
Patient 19	0	0	1	0	0			
Patient 20	0	3	5					
Patient 21	1	1						
Patient 29	ND	ND	5	1	2	3	4	
Patient 30	ND	1						
Moyenne	1,1	2,25	3,8	0,67	1,7	3	4	3

ND : non disponible R : Récidive M : Métastase

Notre cohorte comportait 10 patients ayant récidivé et un patient ayant eu deux métastases. Le nombre de récidives par patient allait de 1 à 6. Pour les patients 15, 29 et 30 nous ne disposions que des résultats pour la/les récidive(s).

Plusieurs profils évolutifs du nombre d'anomalies au cours du temps étaient observés : une stagnation pour deux patients (patients 10 et 21), une diminution pour un patient (patient 11), une courbe non linéaire pour trois patients (patients 4, 19, 29) et une augmentation pour trois patients (patients 6, 9, 20).

Par ailleurs, une anomalie donnée pouvait apparaître dans un prélèvement d'une tumeur primitive ou d'une récidive et ne pas être détectée dans le prélèvement de la récidive suivante. Pour illustrer ce propos nous avons pris l'exemple de la perte du 13q, qui pouvait être présente sur la tumeur primitive ou la/les récidive(s) et ne pas être retrouvée sur les tumeurs suivantes. (**tableau 4**).

Tableau 4 : Évolution de la **perte du bras long du chromosome 13**

	Primitive	R1	R2	R3	R4	R5
Patient 4	-	+	-	+	-	
Patient 9	-	-	+			
Patient 11	-	+				
Patient 18	+					
Patient 27	+					
Patient 29	-	-	+	+	-	-

R: Récidive +: perte -: pas de perte

En conclusion, **la progression tumorale n'apparaissait pas liée à une accumulation d'anomalies chromosomiques. Aucune anomalie récurrente n'apparaissait prédictive du risque de récidive.**

b) Complexité du profil chromosomique

La présence d'anomalies segmentaires (ne touchant qu'une partie d'un bras chromosomique), d'amplifications, de délétions ou de pertes d'hétérozygotie témoigne généralement d'une plus grande instabilité génomique chromosomique que le gain ou la perte pertes de chromosomes entiers ou de bras chromosomiques entiers [56]. Nous avons intégré cet élément dans l'évaluation du degré de complexité chromosomique des tumeurs de notre série. Nous avons individualisé quatre types de profils en s'inspirant de l'étude de Hicks et al[53], qui corrélait la complexité du profil chromosomique à la survie globale dans le cancer du sein.

Les profils suivants ont été individualisés :

- Profil 1: absence d'anomalie
- Profil 2 « très simple » : perte ou gain de chromosome(s) entier(s) +/- rares anomalies segmentaires telles que pics étroits d'amplification ou délétion et ≤ à 10 anomalies
- Profil 3 « intermédiaire » : gain ou perte d'un ou plusieurs bras chromosomiques +/- avec rares pics étroits d'amplification ou délétion et ≤ à 10 anomalies
- Profil 4 « complexe » : le profil « en dents de scie » de type « dent de scie » ou « *sawtooth* » soit > 10 pertes ou gains de bras ou chromosomes entiers ou profil de type « orage » ou « *firestorms* » défini par de multiples amplifications ou délétions segmentaires au sein d'un même chromosome.

Dans notre étude 16/46 des tumeurs avait un profil « sans anomalies », 6/46 un profil « très simple », 21/46 « intermédiaire » et uniquement 3/46 un profil « complexe » (**tableaux S10)**. Les profils chromosomiques sont détaillés dans le **tableau 5.** On peut noter que 11/22 des tumeurs primitives avaient un profil « sans anomalies » et que la 19/34 récidives/métastases avaient un profil « très simple » ou « intermédiaire ». Les différents profils n'étaient pas significativement associés au grade, à l'index mitotique, ni à l'index de prolifération (p>0,1). (**tableaux S11**).
Nous avons ensuite comparé les tumeurs primitives avec récidives/métastases des tumeurs sans récidives/métastases connues (**tableau S12**). 7/14 des tumeurs sans récidives/métastases connues avaient un profil sans anomalies tandis que 7/14 avaient un profil « intermédiaire » ou « complexe ». 4/8 des tumeurs ayant récidivé ou métastasé avaient également un profil « sans anomalies ».
Au total, Il n'y avait pas non plus de différence significative de profils entre les tumeurs primitives non récidivantes et les tumeurs primitives récidivantes (p=0,2).

Les trois profils « complexes » étaient observés dans des tumeurs primitives. Deux de ces tumeurs correspondaient à un profil complexe « en dent de scie ». Une d'entre elles comportait des pertes ou gains de bras ou chromosomes entiers (+2q ; +3p; +8p; +9p; +12 q ;+14 q ;+15 q ;+20 p ;+21 q ;+22 ;+X). L'autre cas montrait des gains ou pertes de chromosomes entiers ou segmentaires (+1p; +2q (dont amplification de LRPB1) ; +3p; +5 ; +7p-7p ; -9p (dont délétion de CDKN2A/CDKN2B) ;-13q(dont délétion de RB1) ; +17q (dont une amplification EGFR); +20p). Ces deux tumeurs avaient une cellularité modérée, un index mitotique <5, un index de prolifération faible (<5%) et ont été classées en grade 2A de Marseille.
La troisième avait un profil « orageux » (-7p ; +15q (+++); -15q (+++) ;-17q ; +18 q (+++) ;-18 q(+++); -21q) comportant d'innombrables gains et pertes sur les chromosomes 15q et 18q évoquant un phénomène de chromotrypsis.Cette tumeur avait une cellularité élevée, un index mitotique >5, un index de prolifération >15% et a été classée en grade 2B de Marseille.

Aucune de ces trois tumeurs primitives à profil complexe n'a, à notre connaissance, présenté de récidive ou de métastase (suivi de 2, 10 et 20 ans).

Tableau 5 : Détail de la complexité des profils chromosomiques.

Synthèse des anomalies	**Profil chromosomique**	**Primitive N=22**	**Récidives/ Métastases N=24**
Pas d'anomalies	PA	11 (50%)	5 (20,8%)
-11q ; -14q ; -16q ; -Xq	I	0 (0%)	1 (5.3%)
-13q -13q (delRB1)	I I	0 (0%) 1 (9,1%)	1 (5.3%) 1(5.3%)
-14q	I	0 (0%)	1 (5.3%)
+2q ; +3p; +8p; +9p; +12q ;+14q ;+15q ;+20p ;+21 q ;+22 ;+X	C	1 (9.1%)	0 (0%)
+3p	I	1 (9.1%)	0 (0%)
+3p ;+21	I	0 (0%)	1 (5.3%)
+3p ;+4q ;+6 ;+16	I	1 (9.1%)	0 (0%)
+3p; +9q ; -9q;-13 q(delRB1); ; -17p(delTP53)	I	0 (0%)	1 (5.3%)
-4p; +5q; -8p; -10q(delPTEN); -11q	I	0 (0%)	1 (5.3%)
-4q ;-5q ;-6q ;-11q ;-16q	I	0 (0%)	1 (5.3%)
-4q ;-6q ;+13q	I	0 (0%)	1 (5.3%)
-4 ;-9 ;-10q ;-14 ;-15 ;-21	I	0 (0%)	1 (5.3%)
+5 ;+16	TS	1 (9.1%)	0 (0%)
+5 ;+6 ;+7 ;+8 ;+12	TS	1 (9.1%)	1 (5.3%)
+5 ;+8 ;+16	TS	0 (0%)	2 (10.5%)
+6q	I	1 (9.1%)	0 (0%)
-6q ;+7 ;+8	I	0 (0%)	1 (5.3%)
-7p ; +15q (+++); -15q (+++) ;-17q ; +18q (+++) ;-18 q (+++); -21q	C	1 (9.1%)	0 (0%)
-7q ;-13q	I	0 (0%)	1 (5.3%)
+8 (-5 LOH)	TS	0 (0%)	1 (5.3%)
-9p (delCDKN2A/CDKN2B)	I	0 (0%)	1 (5.3%)
-9q ;-13q ;+22q	I	1 (9.1%)	0 (0%)
+1 p; +2 q(ampLRPB1) ; +3 p; +5 ; +7 p; -7p ; -9 p(delCDKN2A/CDKN2B) ;-13q(delRB1) ; +17q(ampEGFR); +20p	C	1 (9.1%)	0 (0%)
-1 p ;+3 p ;+8 ; -9q ;-13 q ;-16 ;+19 q	I	0 (0%)	1 (5.3%)
-1p ;+3p ;-9p ;-11q ;-12q ;-15q	I	1 (9.1%)	0 (0%)
-1 ;-7p; -11q ; (-8q LOH)	I	0 (0%)	1 (5.3%)

PA : pas d'anomalie, TS : très simple, I : intermédiaire, C : complexe

En conclusion, ces résultats ne sont pas en faveur d'un lien entre la complexité du profil chromosomique et l'agressivité de la tumeur, ni d'une instabilité génomique chromosomique.

DISCUSSION

Les TFS et HPC constituent désormais une seule et même entité malgré une dénomination encore équivoque dans la classification des tumeurs du SNC. Le diagnostic de certitude est aisé grâce à la mise en évidence de l'expression de STAT6 utilisé en routine par IHC. La récidive est la principale complication des TFS/HPC notamment au niveau méningé. Sur la base des facteurs pronostiques reconnus tels que les critères histologiques et la qualité de l'exérèse, la prédiction du risque de récidive/métastase individuel reste un défi. La rareté de cette tumeur au sein du SNC et les faibles effectifs des cohortes limitent les études et rendent difficile l'interprétation. De plus, la prise en charge et le suivi de ces tumeurs rares ne sont pas encore bien standardisés, compromettant l'étude de son évolutivité.

De nouveaux critères sont nécessaires pour prédire le risque évolutif des TFS/HPC du SNC. Dans les méningiomes, il est établi que l'agressivité et la progression tumorales sont associées à une accumulation d'anomalies chromosomiques ainsi qu'à des anomalies récurrentes. Nous avons recherché si les anomalies chromosomiques quantitatives ou la récurrence d'une anomalie (gain ou perte) pouvaient aussi être liés à l'agressivité des TFS/HPC. Dans notre étude, l'agressivité tumorale, définie sur des facteurs histopronostiques et la présence de récidives/métastases des TFS/HPC méningés n'était pas associée au nombre global d'anomalies chromosomiques ni à la présence d'anomalies chromosomiques spécifiques. Les tumeurs ne démontraient pas non plus d'instabilité génomique chromosomique: la progression tumorale dans le temps n'était pas corrélée à l'accumulation quantitative d'anomalies chromosomiques et les profils chromosomiques complexes étaient rares. Les TFS/HPC méningés ne semblent donc pas suivre le modèle des méningiomes. Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature qui décrivent les TFS/HPC comme des tumeurs à profil génomique « simple » et sans anomalies recurrentes [13,15].

A notre connaissance, le profil chromosomique des TFS/HPC méningés n'a été que très peu étudié dans la littérature. La plupart des études ont été faites sur des TFS extra-crâniennes, souvent sur un petit nombre de cas, et généralement par caryotype ou CGH conventionnelle [15,16,17,18]. Dans notre étude nous avons utilisé la CGH/SNP-array, une technique récente, pangénomique, applicable aux tissus fixés et inclus en paraffine. C'est une technique sensible qui permet de détecter tous les gains et pertes chromosomiques ainsi que les pertes d'hétérozygotie. Notre étude est une des plus grandes séries sur le SNC comportant 46 tumeurs issues de 25 patients. Seules deux autres études faites sur une large série en CGH-array ont précédé la nôtre, en 2013 et 2015, et ont inclus également des tumeurs issues du SNC (Bertucci and al[13] et Degrada and al[17]). Nos études ne sont pas tout à fait comparables car dans ces deux dernières, des tumeurs de localisations diverses

(méningées et tissus mous) étaient mélangées, alors que la nôtre comportait uniquement des TFS/HPC méningés. Malgré une entité commune, la classification reste différente selon la localisation (SNC *vs* tissus mous périphériques), ce qui limite la comparaison. L'étude de Bertucci comportait 47 tumeurs dont 34 TFS/HPC méningés. Elle s'est intéressée à la description du génome des TFS/HPC, sans faire le lien avec l'évolution clinique. Nos résultats sont en accord avec cette précédente étude sur les points suivants :

- aucune anomalie chromosomique récurrente fréquente n'a été retrouvée, les altérations ayant des fréquences faibles (<25%).
- nous confirmons que le gain du chromosome 8 et la perte de 13q sont les anomalies les plus fréquentes mais sans corrélation avec l'agressivité tumorale.
- la plupart des TFS/HPC ont des profils « simples » et ne semblent pas avoir d'instabilité génomique chromosomique
- il n'y a pas de corrélation entre le nombre d'anomalies chromosomiques, l'activité mitotique ni la forme histologique (forme fibreuse ou cellulaire).

Notre étude est la première à rechercher une corrélation entre le profil génomique chromosomique des TFS/HPC exclusivement méningés et l'agressivité tumorale. L'étude de Dagrada et al[17] concernait la survenue d'anomalies chromosomiques au cours de la dédifférenciation des TFS mais la majorité des tumeurs étudiées étaient situées hors du SNC. Cette étude rapportait un profil chromosomique simple des TFS « classiques » et un profil « complexe » et instable des TFS dédifférenciées. Les auteurs ont montré que la dédifférenciation au cours des récidives était associée à l'apparition d'un profil complexe intégrant de nombreux gains et/ou pertes interstitiels. Parmi les anomalies observées, les délétions 13q et 17p apparaissaient comme pouvant être un facteur prédictif de dédifférenciation au sein des TFS « classiques » et les auteurs suspectaient une implication des gènes *RB1 et p53*, respectivement localisés en 13q et 17p. Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la complexité du profil tumoral et le grade histopronostique ni d'accumulation d'anomalies lors de la progression tumorale. Les tumeurs ayant récidivé où les récidives/métastases n'avaient pas un profil complexe, les profils étant très variables et parfois même dépourvus d'anomalies ne laissant pas présager une instabilité génomique chromosomique. La délétion 13q, incluant le gène *RB1*, bien qu'anomalie prédominante, restait de fréquence faible, et n'était pas associée aux formes plus agressives sur le plan histologique ou évolutif. La délétion 17p n'était présente que sur une tumeur dans notre série et uniquement sur la deuxième récidive, ne permettant pas d'en tirer des conclusions.

L'absence de corrélation statistiquement significative entre l'agressivité tumorale et le CNV peut être la conséquence d'un manque de puissance de notre étude. En effet il s'agit d'une étude n'ayant porté que sur 25 patients, rétrospective et multicentrique dont le suivi des patients n'a été que

partiel. L'absence de récidive est de ce fait incertaine. De plus le principal critère pronostique clinique, la qualité d'exérèse, n'a pas été pris en compte. Cependant l'analyse de nos résultats, nous permet de supposer que l'absence de corrélation n'est pas liée à un manque de puissance car pour les patients avec suivi nous observons une fluctuation des anomalies dans le temps, qualitative et quantitative, laissant supposer qu'il n'y a pas de lien. De manière étonnante, nous avons même observé, pour certains cas, la disparition dans les récidives d'anomalies présentes initialement. Une telle observation pourrait s'expliquer par une hétérogénéité génomique chromosomique intra-tumorale, l'anomalie n'ayant pas été détectée dans la tumeur initiale pour des raisons d'échantillonnage. Les tumeurs auraient aussi pu perdre l'anomalie car elle n'apportait pas un avantage sélectif.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le profil chromosomique et l'agressivité tumorale définie sur le grade. Nous ne pouvons pas écarter un biais dans l'établissement du grade. Un des critères majeurs du *grading* est l'index mitotique. Le nombre de mitoses s'avérait très variable d'une zone à l'autre pour une même tumeur. Cette hétérogénéité spatiale peut être source d'une variabilité inter-observateur, notamment pour classer la tumeur entre un grade 2A ou 2B (seuil de 5 mitoses/10HPF). Pour ce paramètre nous avons néanmoins trouvé une association statistiquement significative entre récidive et index mitotique > 5, ce qui est en accord avec les résultats de la littérature rapportant l'index mitotique comme un des principaux facteurs pronostiques[3]. Dans notre étude nous avons observé une association entre grade 2B et récidive mais celle-ci n'était pas statistiquement significative (p=0,059), peut-être par un manque de puissance. De plus nous n'avions que 4 tumeurs de grade 3, limitant l'analyse. Nous avons privilégié le *grading* de Marseille 2012 plutôt que celui de l'OMS. Ce choix était justifié par une stratification plus précise au sein de notre cohorte qui ne comportait qu'une tumeur de grade 1 quel que soit le *grading* utilisé. D'autre part ce grading, plus récent, a fait ses preuves en tant que facteur pronostique après mise à jour des connaissances de ces tumeurs de « malignité intermédiaire », notamment par le travail de Bouvier and al, en 2012[3] puis 2019[25], aboutissant à l'abandon des « *pattern* » et de la cellularité dans la classification.

Nous n'avons pas non plus trouvé de corrélation entre le profil chromosomique et l'agressivité tumorale définie sur l'index de prolifération après marquage du Ki67. Dans la littérature, l'index de prolifération Ki67 est considéré par certains comme un marqueur d'agressivité. Bouvier et al[3]. ont rapporté une diminution de la durée de survie sans récidive en cas de Ki67 supérieur à 10 %. Noh et al.[38] ont quant à eux rapporté un Ki67 significativement plus élevé dans les tumeurs ayant récidivé. Dans notre étude on observe une association entre récidive et Ki67 >10% mais celle-ci n'était pas statistiquement significative (p = 0,0827)., peut-être en raison d'un manque d'effectif, ou en raison des limites de l'évaluation de l'index de prolifération. Nous avons rapporté le marquage de Ki67 par

tranche de 5% (<5/5-10/>10), quantifié sur les hots spots. Pour les 9 patients dont nous disposions de récidives un seul ne montre pas d'évolutivité du marquage de Ki67, qui apparaissait fluctuant dans le temps. Nous pouvons cependant souligner que l'index Ki67 est hétérogène et celui-ci a pu être sous-estimé par un biais d'échantillonnage. En faveur de cette dernière hypothèse, nous avons réalisé un marquage de Ki67 sur deux blocs pour un même cas et observé deux résultats différents (<5% sur l'un et à 10% sur le deuxième). Ce résultat laisse présager d'une hétérogénéité spatiale de la tumeur pouvant être un biais notable dans l'évaluation de l'agressivité tumorale. Pour le patient dont nous disposons de la tumeur primitive et de deux métastases le marquage de Ki67 était > à 10% sur le primitif et une métastase et < à 5% sur la deuxième. Ceci conforte l'idée d'une hétérogénéité spatiale de la tumeur et des limites du Ki67 rapportée également dans les tumeurs neuro-endocrines[35].

CONCLUSION

Les TFS/HPC méningés sont des tumeurs conjonctives rares et de malignité intermédiaire.
Bien que le diagnostic des TFS/HPC soit aujourd'hui aisé grâce à la détection de la surexpression nucléaire de l'extrémité c-terminale de STAT6 détectée par immuno-histochimie, l'évaluation pronostique de ces tumeurs de malignité « intermédiaire » est encore un défi. Les principaux facteurs pronostiques clinico-histologiques sont insuffisants. Une approche multimodale est nécessaire, utilisant une combinaison de critères, incluant de nouveaux marqueurs, afin de stratifier le risque de récidive.
Notre travail a démontré que, à la différence du modèle des méningiomes, l'analyse du profil génomique chromosomique des TFS/HPC n'a pas de valeur pronostique.

Ainsi, d'autres critères sont nécessaires. Le type de variant de fusion de STAT6 et la mutation du promoteur TERT ont été proposés comme facteurs pronostiques. D'autres approches, comme l'étude des profils de méthylation et du micro-environnement immunitaire ouvrent des perspectives pour continuer le démembrement pronostique de ces tumeurs de malignité intermédiaire.

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Tableau S1 : Caractéristiques de la population

Patient	Sexe	Localisation	Premier symptômes	Embolisation	Chirurgie	Radiothérapie	Récidive(s)	Métastase(s)	DDN
1	H	supra-tentorielle	déc-14	oui	janv-14	oui	non	non	févr-16
2	H	spinale	déc-05	non	janv-06	non	non	non	févr-16
3	F	spinale	plusieurs années	non	avr-18	non	non	non	janv-19
4	F	supra-tentorielle	1997	non	juin-97	non	oui (4)	non	mai-19
5	F	spinale	juin-04	non	avr-05	oui	non	non	janv-17
6	H	supra-tentorielle	non connu	oui	juil-06	non	non	oui (2)	mars-10
7	H	supra-tentorielle	déc-08	non	avr-09	non	non	non	févr-16
8	H	supra-tentorielle	sept-10	non	mars-10	oui	non	non	mai-19
9	H	supra-tentorielle	déc-09	non	mars-10	non	oui (2)	non	oct-17
10	F	supra-tentorielle	déc-11	non	déc-11	oui	oui(1)	non	juin-19
11	F	supra-tentorielle	juil-13	non	juil-13	non	oui(1)	non	févr-19
12	F	spinale	avr-18	non	avr-18	oui	non	non	janv-19
13	H	spinale	avr-18	non	avr-19	non	non	non	mai-19
14	F	supra-tentorielle	ND	ND	août-11	ND	non	non	ND
15	F	fosse postérieur	ND	ND	févr-09	ND	oui(2)	non	ND
16	H	spinale	ND	ND	déc-05	ND	non	non	ND
17	F	supra-tentorielle	ND	ND	févr-06	ND	non	non	ND
18	H	spinale	ND	ND	mai-11	ND	non	non	ND
19	H	supra-tentorielle	ND	ND	nov-10	ND	oui(4)	non	ND
20	F	supra-tentorielle	ND	ND	nov-08	ND	oui(2)	non	ND
21	H	supra-tentorielle	ND	ND	août-10	ND	oui(1)	non	ND
22	F	supra-tentorielle	ND	ND	déc-14	ND	non	non	ND
23	H	supra-tentorielle	ND	ND	juin-14	ND	non	non	ND
24	H	supra-tentorielle	ND	ND	nov-05	ND	non	non	ND
25	H	supra-tentorielle	ND	ND	sept-09	ND	non	non	ND
26	H	supra-tentorielle	ND	ND	juin-12	ND	non	non	ND
27	H	supra-tentorielle	ND	ND	août-19	ND	non	non	ND
28	F	fosse postérieure	ND	ND	déc-18	ND	non	non	ND
29	F	supra-tentorielle	ND	ND	déc-07	ND	oui(5)	non	ND
30	H	supra-tentorielle	ND	ND	janv-17	ND	oui (1)	non	ND

ND : non disponible DDN : Date des dernières nouvelles

Tableau S2 : Caractéristiques des tumeurs

Patient	Tumeur	MGS	Cellularité	Necrose	IM	Ki67	NA	PC
1	Primitif	2A	3	Absente	1	1	Absente	Sans anomalie
2	Primitif	1	1 et 3	Absente	1	2	Absente	Sans anomalie
3	Primitif	2A	3	Absente	1	2	6	2
4	Primitif	2A	3	Absente	1	1	Absente	Sans anomalie
4	Récidive 1	2A	3	Absente	1	2	7	2
4	Récidive 2	2A	3	Absente	1	3	6	2
4	Récidive 3	2B	3	Absente	2	3	1	2
4	Récidive 4	2B	3	Absente	2	3	3	2
5	Primitif	3	3	1	2	1	4	2
6	Primitif	2A	3	Absente	1	3	2	1
6	Métastase	2A	3	Absente	1	3	3	1
6	Métastase	2B	3	Absente	2	1	3	1
8	Primitif	2B	3	Absente	2	3	1	2
9	Primitif	2A	3	Absente	1	1	Absente	Sans anomalie
9	Récidive 1	2A	3	Absente	1	1	Absente	Sans anomalie
9	Récidive 2	2A	3	Absente	1	3	5	2
10	Primitif	2A	3	Absente	1	1	5	1
10	Récidive 1	2B	3	Absente	2	3	5	1
11	Primitif	2A	3	Absente	1	2	1	2
11	Récidive 1	2A	3	Absente	1	2	Absente	Sans anomalie
12	Primitif	2B	3	Absente	2	3	7	3
13	Primitif	2A	1 et 3	Absente	1	1	Absente	Sans anomalie
14	Primitif	2B	3	Absente	2	1	Absente	Sans anomalie
15	Récidive 2	2A	3	Absente	1	1	1	1
17	Primitif	2A	2	Absente	1	1	11	3
18	Primitif	2A	2	Absente	1	1	10	3
19	Primitif	2B	3	Absente	2	3	Absente	Sans anomalie
19	Récidive 1	2B	3	Absente	2	3	Absente	Sans anomalie
19	Récidive 2	2B	3	Absente	2	1	1	2
19	Récidive 3	2B	3	Absente	2	2	Absente	Sans anomalie
19	Récidive 4	2B	3	Absente	2	3	Absente	Sans anomalie
20	Primitif	2A	2	Absente	1	1	Absente	Sans anomalie
20	Récidive 1	3	3	1	1	2	3	2
20	Récidive 2	2B	3	Absente	2	3	5	2
21	Primitif	3	3	Présente	2	1	1	2
21	Récidive 1	3	3	Présente	2	3	1	2
25	Primitif	2A	3	Absente	1	2	Absente	Sans anomalie
26	Primitif	2A	3	Absente	1	3	Absente	Sans anomalie
27	Primitif	2B	3	Absente	2	3	3	2
28	Primitif	2B	3	Absente	2	3	Absente	Sans anomalie
29	Récidive 2	2B	3	Absente	2	2	5	2
29	Récidive 3	2B	3	Absente	2	3	1	2
29	Récidive 4	2B	3	Absente	2	3	2	2
29	Récidive 5	2B	3	Absente	2	3	3	2
29	Récidive 6	2B	3	Absente	2	3	4	2
30	Récidive 1	2B	3	Absente	2	3	1	2

Légende : **MGS** : *Marseille Grading System* **Cellularité** : 1 = faible ; 2 = modérée, 3 = élevée **Index mitotique (IM)** 1 = inférieur ou égal à 5 mitoses/10HPF 2= supérieur à 5 mitoses/10HPF **Profil chromosomique (PC)** : 1=très simple 2=intermédiaire 3=complexe **NA :** Nombre d'anomalie

Tableau S3 : Caractéristiques clinico-histologiques des tumeurs

		Toutes les tumeurs N=46	**Primitive N=22**	**Récidives/ Métastases N=24**
Age moyen (années)		46	22	24
		54.74 (16.04)	51.32 (15.42)	57.88 (16.27)
Grade de la tumeur		46	22	2
	1	1 (2.2%)	1 (4.5%)	0 (0%)
	2A	20 (43.5%)	13 (59.1%)	7 (29.2%)
	2B	21 (45.7%)	6 (27.3%)	15 (62.5%)
	3	4 (8.7%)	2 (9.1%)	2 (8.3%)
Cellularité		46	22	24
	Faible et modéré	2 (4.3%)	2 (9.1%)	0 (0%)
	Modéré	3 (6.5%)	3 (13.6%)	0 (0%)
	Élevé	41 (89.1%)	17 (77.3%)	24 (100%)
Nécrose		46	22	24
	Absente	42 (91.3%)	20 (90.9%)	22 (91.7%)
	Présente	4 (8.7%)	2 (9.1%)	2 (8.3%)
Index mitotique		46	22	24
	≤5	22 (47.8%)	14 (63.6%)	8 (33.3%)
	>5	24 (52.2%)	8 (36.4%)	16 (66.7%)
Index de prolifération	N	46	22	24
	<5	15 (32.6%)	11 (50.0%)	4 (16.7%)
	5-10	9 (19.6%)	4 (18.2%)	5 (20.8%)
	>10	22 (47.8%)	7 (31.8%)	15 (62.5%)

Tableau S4: Description du nombre d'anomalies chromosomiques

Variable		**Toutes les tumeurs N=46**	**Primitive N=22**	**Récidives/ Métastases N=24**
Nombre d'anomalies	N	46	22	24
	0	16 (34.8%)	11 (50.0%)	5 (20.8%)
	1	8 (17.4%)	3 (13.6%)	5 (20.8%)
	2	3 (6.5%)	1 (4.5%)	2 (8.3%)
	3	6 (13.0%)	1 (4.5%)	5 (20.8%)
	4	2 (4.3%)	1 (4.5%)	1 (4.2%)
	5	5 (10.9%)	1 (4.5%)	4 (16.7%)
	6	2 (4.3%)	1 (4.5%)	1 (4.2%)
	7	2 (4.3%)	1 (4.5%)	1 (4.2%)
	10	1 (2.2%)	1 (4.5%)	0 (0%)
	11	1 (2.2%)	1 (4.5%)	0 (0%)
Nombre de gain	N	30	11	19
	0	10 (33.3%)	1 (9.1%)	9 (47.4%)
	1	7 (23.3%)	4 (36.4%)	3 (15.8%)
	2	5 (16.7%)	2 (18.2%)	3 (15.8%)
	3	3 (10.0%)	0 (0%)	3 (15.8%)
	4	1 (3.3%)	1 (9.1%)	0 (0%)
	5	2 (6.7%)	1 (9.1%)	1 (5.3%)
	7	1 (3.3%)	1 (9.1%)	0 (0%)
	11	1 (3.3%)	1 (9.1%)	0 (0%)
Nombre de perte	N	30	11	19
	0	11 (36.7%)	6 (54.5%)	5 (26.3%)
	1	6 (20.0%)	1 (9.1%)	5 (26.3%)
	2	3 (10.0%)	1 (9.1%)	2 (10.5%)
	3	3 (10.0%)	1 (9.1%)	2 (10.5%)
	4	3 (10.0%)	0 (0%)	3 (15.8%)
	5	3 (10.0%)	2 (18.2%)	1 (5.3%)
	6	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (5.3%)

Tableau S5 : Résultats des modèles GEE univariés comparant tumeurs primitives et récidives/métastases

Variable		Estimateur [IC 95%] (Erreur Type)	OR [IC 95%]	P-value
Grade de la tumeur (réf=2A)				0.0593
	2B	1.54 [0.26 ; 2.81] (0.65)	4.64 [1.30;16.56]	
	3	0.62 [-1.07 ; 2.31] (0.86)	1.86 [0.34;10.10]	
KI67 (réf=<5)				0.0827
	5-10	1.23 [-0.31 ; 2.78] (0.79)	3.44 [0.74;16.05]	
	>10	1.77 [0.22 ; 3.33] (0.79)	5.89 [1.24;27.96]	
Index mitotique (réf= <=5)		1.25 [0.13 ; 2.37] (0.57)	3.50 [1.14;10.74]	0.0285
Présence d'anomalie (réf=Non)		1.34 [-0.21 ; 2.88] (0.79)	3.80 [0.81;17.76]	0.0898
Nombre d'anomalies		0.03 [-0.21 ; 0.27] (0.12)	1.03 [0.81; 1.30]	0.8063
Nombre de gains		-0.14 [-0.36 ; 0.07] (0.11)	0.87 [0.70; 1.08]	0.1958
Nombre de pertes		0.31 [-0.16 ; 0.77] (0.24)	1.36 [0.85; 2.16]	0.1952

Tableau S6 : Résultats des modèles GEE univariés comparant tumeurs primitives avec et sans récidives/métastases

Variable		Estimateur [IC 95%] (Erreur Type)	OR [IC 95%]	P-value
Grade de la tumeur (réf=Grade 2A)				0.9495
	Grade 2B	0.23 [-1.61 ; 2.07] (0.94)	1.26 [0.20; 7.95]	
	Grade 3	0.34 [-2.25 ; 2.92] (1.32)	1.40 [0.11;18.61]	
Index KI67 (réf=<5)				0.8574
	5-10	0.36 [-1.30 ; 2.01] (0.84)	1.43 [0.27; 7.47]	
	>10	0.43 [-1.19 ; 2.05] (0.83)	1.54 [0.31; 7.79]	
Index mitotique (réf= ≤5)		0.19 [-1.52 ; 1.91] (0.88)	1.21 [0.22; 6.75]	0.8262
Présence d'anomalie (réf=Non)		0.69 [-0.85 ; 2.24] (0.79)	2.00 [0.43; 9.39]	0.3796
Nombre d'anomalies		-0.12 [-0.34 ; 0.11] (0.11	0.89 [0.71; 1.11]	0.3021
Nombre de gains		-0.24 [-0.54 ; 0.05] (0.15)	0.78 [0.58; 1.05]	0.1065
Nombre de pertes		0.05 [-0.37 ; 0.47] (0.21)	1.05 [0.69; 1.61]	0.8071

Tableau S7 : Étude univariée de l'association entre le nombre d'anomalies et facteurs histopronostiques dans le groupe des tumeurs primitives

Variable		Estimateur [IC 95%]	p value
Index mitotique (réf= ≤5)			0.7498
	>5	-0.50 [-3.73 ; 2.73]	
Score KI67 (réf= <5)			0.8049
	[5-10]	-1.07 [-5.40 ; 3.27]	
	>10	-0.96 [-4.55 ; 2.63]	
Grade de la tumeur (réf= Grade 1)			0.8810
	Grade 2A	2.69 [-5.20 ; 10.59]	
	Grade 2B	1.83 [-6.39 ; 10.05]	
	Grade 3	2.50 [-6.82 ; 11.82]	

Tableau S8 : Étude univariée de l'association entre le nombre d'anomalies et facteurs histopronostiques dans le groupe récidives/métastases

Variable		Estimateur [IC 95%]	p value
Index mitotique (réf= ≤5)			0.4956
	>5	-0.88 [-3.19 ; 1.44] (1.18)	
Index KI67 (réf= <5)			0.2704
	[5-10]	1.75 [-0.84 ; 4.34] (1.32)	
	>10	1.48 [0.01 ; 2.96] (0.75)	
Grade de la tumeur (réf= Grade 2A)			0.8318
	Grade 2B	-0.88 [-3.47 ; 1.71] (1.32)	
	Grade 3	-0.64 [-2.94 ; 1.65] (1.17)	

Tableau S9: Étude univariée de l'association entre le nombre d'anomalies et facteurs histopronostiques dans le groupe de l'ensemble des tumeurs

Variable		Estimateur [IC 95%]	p value
Index Mitotique (réf= ≤5)	>5	-0.88 [-3.19 ; 1.44] (1.18)	0.4956
Index KI67 (réf= <5)			0.9987
	[5-10]	0.04 [-2.67 ; 2.76] (1.39)	
	>10	0.05 [-2.07 ; 2.18] (1.08)	
Grade de la tumeur (réf= Grade 1)			0.6814
	Grade 2A	2.85 [1.36 ; 4.34] (0.76)	
	Grade 2B	2.14 [0.94 ; 3.35] (0.61)	
	Grade 3	2.50 [1.25 ; 3.75] (0.64)	

Tableau S10: Description du profil en fonction du type de tumeur

Variable		Toutes les tumeurs N=46	Primitive N=22	Récidives/ Métastases N=24	P-value*
Profil	N	46	22	24	0.0170
	Pas d'anomalie	16 (34.8%)	11 (50.0%)	5 (20.8%)	
	Très simple	6 (13.0%)	2 (9.1%)	4 (16.7%)	
	Intermédiaire	21 (45.7%)	6 (27.3%)	15 (62.5%)	
	Complexe	3 (6.5%)	3 (13.6%)	0 (0%)	

**Exact Fisher's test*

Tableau S11 : Comparaison du profil de la tumeur en fonction des paramètres histopronostiques.

Variable		Toutes les tumeurs N=46	Pas d'anomalie N=16	Profil Très simple N=6	Profil Intermédiaire N=21	Profil Complexe N=3	P-value*
Grade de Marseille	N	46	16	6	21	3	0.1864
	1	1 (2.2%)	1 (6.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	2A	20 (43.5%)	9 (56.3%)	4 (66.7%)	5 (23.8%)	2 (66.7%)	
	2B	21 (45.7%)	6 (37.5%)	2 (33.3%)	12 (57.1%)	1 (33.3%)	
	3	4 (8.7%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (19.0%)	0 (0%)	
Index KI67	N	46	16	6	21	3	0.1677
	<5	15 (32.6%)	7 (43.8%)	3 (50.0%)	3 (14.3%)	2 (66.7%)	
	5-10	9 (19.6%)	4 (25.0%)	0 (0%)	5 (23.8%)	0 (0%)	
	>10	22 (47.8%)	5 (31.3%)	3 (50.0%)	13 (61.9%)	1 (33.3%)	
Index mitotique	N	46	16	6	21	3	0.1014
	<=5	22 (47.8%)	10 (62.5%)	4 (66.7%)	6 (28.6%)	2 (66.7%)	
	>5	24 (52.2%)	6 (37.5%)	2 (33.3%)	15 (71.4%)	1 (33.3%)	

**Exact Fisher's test*

Tableau S12: Comparaison du profil de la tumeur en fonction de la présence de récidive/métastase

Variable		Toutes les tumeurs N=22	Tumeur primitive sans récidive/métastase N=14	Tumeur primitive avec récidives /métastases N=8	P-value*
Profil	N	22	14	8	
	Pas d'anomalie	11 (50.0%)	7 (50.0%)	4 (50.0%)	0.2151
	Très simple	2 (9.1%)	0 (0%)	2 (25.0%)	
	Intermédiaire	6 (27.3%)	4 (28.6%)	2 (25.0%)	
	Complexe	3 (13.6%)	3 (21.4%)	0 (0%)	

*Exact Fisher's test

ANNEXES

***Annexe 1**. Comparaison grade de l'OMS et du Marseille Grading System (Macagno et al.[34], 2019)*

Gradings

WHO 2016	MGS 2012	Updated MGS (*Macagno et al, Brain Pathol 2018*)
Grade I **"SFT phenotype"** **Alternation of hypo- and hypercellular areas** **Abundant collagen** **Mitotic activity < 5 /10 HPF***	**MGS I** **Mitotic activity ≤ 5 /10 HPF *** **No necrosis** **No hypercellularity**	**MGS I** **Mitotic activity <5 /10 HPF *** **(independent of necrosis)**
Grade II **"HPC phenotype"** **Hypercellularity** **Mitotic activity < 5 /10 HPF***	**MGS IIa** **Mitotic activity ≤ 5 /10 HPF *** **No necrosis** **Hypercellularity** **MGS IIb** **Mitotic activity > 5 /10 HPF *** **No necrosis**	**MGS II** **Mitotic activity ≥5 /10 HPF *** **No necrosis**
Grade III **Mitotic activity ≥5 /10 HPF***	**MGS III** **Mitotic activity > 5 /10 HPF *** **and Necrosis** **and Hypercellularity**	**MGS III** **Mitotic activity ≥5 /10 HPF *** **and Necrosis**

****10 HPF (MGS): counting of 10 adjacent fields with total magnification of 400x (total surface 2.2 mm²) in the most proliferative areas as assessed in a H&E stained slide or guided by Ki67 immunohistochemical staining if available.***
The 2016 WHO classification does not provide a definition for hypercellularity and "10 HPF". **MGS: Marseille Grading System**

***Annexe2** : Revue de la littérature des variants de fusion NAB2-STAT6 (Frichichie et a.61l, 2016)*

TABLE 3. Literature Review of *NAB2-STAT6* Fusion in Soft Tissue and Meningeal Solitary Fibrous Tumors/Hemangiopericytomas

Reference	*NAB2-STAT6* Fusions in Non-Meningeal SFT	*NAB2-STAT6* Fusions in Meningeal HPC/SFT	*NAB2-STAT6* Fusions Identified in Meningeal HPC/SFT
(7)	29/50 (58%)	0/3 (0%)	
(6)	38/38 (100%)	13/13 (100%)	Exon 6-exon 18 (2 cases) Exon 6-exon 17 (9 cases) Exon 6-exon 3 (1 case) Exon 4-exon 3 (1 case)
(5)	34/38 (89%)	3/3 (100%)	Exon 6-exon 17 (1 case) Exon 4-exon 3 (2 cases)
(9)	Not done	8/10 (80%)	Heterogeneous
(8)	48/52 (92%)	Not done	
(12)	19/28 (68%)	Not done	
(10)	36/36 (100%)	4/4 (100%)	Exon 2-exon 2 (1 case) Exon 4-exon 2 (2 cases) Exon 6-exon 16 (1 case)
(11)	54 (83%)	19/23 (83%)	Exon 4-exon 2/4 (2 cases) Other variants (17 cases)
Present series	21/29 (72%)	20/30 (67%)	Exon 4-exon 3 (7 cases) Exon 6-exon 17 (9 cases) Exon 6-exon 18 (4 cases)

HPC, hemangiopericytoma; SFT, solitary fibrous tumor.

Annexe 3 *: Revue de la littérature des anomalies chromosomiques par cytogénétique conventionelle des TFS (Torabi et al.[18], en 2008)*

Table 1
Conventional cytogenetic findings in solitary fibrous tumor

Case	Age, yr	Sex	Location	Karyotype	References
1	67	M	pleura	46,XY,t(4;15)(q13;q26)[18]/46,XY[2]	Dal Cin et al., 1999 [6]
2	49	M	peritoneum	47,XY,t(4;9)(q13;p23),+5	Debiec-Rychter et al., 2001 [14]
3	58	M	orbit	46,XY,t(9;22)(q31;p13)	Havlik et al., 2000 [15]
4	47	M	pleura	46,XY,t(8;12)(p11.2;q24.3)[3]/46,XY[19]	Horton et al., 2007 [16]
5	68	M	pleura	46,XY,t(6;17)(p11.2;q23),ins(9;12)(q22;q15q24.1),inv(16)(p13.1q24)	Donner et al., 1999 [17]
6	54	M	pleura	48,XY,+8,+8,del(9)(q22q32)[19]/46,XY,t(1;16)(q25;p12)[7]/46,XY[9]	de Leval et al., 2003 [18]
7	46	F	pelvic	47,XX,+21[15]	Dal Cin et al., 1996 [7]
8	9	F	shoulder	46,XX,der(4)t(4;9)(q31.1;q34),del(9)(p22p24),der(9)t(4;9)(q31.1;q34)ins(9;?)(q34;?)[17]/46,XX[3]	Rakheja et al., 2004 [19]
9	57	M	unknown	43~46,XY,add(17)(p11)	Fletcher et al., 1999 [13]
10	51	M	oral cavity	77,XXY,+Y,+3,+8,+10,+12,+14,+17,+21/78,idem,+19/46,XY	Fletcher et al., 1999 [13]
11	48	M	unknown	46,XY,t(6;12;19)(p22;q13;p13)/47,idem,+5/46,XY	Fletcher et al., 1999 [13]
12	64	F	upper extremity	72,X,−X,del(1)(q21),add(7)(p22),inc/46,XX	Fletcher et al., 1999 [13]
13	85	M	upper extremity	46,XY,t(2;17)(p16;q11),ins(7;11)(q36;q14q23)/46,XY	Fletcher et al., 1999 [13]
14	53	F	lower extremity	46,XX,tas(14;19)(p13;q13)/46,XX	Fletcher et al., 1999 [13]
15	58	F	pleura	46,XX,t(2;3)(p21;q26)[18]/46,XX[3]	Mertens et al., 1996 [8]
16	?	M	pleura	47,XY,+8	Hanau and Miettinen, 1995 [2]; Debiec-Rychter et al., 2001 [14]
17	?	M	pleura	47,XY,+8	Hanau and Miettinen, 1995 [2]; Debiec-Rychter et al., 2001 [14]
18	43	M	right cheek	46,XY,t(1;17;18)(p13;q11.2;q21)[5]/46,XY[15]	Manor and Bodner, 2007 [20]
19a	82	F	lower extremity	70,XXX,+X[4],+1[2],add(1)(p36)[4],add(1)[2],+2[4],−3[4],+6[4],add(6)(p11)×2[4],+7[4],+9[3],−11[4],−12[4],−13[4],add(13)(p11)×2[4],−14[4],+15[4],−16[3],−17[4],−19[4],+20,[4],+21[4],+22[2],+mar1×2[4][cp4]	Hoshino et al., 2007 [21]
20	65	M	liver	83,XXYY,−1,−4,−6,−9,−13,−15,−17,−18,−22[20]	present case 1
21	82	F	peritoneum	47,XX,del(2)(q32,q35),+5[8]/47,sl,add(X)(q22),add(18)(p11.2)[9]/46,sl,dic(9;15)(p13;p11.2)[2]	present case 2

Abbreviations: F, female; M, male.
[a] Described as a malignant solitary fibrous tumor.

Annexe 4 *: Revue de la littérature des anomalies chromosomiques par CGH des TFS (Bertucci et al, en 2013)*

TABLE 2. Literature Review of CNAs Identified Using CGH in SFTs

Report	Technology	Age	Sex	Location	Gains	Losses
Miettinen et al. (1997) Mod Pathol 1997	Classical CGH	60	F	Pleura	—	—
		66	F	Lung	—	—
		46	F	Lung	—	—
		45	M	Pleura	—	13
		37	M	Pleura	—	—
		60	F	Lung	—	—
		39	M	Pleura	—	—
		75	F	Mediastinum	8	—
		74	F	Pleura	7.18	—
		45	M	Pleura	—	20
		72	M	Pleura	2,5q,7,8,12q	—
		68	M	Pleura	—	—
		56	F	Pleura	7,8,10p,12,18	10,17,20q,22,X
		51	M	Pleura	8	—
		74	M	Pleura	5q	13,5p
Krismann et al., Virchows Arch 2000	Classical CGH	77	M	Pleura	5,8,12p,12q,21	4q,9p,10, 13q,15q
		74	F	Pleura	—	—
		73	F	Mediastinum	—	—
		67	M	Pleura	—	—
		59	M	Pleura	—	—
		65	M	Pleura	—	—
		65	F	Pleura	15q	4q,13q, 21q,Xq
		45	F	Pleura	15q	13q
		51	F	Pleura	—	—
		47	M	Pleura	—	—
		68	M	Pleura	—	13q,21q
		87	M	Pleura	8	6
Krismann et al., Langenbecks Arch Surg 2000	Classical CGH	86	F	Thigh	—	13q
Martin et al, Cancer Genet Cytogenet 2002	Classical CGH	46	F		—	3p21-p26, 11q14-q25
		43	M		18p11-p13	3, 10, 20
		72	F		1p11-p36, 20q11-q13	3p21-p26, 4p15, 8q22-q24, 17q11-q23, 21
Mosquera et al., Am J Surg Pathol 2009	Classical CGH	68	F	Thigh	— (SFT part)	— (SFT part)
					3,5q31,6,11,17q (anaplastic part)	5q14,13,14,15,16q,17p13 (anaplastic part)
Ciappetta et al., Neuropathology 2010	Classical CGH	75	M	Intra-medullary	7q	2q, 3p, 16q, 19q - 9p21Del
Ness et al., Cancer Genet Cytogenet 2005	array-CGH	NA	NA	orbit	—	9p,9q,16q
				orbit (LR1)	—	idem + 13q,20p
				orbit (LR2)	—	idem + 13q,20p++++

Table adapted from Martin et al. (1997) Cancer Genet Cytogenet 2002; NA, not available.

Annexe 4 *: Revue de la littérature des anomalies chromosomiques par CGH des TFS (Bertucci et al, en 2013)*

BIBLIOGRAPHIE

1. Jo, Vickie Y., et Christopher D. M. Fletcher. « WHO Classification of Soft Tissue Tumours: An Update Based on the 2013 (4th) Edition ». *Pathology* 46, nº 2 (février 2014): 95-104. https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000050.
2. Kinslow, Connor J., Samuel S. Bruce, Ali I. Rae, Sameer A. Sheth, Guy M. McKhann, Michael B. Sisti, Jeffrey N. Bruce, Adam M. Sonabend, et Tony J. C. Wang. « Solitary-Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma of the Central Nervous System: A Population-Based Study ». *Journal of Neuro-Oncology* 138, nº 1 (1 mai 2018): 173-82. https://doi.org/10.1007/s11060-018-2787-7.
3. Bouvier, Corinne, Philippe Métellus, André Maues de Paula, Alexandre Vasiljevic, Anne Jouvet, Jacques Guyotat, Karima Mokhtari, Pascale Varlet, Henry Dufour, et Dominique Figarella-Branger. « Solitary Fibrous Tumors and Hemangiopericytomas of the Meninges: Overlapping Pathological Features and Common Prognostic Factors Suggest the Same Spectrum of Tumors ». *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 22, nº 4 (juillet 2012): 511-21. https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2011.00552.x.
4. Keraliya, Abhishek R., Sree Harsha Tirumani, Atul B. Shinagare, Atif Zaheer, et Nikhil H. Ramaiya. « Solitary Fibrous Tumors ». *Radiologic Clinics of North America* 54, nº 3 (mai 2016): 565-79. https://doi.org/10.1016/j.rcl.2015.12.006.
5. Fridlington, Julie, Jason Weaver, Brent Kelly, et Erica Kelly. « Secondary Hypertrophic Osteoarthropathy Associated with Solitary Fibrous Tumor of the Lung ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 57, nº 5, Supplement (1 novembre 2007): S106-10. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.10.045.
6. Chen, Hong, Xian-Wei Zeng, Jin-Song Wu, Ya-Fang Dou, Yin Wang, Ping Zhong, Rong Xu, Cheng-Chuan Jiang, et Xiao-Qiang Wang. « Solitary Fibrous Tumor of the Central Nervous System: A Clinicopathologic Study of 24 Cases ». *Acta Neurochirurgica* 154, nº 2 (1 février 2012): 237-48. https://doi.org/10.1007/s00701-011-1160-9.
7. Macagno, Nicolas, Dominique Figarella-Branger, Karima Mokthari, Philippe Metellus, Anne Jouvet, Alexandre Vasiljevic, Anderson Loundou, et Corinne Bouvier. « Differential Diagnosis of Meningeal SFT-HPC and Meningioma: Which Immunohistochemical Markers Should Be Used? » *The American Journal of Surgical Pathology* 40, nº 2 (février 2016): 270-78. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000526.
8. Liu, Gang, Zhi-Ye Chen, Lin Ma, Xin Lou, Shi-Jun Li, et Yu-Lin Wang. « Intracranial Hemangiopericytoma: MR Imaging Findings and Diagnostic Usefulness of Minimum ADC Values: Minimum ADC Value in Hemangiopericytoma ». *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 38, nº 5 (novembre 2013): 1146-51. https://doi.org/10.1002/jmri.24075.
9. Diamandis, Phedias, et Kenneth Aldape. « World Health Organization 2016 Classification of Central Nervous System Tumors ». *Neurologic Clinics* 36, nº 3 (août 2018): 439-47. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.003.
10. Louis, David N., Arie Perry, Guido Reifenberger, Andreas von Deimling, Dominique Figarella-Branger, Webster K. Cavenee, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Paul Kleihues, et David W. Ellison. « The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary ». *Acta Neuropathologica* 131, nº 6 (juin 2016): 803-20. https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1.
11. Travis, William D., Elisabeth Brambilla, Andrew G. Nicholson, Yasushi Yatabe, John H.M. Austin, Mary Beth Beasley, Lucian. R. Chirieac, et al. « The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors ». *Journal of Thoracic Oncology* 10, nº 9 (septembre 2015): 1243-60. https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630.
12. Salas, S., N. Resseguier, J. Y. Blay, A. Le Cesne, A. Italiano, C. Chevreau, P. Rosset, et al. « Prediction of Local and Metastatic Recurrence in Solitary Fibrous Tumor: Construction of a Risk Calculator in a Multicenter Cohort from the French Sarcoma Group (FSG) Database ». *Annals of Oncology* 28, nº 8 (1 août 2017): 1779-87. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx250.

13. Park, Hyung Kyu, Dan Bi Yu, Minjung Sung, Ensel Oh, Mingi Kim, Ji-Young Song, Mi-Sook Lee, et al. « Molecular Changes in Solitary Fibrous Tumor Progression ». *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)* 97, nº 10 (2019): 1413-25. https://doi.org/10.1007/s00109-019-01815-8.
14. Barthelmeß, Sarah, Helene Geddert, Carsten Boltze, Evgeny A. Moskalev, Matthias Bieg, Horia Sirbu, Benedikt Brors, et al. « Solitary Fibrous Tumors/Hemangiopericytomas with Different Variants of the NAB2-STAT6 Gene Fusion Are Characterized by Specific Histomorphology and Distinct Clinicopathological Features ». *The American Journal of Pathology* 184, nº 4 (avril 2014): 1209-18. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.12.016.
15. Fletcher, Christopher D.M., Paola Dal Cin, Ivo de Wever, Nils Mandahl, Fredrik Mertens, Felix Mitelman, Juan Rosai, et al. « Correlation between Clinicopathological Features and Karyotype in Spindle Cell Sarcomas ». *The American Journal of Pathology* 154, nº 6 (juin 1999): 1841-47. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65441-7.
16. Bertucci, François, Corinne Bouvier-Labit, Pascal Finetti, José Adélaïde, Philippe Metellus, Karima Mokhtari, Anne-Valérie Decouvelaere, et al. « Comprehensive Genome Characterization of Solitary Fibrous Tumors Using High-Resolution Array-Based Comparative Genomic Hybridization ». *Genes, Chromosomes and Cancer* 52, nº 2 (février 2013): 156-64. https://doi.org/10.1002/gcc.22015.
17. Dagrada, Gian P, Rosalin D Spagnuolo, Valentina Mauro, Elena Tamborini, Luca Cesana, Alessandro Gronchi, Silvia Stacchiotti, Marco A Pierotti, Tiziana Negri, et Silvana Pilotti. « Solitary Fibrous Tumors: Loss of Chimeric Protein Expression and Genomic Instability Mark Dedifferentiation ». *Modern Pathology* 28, nº 8 (août 2015): 1074-83. https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.70.
18. Torabi, Alireza, Subodh M. Lele, Dominick DiMaio, Jeffrey C. Pinnt, Michelle M. Hess, Marilu Nelson, et Julia A Bridge. « Lack of a Common or Characteristic Cytogenetic Anomaly in Solitary Fibrous Tumor ». *Cancer genetics and cytogenetics* 181, nº 1 (février 2008): 60-64. https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2007.11.005.
19. Barbera, Sandra, Teresa San Miguel, Rosario Gil-Benso, Lisandra Muñoz-Hidalgo, Pedro Roldan, Jose Gonzalez-Darder, Miguel Cerda-Nicolas, et Concha Lopez-Gines. « Genetic Changes with Prognostic Value in Histologically Benign Meningiomas ». *Clinical Neuropathology* 32, nº 4 (août 2013): 311-17. https://doi.org/10.5414/NP300580.
20. Hanau, C. « Solitary Fibrous Tumor: Histological and Immunohistochemical Spectrum of Benign and Malignant Variants Presenting at Different Sites ». *Human Pathology* 26, nº 4 (avril 1995): 440-49. https://doi.org/10.1016/0046-8177(95)90147-7.
21. Thapar, Anita, et Miriam Cooper. « Copy Number Variation: What Is It and What Has It Told Us About Child Psychiatric Disorders? » *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 52, nº 8 (août 2013): 772-74. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.05.013.
22. Domingues, Patrícia Henriques, Pablo Sousa, Álvaro Otero, Jesus Maria Gonçalves, Laura Ruiz, Catarina de Oliveira, Maria Celeste Lopes, Alberto Orfao, et Maria Dolores Tabernero. « Proposal for a New Risk Stratification Classification for Meningioma Based on Patient Age, WHO Tumor Grade, Size, Localization, and Karyotype ». *Neuro-Oncology* 16, nº 5 (mai 2014): 735-47. https://doi.org/10.1093/neuonc/not325.
23 Melone, Angelina Graziella, Alessandro D'Elia, Francesca Santoro, Maurizio Salvati, Roberto Delfini, Giampaolo Cantore, et Antonio Santoro. « Intracranial Hemangiopericytoma—Our Experience in 30 Years: A Series of 43 Cases and Review of the Literature ». *World Neurosurgery* 81, nº 3 (1 mars 2014): 556-62. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.11.009.
24. Louis, David N., Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee, Peter C. Burger, Anne Jouvet, Bernd W. Scheithauer, et Paul Kleihues. « The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System ». *Acta Neuropathologica* 114, nº 2 (août 2007): 97-109. https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4.
25. Macagno, Nicolas, Rob Vogels, Romain Appay, Carole Colin, Karima Mokhtari, French CNS SFT/HPC Consortium, Dutch CNS SFT/HPC Consortium, et al. « Grading of Meningeal Solitary Fibrous Tumors/Hemangiopericytomas: Analysis of the Prognostic Value of the Marseille Grading System in a Cohort of 132 Patients ». *Brain Pathology* 29, nº 1 (janvier 2019): 18-27. https://doi.org/10.1111/bpa.12613.

26. Savary, Caroline, Marie-Christine Rousselet, Sophie Michalak, Henri-Dominique Fournier, Michaël Taris, Delphine Loussouarn, et Audrey Rousseau. « Tumeurs fibreuses solitaires et hémangiopéricytomes des méninges : immunophénotype et évaluation du grade histopronostique dans 17 cas ». */data/revues/02426498/v36i4/S0242649816300542/*, 11 août 2016. https://www.em-consulte.com/en/article/1073493.
27. Han, Nayoung, Hannah Kim, Soo Kee Min, Sun-Ha Paek, Chul-Kee Park, Seung-Hong Choi, U-Ri Chae, et Sung-Hye Park. « Meningeal Solitary Fibrous Tumors with Delayed Extracranial Metastasis ». *Journal of Pathology and Translational Medicine* 50, nº 2 (mars 2016): 113-21. https://doi.org/10.4132/jptm.2015.10.30.
28. Gubian, Arthur, Mario Ganau, Helene Cebula, Julien Todeschi, Antonino Scibilia, Georges Noel, Giorgio Spatola, et al. « Intracranial Solitary Fibrous Tumors: A Heterogeneous Entity with an Uncertain Clinical Behavior ». *World Neurosurgery* 126 (juin 2019): e48-56. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.142.
30. Kim, Young-Joo, Jae-Hyun Park, Young-Il Kim, et Sin-Soo Jeun. « Treatment Strategy of Intracranial Hemangiopericytoma ». *Brain Tumor Research and Treatment* 3, nº 2 (2015): 68. https://doi.org/10.14791/btrt.2015.3.2.68.
31. Schiariti, Marco, Pablo Goetz, Hussien El-Maghraby, Jignesh Tailor, et Neil Kitchen. « Hemangiopericytoma: Long-Term Outcome Revisited: Clinical Article ». *Journal of Neurosurgery* 114, nº 3 (mars 2011): 747-55. https://doi.org/10.3171/2010.6.JNS091660.
32. Chmielecki, Juliann, Aimee M. Crago, Mara Rosenberg, Rachael O'Connor, Sarah R. Walker, Lauren Ambrogio, Daniel Auclair, et al. « Whole exome sequencing identifies a recurrent NAB2-STAT6 fusion in solitary fibrous tumors ». *Nature genetics* 45, nº 2 (février 2013): 131-32. https://doi.org/10.1038/ng.2522.
33. Robinson, Dan R., Yi-Mi Wu, Shanker Kalyana-Sundaram, Xuhong Cao, Robert J. Lonigro, Yun-Shao Sung, Chun-Liang Chen, et al. « Identification of Recurrent NAB2-STAT6 Gene Fusions in Solitary Fibrous Tumor by Integrative Sequencing ». *Nature genetics* 45, nº 2 (février 2013): 180-85. https://doi.org/10.1038/ng.2509.
34. French CNS SFT/HPC Consortium, Dutch CNS SFT/HPC Consortium, Rob Vogels, Nicolas Macagno, Klaus Griewank, Patricia Groenen, Marian Verdijk, et al. « Prognostic Significance of NAB2–STAT6 Fusion Variants and TERT Promotor Mutations in Solitary Fibrous Tumors/Hemangiopericytomas of the CNS: Not (yet) Clear ». *Acta Neuropathologica* 137, nº 4 (avril 2019): 679-82. https://doi.org/10.1007/s00401-019-01968-3.
35. Shi, Huiying, Qin Zhang, Chaoqun Han, Ding Zhen, et Rong Lin. « Variability of the Ki-67 proliferation index in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms - a single-center retrospective study ». *BMC Endocrine Disorders* 18, nº 1 (28 juillet 2018): 51. https://doi.org/10.1186/s12902-018-0274-y.
36. Zeng, Lingcheng, Yan Wang, Yu Wang, Lin Han, Hongquan Niu, Mengxian Zhang, Changshu Ke, Jian Chen, et Ting Lei. « Analyses of Prognosis-Related Factors of Intracranial Solitary Fibrous Tumors and Hemangiopericytomas Help Understand the Relationship between the Two Sorts of Tumors ». *Journal of Neuro-Oncology* 131, nº 1 (janvier 2017): 153-61. https://doi.org/10.1007/s11060-016-2282-y.
37. Rutkowski, Martin J., Michael E. Sughrue, Ari J. Kane, Derick Aranda, Steven A. Mills, Igor J. Barani, et Andrew T. Parsa. « Predictors of Mortality Following Treatment of Intracranial Hemangiopericytoma: Clinical Article ». *Journal of Neurosurgery* 113, nº 2 (août 2010): 333-39. https://doi.org/10.3171/2010.3.JNS091882.
38. Noh, Sung Hyun, Jae Joon Lim, et Kyung Gi Cho. « Intracranial Hemangiopericytomas : A Retrospective Study of 15 Patients with a Special Review of Recurrence ». *Journal of Korean Neurosurgical Society* 58, nº 3 (2015): 211. https://doi.org/10.3340/jkns.2015.58.3.211.
39. Debiec-Rychter, Maria, Ivo de Wever, Anne Hagemeijer, et Raf Sciot. « Is 4q13 a Recurring Breakpoint in Solitary Fibrous Tumors? » *Cancer Genetics and Cytogenetics* 131, nº 1 (novembre 2001): 69-73. https://doi.org/10.1016/S0165-4608(01)00489-7.
40. Schweizer, Leonille, Christian Koelsche, Felix Sahm, Rosario M. Piro, David Capper, David E. Reuss, Stefan Pusch, et al. « Meningeal Hemangiopericytoma and Solitary Fibrous Tumors Carry the NAB2-

STAT6 Fusion and Can Be Diagnosed by Nuclear Expression of STAT6 Protein ». *Acta Neuropathologica* 125, nº 5 (1 mai 2013): 651-58. https://doi.org/10.1007/s00401-013-1117-6.
41. Aizer, Ayal A., Malak Abedalthagafi, Wenya Linda Bi, Margaret C. Horvath, Nils D. Arvold, Ossama Al-Mefty, Eudocia Q. Lee, et al. « A Prognostic Cytogenetic Scoring System to Guide the Adjuvant Management of Patients with Atypical Meningioma ». *Neuro-Oncology* 18, nº 2 (février 2016): 269-74. https://doi.org/10.1093/neuonc/nov177.
42. Demicco, Elizabeth G., Michael J. Wagner, Robert G. Maki, Vishal Gupta, Ilya Iofin, Alexander J. Lazar, et Wei-Lien Wang. « Risk Assessment in Solitary Fibrous Tumors: Validation and Refinement of a Risk Stratification Model ». *Modern Pathology* 30, nº 10 (octobre 2017): 1433-42. https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.54.
43. Eduardo, Pérez-Martínez Luis, Pérez-Garza Luis Eduardo, Hernández-Rodríguez Vladimir Satianni, et Alcocer-Gregory Patricia. « Hemangiopericitoma / tumor fibroso solitario: presentación de caso y revisión de la literatura », s. d., 12. (8)
44. Ambrosini-Spaltro, Andrea, et Vincenzo Eusebi. « Meningeal Hemangiopericytomas and Hemangiopericytoma/Solitary Fibrous Tumors of Extracranial Soft Tissues: A Comparison ». *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology* 456, nº 4 (avril 2010): 343-54. https://doi.org/10.1007/s00428-010-0888-6.
45. Ng, Deanna Wan Jie, Grace Hwei Ching Tan, Joel Jia Yi Soon, David Yue Zhao, Nicholas Brian Shannon, Sathiyamoorthy Selvarajan, Khee Chee Soo, et Melissa Ching Ching Teo. « The Approach to Solitary Fibrous Tumors: Are Clinicopathological Features and Nomograms Accurate in the Prediction of Prognosis? » *International Journal of Surgical Pathology* 26, nº 7 (octobre 2018): 600-608. https://doi.org/10.1177/1066896918772339.
46. Vaz Salgado, Mª A., M. Soto, Mª E. Reguero, G. Muñoz, A. Cabañero, I. Gallego, S. Resano, et al. « Clinical Behavior of Solitary Fibrous Tumor: A Retrospective Review of 30 Patients ». *Clinical and Translational Oncology* 19, nº 3 (1 mars 2017): 357-63. https://doi.org/10.1007/s12094-016-1536-7.
47. Martin, Andrew J, Brenda M Summersgill, Cyril Fisher, Janet M Shipley, et Andrew F Dean. « Chromosomal Imbalances in Meningeal Solitary Fibrous Tumors ». *Cancer Genetics and Cytogenetics* 135, nº 2 (juin 2002): 160-64. https://doi.org/10.1016/S0165-4608(01)00646-X.
48. Kim, Tae Hyuk, Young-Eun Kim, Soomin Ahn, Ji-Youn Kim, Chang-Seok Ki, Young Lyun Oh, Kyunga Kim, et al. « TERT Promoter Mutations and Long-Term Survival in Patients with Thyroid Cancer ». *Endocrine-Related Cancer* 23, nº 10 (octobre 2016): 813-23. https://doi.org/10.1530/ERC-16-0219.
49. Pópulo H, Boaventura P, Vinagre J, et al. TERT promoter mutations in skin cancer: the effects of sun exposure and X-irradiation. *J Invest Dermatol*. 2014;134(8):2251-2257. doi:10.1038/jid.2014.163
50. Liu, Jiayu, Xuebin Zhang, Xiaoling Yan, Mei Sun, Yueshan Fan, et Ying Huang. « Significance of TERT and ATRX mutations in glioma ». *Oncology Letters* 17, nº 1 (janvier 2019): 95-102. https://doi.org/10.3892/ol.2018.9634.
51. Demicco, Elizabeth G, Khalida Wani, Davis Ingram, Michael Wagner, Robert G Maki, Anthony Rizzo, Alan Meeker, Alexander J Lazar, et Wei-Lien Wang. « *TERT* Promoter Mutations in Solitary Fibrous Tumour ». *Histopathology* 73, nº 5 (novembre 2018): 843-51. https://doi.org/10.1111/his.13703.
52. Nakamori, Mari, Yoshinao Oda, Shuichi Kurihara, et Masazumi Tsuneyoshi. « Clinicopathological and immunohistochemical study of extrapleural and pleural solitary fibrous tumors: A special emphasis on the comparison between ordinary tumors and their malignant variant ». *Molecular Medicine Reports* 1, nº 6 (1 novembre 2008): 797-803. https://doi.org/10.3892/mmr_00000031.
53. Mauro, Ilaria Di, Damien Ambrosetti, Louis Vignot, Jean-François Roussel, Bérengère Dadone-Montaudie, Annie-Claude Peyron, Hervé Quintens, Matthieu Durand, Jean Amiel, et Florence Pedeutour. « Detection of Tetraploidization in Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Insights and Pitfalls ». *Genes, Chromosomes and Cancer* n/a, nº n/a. Consulté le 17 septembre 2020. https://doi.org/10.1002/gcc.22886.
54. Hicks, James, Alexander Krasnitz, B. Lakshmi, Nicholas E. Navin, Michael Riggs, Evan Leibu, Diane Esposito, et al. « Novel Patterns of Genome Rearrangement and Their Association with Survival in Breast Cancer ». *Genome Research* 16, nº 12 (décembre 2006): 1465-79. https://doi.org/10.1101/gr.5460106.

55. Al-Mefty, Ossama, Paulo A. S. Kadri, Svetlana Pravdenkova, Jeffrey R. Sawyer, Colin Stangeby, et Muhammad Husain. « Malignant Progression in Meningioma: Documentation of a Series and Analysis of Cytogenetic Findings ». *Journal of Neurosurgery* 101, nº 2 (août 2004): 210-18. https://doi.org/10.3171/jns.2004.101.2.0210.
56. DePinho, Ronald A., et Kornelia Polyak. « Cancer Chromosomes in Crisis ». *Nature Genetics* 36, nº 9 (septembre 2004): 932-34. https://doi.org/10.1038/ng0904-932.
57. Svaren, John, Elizabeth D. Apel, Kelli S. Simburger, Nancy A. Jenkins, Debra J. Gilbert, Neal A. Copeland, et Jeffrey Milbrandt. « TheNab2andStat6Genes Share a Common Transcription Termination Region ». *Genomics* 41, nº 1 (1 avril 1997): 33-39. https://doi.org/10.1006/geno.1997.4609.
58. Akaike, Keisuke, Aiko Kurisaki-Arakawa, Kieko Hara, Yoshiyuki Suehara, Tatsuya Takagi, Keiko Mitani, Kazuo Kaneko, Takashi Yao, et Tsuyoshi Saito. « Distinct Clinicopathological Features of NAB2-STAT6 Fusion Gene Variants in Solitary Fibrous Tumor with Emphasis on the Acquisition of Highly Malignant Potential ». *Human Pathology* 46, nº 3 (mars 2015): 347-56. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.11.018.
59. Massard, Christophe, Nathalie Auger, Ludovic Lacroix, et Jean Bénard. « Chromosomal rearrangements and fusion genes in carcinoma ». *Bulletin du Cancer* 98, nº 12 (décembre 2011): 1395-1401. https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1498.
60. Tai HC, Chuang IC, Chen TC, et al. NAB2-STAT6 fusion types account for clinicopathological variations in solitary fibrous tumors. Mod Pathol 2015;28:1324–35
61. Fritchie, Karen J., Long Jin, Brian P. Rubin, Peter C. Burger, Sarah M. Jenkins, Sarah Barthelmeß, Evgeny A. Moskalev, Florian Haller, Andre M. Oliveira, et Caterina Giannini. « NAB2-STAT6 Gene Fusion in Meningeal Hemangiopericytoma and Solitary Fibrous Tumor ». *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 75, nº 3 (mars 2016): 263-71. https://doi.org/10.1093/jnen/nlv026.
62. Huang, Shih-Chiang, Chien-Feng Li, Yu-Chien Kao, I.-Chieh Chuang, Hui-Chun Tai, Jen-Wei Tsai, Shih-Chen Yu, et al. « The Clinicopathological Significance of NAB2-STAT6 Gene Fusions in 52 Cases of Intrathoracic Solitary Fibrous Tumors ». *Cancer Medicine* 5, nº 2 (février 2016): 159-68. https://doi.org/10.1002/cam4.572.
63. Ahmad, Zubair, Muhammad Usman Tariq, et Nasir Ud Din. « Meningeal Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma: Emphasizing on STAT 6 Immunohistochemistry with a Review of Literature ». *Neurology India* 66, nº 5 (octobre 2018): 1419-26. https://doi.org/10.4103/0028-3886.241365
64. Mertens F, Willen R, Lillo-Gil R, Mitelman F, Mandahl N. Translocation (2;3)(p21;p26) as the sole anomaly in a benign localized fibrous mesothelioma. Cancer Genet Cytogenet 1996;92:90e1.
65. Horton ES, Dobin SM, Donner LR. A clonal t(8;12)(p11.2;q24.3) as the sole abnormality in a solitary fibrous tumor of the pleura. Cancer Genet Cytogenet 2007;172:77e9.
66. Miettinen MM, el-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Knuutila S. 1997. Tumor size-related DNA copy number changes occur in solitary fibrous tumors but not in hemangio- pericytomas. Mod Pathol 10:1194–1200.
67. Krismann M, Adams H, Jaworska M, Muller KM, Johnen G. 2000a. Benign solitary fibrous tumour of the thigh: Morphologi- cal, chromosomal and differential diagnostic aspects. Langen- becks Arch Surg 385:521–525.
68. Mosquera JM, Fletcher CD. 2009. Expanding the spectrum of malignant progression in solitary fibrous tumors: A study of 8 cases with a discrete anaplastic component—Is this dedifferen- tiated SFT? Am J Surg Pathol 33:1314–1321.
69. Ciappetta P, D'Urso PI, Cimmino A, Ingravallo G, Rossi R, Cola- maria A, D'Urso OF. 2010. Intramedullary solitary fibrous tu- mor of dorsal spinal cord. Neuropathology 30:273–278.
70. Ness GO, Lybaek H, Arnes J, Rodahl E. 2005. Chromosomal imbalances in a recurrent solitary fibrous tumor of the orbit. Cancer Genet Cytogenet 162:38–44.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.