



HAL
open science

Évaluation de l'impact pronostic de la prolifération cellulaire et de l'expression de la protéine p16 dans les tumeurs fibreuses solitaires méningées

Bastien Lemarié

► **To cite this version:**

Bastien Lemarié. Évaluation de l'impact pronostic de la prolifération cellulaire et de l'expression de la protéine p16 dans les tumeurs fibreuses solitaires méningées. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03470824

HAL Id: dumas-03470824

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03470824>

Submitted on 8 Dec 2021

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.



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Évaluation de l'impact pronostic de la prolifération cellulaire
et de l'expression de la protéine p16 dans les tumeurs fibreuses
solitaires méningées**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 9 Novembre 2021

Par Monsieur Bastien LEMARIÉ

Né le 9 mars 1994 à Orange (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur FIGARELLA-BRANGER Dominique

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) BOUVIER Corinne

Directeur

Monsieur le Professeur DANIEL Laurent

Assesseur

Monsieur le Docteur APPAY Romain

Assesseur



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Evaluation de l'impact pronostic de la prolifération cellulaire
et de l'expression de la protéine p16 dans les tumeurs fibreuses
solitaires méningées**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 9 Novembre 2021

Par Monsieur Bastien LEMARIE

Né le 9 mars 1994 à Orange (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur FIGARELLA-BRANGER Dominique

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) BOUVIER Corinne

Directeur

Monsieur le Professeur DANIEL Laurent

Assesseur

Monsieur le Docteur APPAY Romain

Assesseur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Assesseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967 MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974 MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975 MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976 MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977 MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978 M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980 MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981 MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982 M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985 MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986 MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
 THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)
FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*
 DARIEL Anne (MCU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401**PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre***THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

PETIT Philippe (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

REMERCIEMENTS

Au jury,

Au **Pr Dominique Figarella-Branger**, merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Ayant commencé mon internat dans votre service, je suis heureux de pouvoir boucler la boucle et de vous voir présente parmi les membres de ce jury. Bien que nous n'ayons pas tellement eu l'occasion de travailler ensemble, votre sourire et votre bonne humeur étaient communicatifs chaque fois que nous nous croisions dans les couloirs du service.

Au **Dr Corinne Bouvier**, merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. J'ai été témoin et admiratif de votre disponibilité et de votre gentillesse hors du commun dont vous avez fait preuve tout au long de ce travail de thèse. Si j'ai pu vous déranger de nombreuses fois, vous ne me l'avez jamais fait ressentir et je vous en remercie. Merci d'avoir égayé nos séances de macroscopie du mardi. Merci, pour votre implication dans notre formation dans une spécialité au premier abord aussi obscure que les tissus mous, que vous savez transmettre avec passion.

Au **Pr Laurent Daniel**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Au fil des stages, j'ai appris à vous découvrir, et notamment vos nombreux traits d'humour. Qu'il s'agisse de vos remarques ou de vos observations, vous avez toujours été juste. En tant que professeur -chef de service- et en tant qu'homme, vous m'inspirez un profond respect. Merci aussi pour votre engagement dans notre formation en tant qu'ancien coordinateur de DES. Je vous souhaite que ces temps de trouble soient les plus courts possibles.

Au **Dr Romain Appay**, sans qui je n'aurais sans doute jamais eu l'idée de m'orienter vers cette spécialité. Même si je sais que tu n'aimais pas ces gardes aux urgences, elles m'auront permis, encore externe alors, de croiser ton chemin. Ce fut un réel plaisir de t'avoir comme cointerne lors de mon premier choix. Merci infiniment pour tes conseils et les statistiques que tu as réalisées (en moins de temps qu'il ne faut pour le dire) et qui auront donné à ce travail un autre relief. Je croise les doigts pour que tu puisses être présent lors de cette soutenance. Même si ça ne devait pas être le cas, je te souhaite tout le bonheur du monde, à toi et toute ta petite famille.

Dans le souci de ne pas paraître redondant, je préfère vous remercier ici, tous les quatre, pour la bienveillance dont vous faites preuve au quotidien.

A ma famille, merci :

A **ma mère**, sans qui je n'aurais jamais réussi. Merci, pour toutes ces années passées à t'occuper de moi, que je sois chez vous ou loin à Marseille. Merci, d'avoir su canaliser l'enfant dissipé que j'ai pu être et de m'avoir transmis un peu de ta rigueur. Je me rends compte aujourd'hui à quel point ça n'a pas dû être tous les jours facile. Merci, pour toutes ces batteries de pierogis que tu auras pris le temps de cuisiner pendant tes vacances et qui m'auront donné la force (et prendre 7 kg en 4 mois) de réussir. Merci, pour les nombreuses tâches administratives que j'ai pu te déléguer et qui n'auront jamais entamé ton enthousiasme et ta pugnacité.

A **mon père**, la personne la plus bienveillante qu'il m'ait été donné de rencontrer, sans qui je n'aurais jamais appris à être heureux. Merci, d'être ce que tu es et d'apprécier des plaisirs aussi simples que de promener les chiens dans les vignes, près de la maison. Merci, d'avoir bâti, seul, année après année notre chez nous et le seul endroit au monde où je me sens pleinement chez moi. Merci, pour ton sens de la justice et tes valeurs que j'essaie à mon tour de porter au mieux au quotidien.

A **ma sœur**, qui m'aura endurci au cours de notre enfance ponctuée de combat fratricide. Je te souhaite tout le bonheur du monde dans ta vie champêtre avec **Adrien**. Merci, pour ces deux petites merveilles que tu nous as offertes. A **Agathe**, ma nièce, qui sera, je n'en doute pas, un vrai petit ange quand elle saura dire autre chose que « non ». A **Antoine**, mon filleul, bébé aux jambes les plus musclées, que j'ai hâte d'accompagner et voir grandir.

A **mes grands-parents**, pour tous ces souvenirs d'enfance en Bretagne.

A **ma marraine**, la première femme à m'avoir pris dans ses bras. Merci, de m'avoir gardé lorsque j'étais enfant et animé par une passion dévorante pour les dinosaures. Merci, pour ton implication. Même si la vie nous a quelque peu éloignés, je ne t'oublie pas.

A **Françoise**, que l'Univers, conscient de toute l'énergie positive que tu lui as envoyée, aura su remercier de la plus belle des façons, avec la plus formidable des filles. Merci, pour ta bonté et tes conseils avisés.

A **Marian**, excellent compteur d'histoire, dont la curiosité n'a de cesse de m'étonner. A **Anaëlle**, pour tous ces moments agréables passés ensemble. Au plaisir de vous voir vous installer prochainement dans le Sud. A **Chahine** qui pourra enfin pleinement vivre son amour de JuL.

A mes amis, merci :

A **Georges**, celui par qui tout à commencé. Notre amitié aura traversé toutes les épreuves de la vie du « c'est nous qu'on a gagné » au « c'est nous qu'on est médecin ». Je n'ose même pas compter le nombre de trucs que nous avons pu découvrir ensemble et qui sont déjà ringards aujourd'hui ou qui le deviendront sous peu. Tous ces trucs qu'on verra plus tard et desquels on dira « c'est toute ma jeunesse ». D'une certaine façon, tu es toute ma jeunesse et le frère que je n'ai jamais eu. A **Clémentine**, toujours élégante. Ce n'est sûrement pas un hasard que la journée de la femme soit aussi le jour de ton anniversaire. Et ce n'est sûrement pas un hasard qu'il ne soit pas tombé sur la journée du Time's Up !

A **Fred**, *sparring-partner* au cours des nombreux stages et de cette année de D4 passés ensemble. Petite tête située légèrement devant moi et sur ma gauche pendant près de 9 mois, chaque fois que je levais la tête de ces collèges qui étaient devenus notre vie. Je ne sais comment te remercier pour toute la motivation que tu as su m'inspirer. Nos pauses thé, nos retours de nuit sur le boulevard Baille et toutes les conversations qui les ont accompagnées auront été autant de bouffées d'oxygène. Je te dois beaucoup. A **Blandine**, femme active et de caractère qui aura su libérer Fred de la torpeur dans laquelle l'avait plongé la Ligue des Légendes.

A **Pierra**, que la nature a généreusement dotée de 42 dents. Un don qui laissait déjà présager de l'homme souriant que tu es devenu et de la bonhomie dont tu fais preuve au quotidien (sans compter sur l'avantage sélectif que cela te procure lors des nombreux repas que nous partageons). Tu auras su trouver en **Sophie** une partenaire de choix avec qui partager ton goût de l'art de vivre à la française. Sophie, membre indissociable du groupe, qui aura eu le mérite de nous faire oublier ce Pierre-Alexandre éméché et transpirant, au T-shirt blanc noué autour du cou.

A **Pierro**, presque 10 ans que nous devons venir tuer le cochon avec toi en Corse au mois de février. Presque 10 ans au cours desquels nous avons eu le temps de partir en Colombie, de partager tant de moments –racontés et re-racontés– qui nous ont rapprochés et plus jamais séparés depuis. Presque 10 ans durant lesquels je t'ai vu prendre confiance en toi pour aujourd'hui trouver ta voie et, enfin, t'épanouir. Tu es des corsicos le plus fidèle et le plus valeureux. Comme Superman a la kryptonite, je ne te connais qu'un seul point faible : le Bacardi.

A **Lucas**, compagnon malheureux des épopées du PSG en ligue des champions. Chaque année déçus, mais chaque année de retour pour remettre une petite pièce dans la machine. Je suis si fier de te voir, en tant que réanimateur, faire preuve d'autant d'abnégation, de sauver tant de vie au quotidien, au détriment de ta propre santé : j'aurais pu écrire cette phrase, mais je ne suis pas dupe et je suis heureux à l'idée de te faire vivre ce grand 8 du compliment. Nous partageons ce même goût pour le sarcasme. A **Morgane**, petit être de lumière coiffé d'un bob Jacquemus, vouant sa vie à l'hôpital, toujours avec le sourire, dans une spécialité ô combien compliquée. Sans aucun sarcasme mais dans l'espoir d'agacer Lucas... Au plaisir de vous retrouver au Costa Rica.

A **JF**, alias coach Massimi, parce qu'il y a du Zidane en toi. Certains ont une part de son talent, un peu de sa conduite de balle, d'autres son implantation capillaire, c'est la vie. A nos parties de Football Manager au cours desquelles nous refaisons le monde, qui nous auront parfois tenues en haleine jusqu'au petit matin. A **Céline**, pour sa joie de vivre et sa simplicité.

A **Samy**, j'aurais eu une pensée pour toi chaque fois que j'arpentais les couloirs du BMT. Ton exil à la Réunion ne m'aura pas fait oublier cet œil lubrique à travers l'entrebâillement de cette porte des urgences. Souvenir de la meilleure garde de mon externat. Peu importe combien de temps, tu seras toujours comme jamais parti lors de tes retours. A **Marion** qui sait te rendre heureux.

A **Bastien Hilezian**, amoureux des activités singulières et des coffrets sous blister. Je vous souhaite, à **Lisa** et à toi, plein de bonheur dans votre future vie à trois, version Deluxe Collector.

A **Bastien Laurent**, puits de connaissance et phare dans l'obscurité. Allure et culture ont beau rimer, tu as bien souvent du mal à les faire cohabiter. C'est malgré tout un bonheur de te voir quitter ton appartement parisien, tes bouquins et de passer des vacances en ta compagnie. Être le 3eme Bastien de ce groupe ne fait pas pour autant de toi la 5eme roue du carrosse.

A **Anne-Claire**, ta bonne humeur et ton souci des autres sont autant de petits bonbons du quotidien. Ça sera une joie de te retrouver en Guadeloupe, avec ce bon vieux **Marco** dans tes bagages. D'ici là tu seras une femme mariée et ça aura été une très belle cérémonie, très émouvante.

A **Grégoire** et **Emma**, compagnons de plongée en eaux froides mais que l'avenir va rapidement réchauffer.

A **Christophe**, garçon d'excellente compagnie, funambule de l'humour et de la vie.

A **Nathan, Daisy, Xavier, Clément, Audrey, Clémentine, Paul-Em', Amandine, Capucine, Enora, Marjorie, Clara, Marie-K, Mathilde, Clément** que je prends plaisir à découvrir.

A mes mentors, merci :

A **Nicolas**, qui aura réalisé une partie des statistiques de cette thèse alors qu'il était en vacances. Merci pour ta réactivité. Formidable pédagogue, merci pour ton implication dans notre formation.

A **Aurélié** et **Anaïs**, que je n'aurais jamais eu le plaisir d'avoir comme cointerne.

A tous ceux qui auront su me transmettre un peu de leur connaissance, avec beaucoup de bienveillance, et dont la liste ne saurait être exhaustive : **Stéphane, Véronique, Jean, Radia, Guillaume, Wassim, Julia, André, Hubert, Jeanne, Flora, Luc, Anne-Laure, Sophie, Amina, Julien, Kevin, Dona, Jean-Philippe...**

A tous les professeurs de mon enfance qui auront cru en moi et m'auront poussé à donner le meilleur de moi-même.

A mes cointernes, merci :

A **Hugo**, qui partage cette passion de toutes ces questions sans réponse et que personne ne se pose. A quelle distance se trouve la ligne d'horizon si je me tiens debout les pieds dans l'eau sur une plage ? Pourquoi l'air est froid si je souffle en pinçant les lèvres alors qu'il est chaud si je souffle la bouche ouverte ? Ou, sujette à débat : Quelle est l'équivalence en lion d'un Myke Tyson ? Ton mode de vie, lui, demeurera pour moi une énigme mais tu restes ma personne préférée de notre promo - quand bien même nous ne sommes que deux. Je ne saurais comment te remercier d'avoir mis au point QuPath, méthode fiable, reproductible et absolument pas chronophage de détection des cellules positives.

A **Marie**, pour son calme et sa gentillesse.

A **Loïc**, pour son non-calme et sa gentillesse. Ce fut un plaisir de partager avec toi ce bureau aux arômes chimiques et variés tel qu'amande grillée/barbe à papa ou encore goyave/raisins secs.

A **Amine**, foetologiste, que j'ai hâte de voir dans *C dans l'air* en allumant ma télé, entouré de gens aux métiers qui n'existent pas vraiment. A **Clément**, autre ahurax du fofo, dont l'incapacité à savoir si son frère jumeau est son vrai ou son faux jumeau m'étonnera toujours. Vous aurez placé très haut le niveau des pauses du midi.

A **Rabaa, Fanny, Hussam, Alexandra, Thomas, Claire, Alexandre, Timotée**, qui me sont très sympathiques.

A tous ces hors anapath qui auront été le sel de ces stages en CHU : **Jessica, Florence, Antoine, Margaux, Élise**.

Aux équipes techniques, merci :

Mille mercis. Je ne me lancerai pas dans une liste exhaustive mais relèverai quelques cas particuliers. *Merci :*

A **Amélie** et **Nico**, probablement le duo de marseillais le mieux assorti. Même dans un film on pourrait se dire que les traits et l'accent ont été trop forcé mais, pour ma plus grande joie, vous existez dans la vraie vie. Vous êtes deux petits soleils.

A **Brigitte**, technicienne d'élite, et parce que toutes les techniciennes ne m'ont pas peint un tableau de Zidane avec le maillot blanc de la finale de 2006. Il est toujours fièrement exposé. J'espère et je ne doute pas que tu profites bien de ta retraite.

A **Mathilda**, deux raisons pour que tu sois citée en dernière. La première : je ne pouvais pas te citer à la suite des cointernes, nous ne sommes restés « que » cointernes si peu de temps. La deuxième : tu as été d'un soutien sans faille, la plus atteinte par mes humeurs - je m'en excuse - ces derniers mois, et cette place au plus près du sujet de thèse prend tout son sens. A cela, j'ajouterais une troisième raison : tu es la personne la plus importante à mes yeux. Merci pour toutes ces attentions qui me touchent au quotidien. Je suis tellement fier de t'avoir à mes côtés. Ici et à l'autre bout du monde, je t'aime.

Évaluation de l'impact pronostic de la prolifération cellulaire à l'aide du ki67 et de PHH3, et de l'expression de la protéine p16 dans les tumeurs fibreuses solitaires méningées

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	2
Épidémiologie	2
Morphologie et histopathologie	3
Immunohistochimie et diagnostic.....	5
Critères pronostiques	6
Évaluation du pronostic des tumeurs fibreuses solitaires du système nerveux central selon l'OMS	8
Intérêt pronostique du Ki67	9
Intérêt pronostique de la protéine p16.....	10
Objectifs	13
MATERIEL ET METHODE	14
Patients et échantillons tumoraux	14
Immunohistochimie	15
Numérisation.....	15
Compte mitotique	16
Évaluation semi-quantitative du Ki67	16
Quantification de la PHH3.....	17
Évaluation de l'expression immunohistochimique de la protéine p16.....	18
Grade tumoral	19
Analyse statistique	19
RESULTATS	20
Description des effectifs.....	20
Valeur pronostique de la protéine p16 dans la cohorte fusionnée (N=86).....	22
Impact pronostique du Ki67 et de la PHH3 mesuré par l'intelligence artificielle au sein de la cohorte (N=86).....	26
DISCUSSION	30
Intérêt pronostique de p16.....	30
Intérêt pronostique du Ki67 et de PHH3	34
Perspectives.....	36
CONCLUSION	37
BIBLIOGRAPHIE	38

INTRODUCTION

Épidémiologie

Les tumeurs fibreuses solitaires (TFS) sont une entité rare de tumeurs du tissu conjonctif. Elles représentent un peu plus de 2% des tumeurs des tissus mous et <1% de toutes les tumeurs du système nerveux central. Leur épidémiologie spécifique est évaluée à 3.7 cas pour 10⁶ patients. Les néoplasies conjonctives du système nerveux central, dans leur globalité, présentent une incidence de 8 cas pour 10⁶ patients[1].

Les tumeurs fibreuses solitaires sont ubiquitaires. La localisation thoracopleurale est la plus représentée avec 22-30% des cas, une part presque équivalente aux localisations méningées qui représentent 27% des cas – ce sont ensuite les tissus-mous des membres inférieurs, du tronc (11%), du rétropéritoine (11%) et de l'orbite qui sont les localisations les plus fréquentes [2].

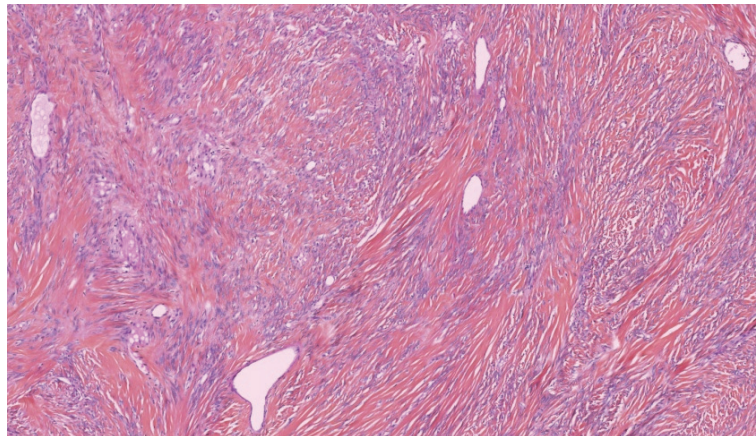
Au niveau du système nerveux central, elles prennent naissance au niveau de la dure-mère. Dans la localisation méningée, leur pronostic est étroitement lié à la récurrence locale du fait de contraintes chirurgicales rendant le contrôle local plus difficile [2][3].

Aucun facteur de risque ou de prédisposition n'est à ce jour établi.

Morphologie et histopathologie

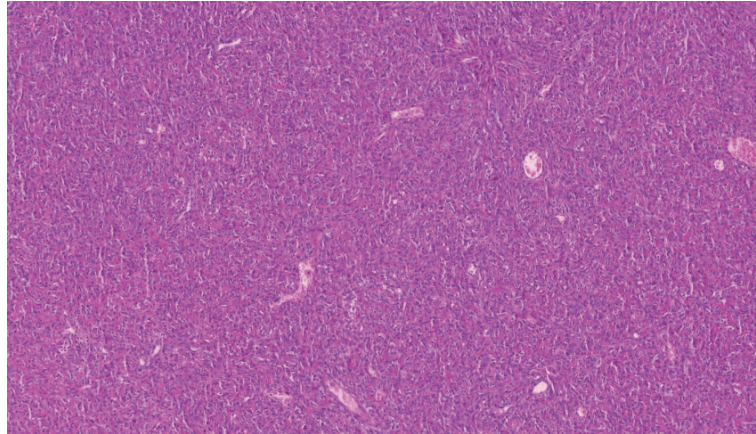
A l'échelle microscopique, les tumeurs fibreuses solitaires peuvent se présenter sous deux formes principales :

- la **forme « fibreuse »**, comporte une élaboration abondante de collagène où s'insinuent les cellules tumorales, avec une densité cellulaire variable d'une zone à l'autre, sans agencement ou organisation particulière. Au sein des foyers plus cellulaires, il est possible de visualiser une organisation branchée des vaisseaux, qui apparaissent arborisés, rappelant les bois de cervidés : ces secteurs de vascularisation particulière, dite « hémangiopéricytaire » varient en proportion au sein de ce phénotype. Dans les zones plus fibreuses, la vascularisation est plus ectasique, constituée de grands espaces vasculaires à la paroi fibro-hyaline. D'un point de vue cytologique, les cellules sont ovalaires ou fusiformes, monotones, reflet de leur génomique simple.[4]



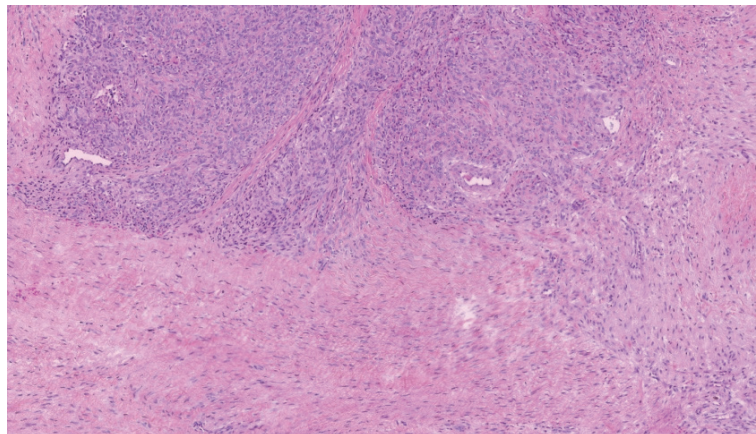
TFS de forme « fibreuse »

- la **forme « cellulaire »** (anciennement hémangiopéricytome) est caractérisée par une densité cellulaire plus homogène et importante, ressemblant morphologiquement aux secteurs les plus denses de leurs homologues fibreux. Par définition, la forme cellulaire n'élabore pas de collagène : les cellules sont tassées les unes contre les autres, sans interposition de stroma. La vascularisation branchée apparaît alors comme prédominante et constitue un argument important d'orientation morphologique. D'un point de vue cytologique, les cellules sont ovoïdes ou ovalaires, avec un cytoplasme plus abondant, mais conservent un certain degré de monomorphisme pour les mêmes raisons moléculaires que leur homologue fibreux.[4]



TFS de forme cellulaire

Cette dualité nosologique entre forme fibreuse et cellulaire fut progressivement abandonnée suite à l'accumulation de données histologiques[5], phénotypiques et moléculaires[6][7]. En effet, certains cas au cours de leur évolution, qu'il s'agisse de récurrence locale ou de métastases, ont pu présenter un aspect morphologique correspondant aux deux formes[8]. Le terme d'hémangiopéricytome a été abandonné au profit de celui de tumeur fibreuse solitaire dans la classification OMS des tissus mous de 2013 et plus récemment dans l'OMS des tumeurs du Système nerveux central de 2021[9][10].



Coexistence de zones fibreuse et cellulaire au sein d'une même tumeur

Immunohistochimie et diagnostic

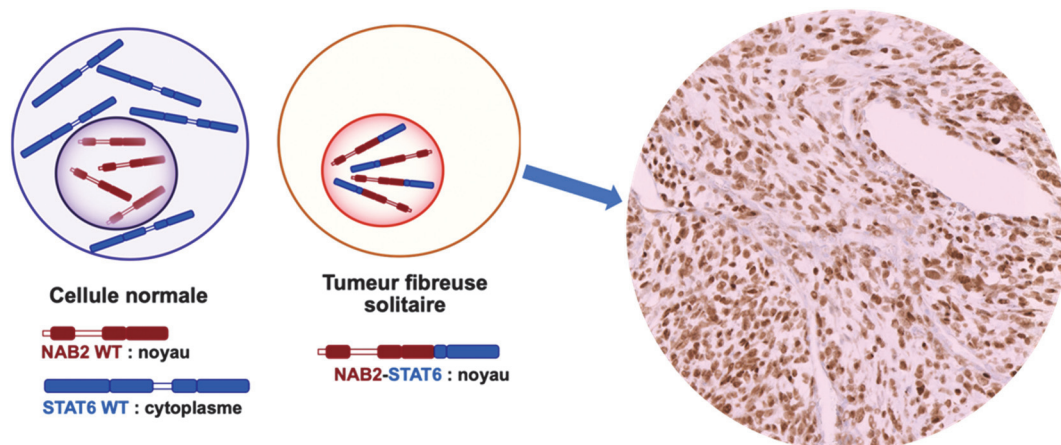
Dans le système nerveux central, le principal diagnostic différentiel est le méningiome, qui peut avoir des aspects confondants avec une tumeur fibreuse solitaire tant d'un point de vue clinique, radiologique[11], qu'histologique. La distinction entre ces entités revêt une importance du fait de leur différence de pronostic.

- CD34 : au niveau du système nerveux central, l'expression du CD34 dans les tumeurs fibreuses solitaires est diffuse et intense dans 90-95% des cas[12], mais une expression faible et focale du CD34 est possible dans 15 à 60% des méningiomes. D'exceptionnels cas de méningiomes peuvent présenter une expression intense et diffuse du CD34[13]. Inversement, le CD34 est négatif dans 5-10% des formes fibreuses et jusqu'à 60% des cas des formes cellulaires[14] de tumeurs fibreuses solitaires.

- Antigène épithélial de membrane (EMA) : EMA est très largement employé en première intention pour le diagnostic des méningiomes[14] et est presque toujours exprimé par ces derniers. Là aussi, les tumeurs fibreuses solitaires peuvent présenter une expression focale de l'EMA jusqu'à 30% des cas[9].

- Récepteur à la progestérone (RP) : une expression nucléaire des récepteurs à la progestérone, classiquement observée dans les méningiomes, peut être présente dans 35% des cas des tumeurs fibreuses solitaires, y compris chez les patients de sexe masculin[15].

Dans ce contexte, devant le manque de performance diagnostique de ces marqueurs, de nouveaux marqueurs semblaient nécessaires. En 2013 deux équipes indépendantes ont rapporté la présence récurrente du gène de fusion *NAB2-STAT6* dans les TFS quel que soit leur localisation. Ce gène de fusion entraîne une relocalisation nucléaire de la protéine STAT6 qui peut être mise en évidence par immunohistochimie avec une sensibilité d'environ 95% et une forte spécificité puisque seuls les liposarcomes bien différenciés/dédifférenciés peuvent l'exprimer puisque STAT6 se trouve dans la région 12q13 amplifiée de façon caractéristique dans ces tumeurs [16]. La détection du transcrit de fusion *NAB2-STAT6* a permis de reclasser des tumeurs fibreuses solitaires diagnostiquées à tort en méningiomes anaplasiques[7].



Relocalisation nucléaire de STAT6 et positivité nucléaire de STAT6 en immunohistochimie

Critères pronostiques

Au cours du temps, de nombreuses études ont mis en évidence des variables potentiellement pronostiques pour ces tumeurs.

La **localisation** méningée est de plus mauvais pronostic avec une récurrence locale et une survie globale diminuée du fait de contraintes chirurgicales limitant le contrôle local de la maladie. Une localisation spinale serait de meilleur pronostic alors que les localisations infra-tentorielles ont un caractère plus péjoratif.[17]

L'intérêt pronostique de la **taille** a été rapporté mais, à ce jour, aucune valeur seuil de taille n'a été mise en évidence dans les TFS méningées compte tenu du volume limité de la boîte crânienne.[18][17]

Quel que soit la localisation, la qualité de l'**exérèse chirurgicale** est pronostique pour la récurrence locale ainsi que de la survie à long terme[19]. Au niveau du système nerveux central le chirurgien évalue cette qualité d'exérèse, complète ou sub-totale, à l'aide du grade de Simpson, classiquement utilisé également dans les méningiomes[20].

L'**index mitotique** est actuellement considéré comme le marqueur pronostique histologique le plus déterminant, indépendamment de la localisation. Il est le reflet de l'activité proliférative de la tumeur. Il est prédictif que ce soit pour la survie globale, la survie sans récurrence ou l'évolution métastatique. Il existe une corrélation linéaire entre l'index mitotique et le pronostic. Le compte mitotique est réalisé en routine en coloration standard HPS (hémalun, phloxine, safran). Cependant, ce critère manque de reproductibilité du fait que l'évaluation du

nombre de mitoses est réalisée sur 10 champs à fort grandissement. La variabilité de la taille des champs entre les microscopes, et donc de la quantification du nombre de mitoses entre les pathologistes, introduit un biais de mesure. Des techniques immunohistochimiques telles que la PHH3 (Phospho-Histone H3) ont été développées dans le but de marquer et d'aider à la quantification des mitoses[21]. Devant les limites de la méthode manuelle du comptage des mitoses, et avec l'essor de l'intelligence artificielle (IA) [22]–[24], un changement de nos pratiques courantes semble être la voie à suivre en vue de l'uniformisation, et par conséquent de la reproductibilité, de l'évaluation de l'index de prolifération tumorale. En effet, plusieurs études ont déjà montré l'intérêt de l'intelligence artificielle pour l'évaluation quantitative des marqueurs immunohistochimiques [25], [26]. L'utilisation des méthodes d'intelligence artificielle a bien été décrite dans les tumeurs neuroendocrines, les mélanomes ainsi que dans les tumeurs du sein[25][27][28]. En ce qui concerne les tissus mous, seules les GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales) et les tumeurs du stroma utérin ont été étudiées [29], [30].

La **dédifférenciation** est un phénomène rare, concernant moins de 8% des cas de tumeurs fibreuses solitaires. Elle correspond à la survenue d'un contingent clonal « sarcomateux », présentant des atypies de haut grade et une cytologie de haut grade associée à un index mitotique élevé, au sein d'une tumeur primitive, d'une récurrence ou d'une métastase. Elle est associée à un pronostic péjoratif avec une nette diminution de la survie sans récurrence, de la survie sans métastase et de la survie globale. La médiane de survie des formes dédifférenciées est de 30 mois[31]. Elle est exceptionnelle dans les formes méningées.

La valeur pronostique de certains critères comme l'**âge**, la **nécrose**, la **cellularité** et le **pléomorphisme** est par contre controversée[32]–[34].

Évaluation du pronostic des tumeurs fibreuses solitaires du système nerveux central selon l'OMS

La classification OMS des tissus mous et de l'os[9] classe les tumeurs fibreuses solitaires dans le groupe des tumeurs de malignité intermédiaire rarement « métastasiantes ». Les critères de malignité histologiques sont l'infiltration des tissus environnants, la présence de secteurs d'hypercellularité, les atypies cytonucléaires, la nécrose tumorale et un index mitotique ≥ 5 mitoses pour 10 champs à fort grossissement. Ce dernier critère est considéré comme étant le plus prédictif d'une évolution péjorative[19]. Cependant, l'évaluation du pronostic reste difficile du fait d'une survenue tardive des épisodes de métastase et de récurrence locale, nécessitant des durées de suivi longues. Une proposition de stratification en classe de risque a été proposée par *De Micco et al.* incluant des paramètres cliniques : âge et taille et histologique : index mitotique et nécrose[32].

Du fait de la localisation méningée, bien que le risque métastatique existe, le pronostic est étroitement lié à l'infiltration tumorale et au risque de récurrence locale. En effet, au niveau du système nerveux central, l'évolution locale et l'envahissement des structures de voisinage a plus de risque d'aboutir au décès que la survenue de métastases.

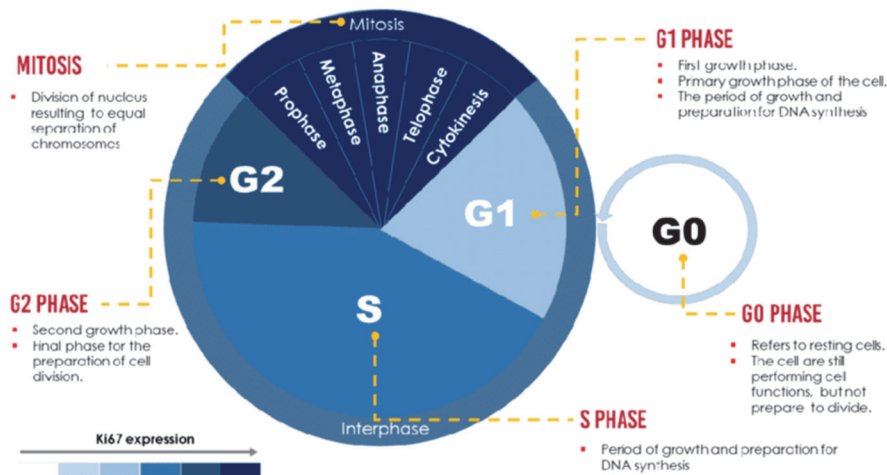
Selon la nouvelle classification OMS du système nerveux central à paraître se basant sur deux études[35], [36], le grading histologique est basé sur une combinaison reposant sur l'activité mitotique et la présence de nécrose. Dans les deux études, l'activité mitotique était évaluée sur 10 champs à fort grossissement (grossissement x400) dans les zones les plus prolifératives. Les grades suivants ont été identifiés :

CNS WHO	Mitoses/mm ²	Mitoses/10 HPF	Nécrose
Grade I	<2,5	<5	absence
Grade II	$\geq 2,5$	≥ 5	absence
Grade III	$\geq 2,5$	≥ 5	présence

Grade de malignité des tumeurs fibreuses solitaires selon la classification OMS 2021

Intérêt pronostique du Ki67

L'expression de Ki67 est finement régulée par des microARNs spécifiques, elle est produite pendant tout le cycle cellulaire, avec un maximum dans les phases G2 et M (phase de la mitose) et n'est pas exprimée en phase G0.



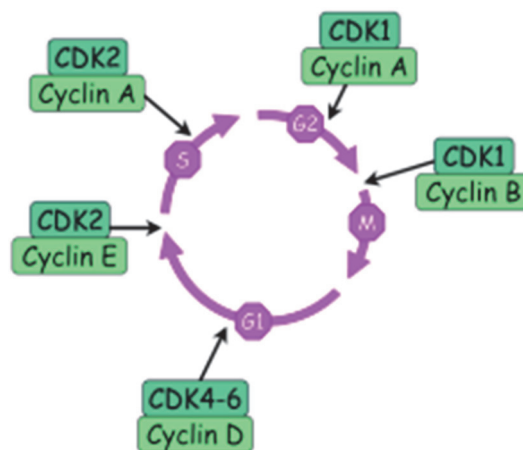
Expression du Ki67 au cours du cycle cellulaire

L'intérêt pronostique de l'index mitotique étant déjà établi, l'évaluation semi-quantitative de l'expression du Ki67, marqueur lui aussi de prolifération cellulaire, semble être un moyen alternatif ou supplémentaire d'appréhender le pronostic de ces tumeurs. Certaines études ont mis en évidence un intérêt pronostique du Ki67 de façon indépendante, notamment avec un seuil à 10%, ou combiné avec d'autres facteurs : taille tumorale, compte mitotique et nécrose[37][38]. Cependant, d'autres études ont conclu en son absence de valeur pronostique[39]. A ce jour, le Ki67 n'apparaît pas dans les scores d'évaluation du pronostic[35]. Dans ce contexte, une évaluation de l'intérêt pronostique du Ki67, à l'aide d'une méthode fiable et reproductible guidée par l'intelligence artificielle semble nécessaire.

Intérêt pronostique de la protéine p16

Le gène *CDKN2A* codant pour la protéine p16 appartient à la famille de gènes *INK4* et est localisé sur le chromosome 9p21[40]. La protéine p16 inhibe la prolifération du cycle cellulaire via son action sur CDK4 (Cycline Dependante Kinase 4) et CDK6 (Cycline Dependante Kinase 6).

Les CDKs sont actives uniquement sous forme d'un complexe entre une sous unité catalytique CDK et une sous unité régulatrice cycline dont l'expression - synthèse et dégradation - est régulée au cours de la progression dans le cycle. Le rôle principal des complexes Cyclines D/CDK4 ou CDK6 formés au cours de la phase G1 est d'inactiver par phosphorylation la protéine du rétinoblastome pRb[41].



Contrôle du cycle cellulaire par les complexes Cyclines/CDKs

Sous sa forme hypophosphorylée, la protéine pRb exerce une action antiproliférative en se liant à son tour avec le facteur de transcription E2F [42]. Elle empêche ainsi la transcription de plusieurs gènes requis pour la progression dans le cycle cellulaire.



Régulation de l'activité transcriptionnelle d'E2F1 via la phosphorylation de pRb

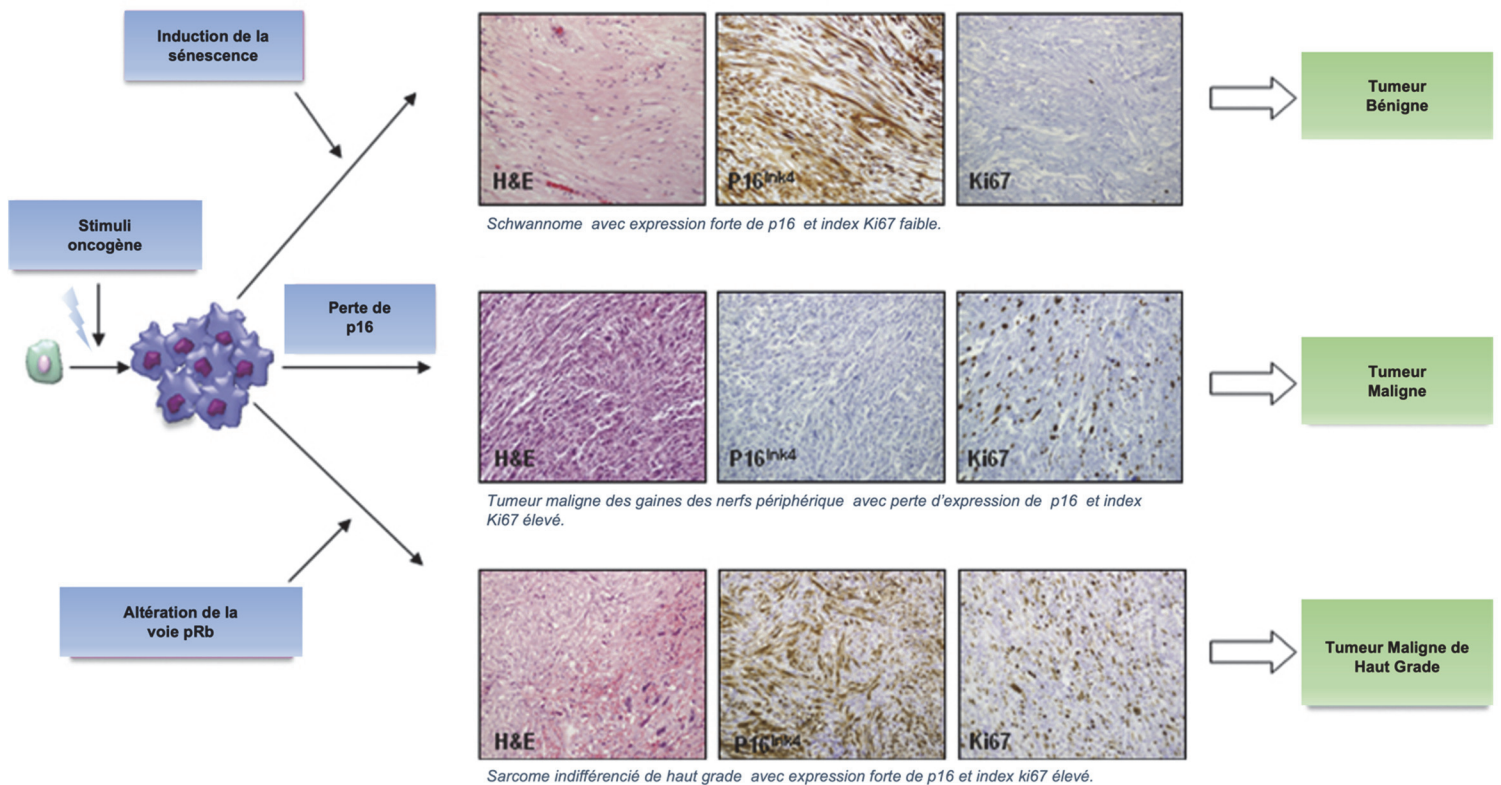
Les membres de la famille INK4, dont la protéine p16 fait partie, jouent un rôle de régulation du cycle cellulaire en inhibant spécifiquement la liaison entre les CDK4 et CDK6, et la Cycline D. La protéine p16 régule négativement l'activité du complexe cycline D1-CDK4/6 et empêche l'inactivation de pRb via sa phosphorylation. La protéine p16 entraîne de ce fait l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1.

La région chromosomique 9p21 est l'objet de délétions dans de nombreux cancers, ces délétions ont suggéré la présence d'un gène suppresseur de tumeur sur ce locus. p16 est considéré comme le « gène du mélanome familial ». En effet, c'est dans le mélanome multiple atypique familial (FAMM), qui représente 5 à 10% des cas de mélanomes, que le rôle de p16 a été initialement établi[40]. La fréquence d'inactivation de p16 concernerait au total 26% des tumeurs malignes, soit le deuxième gène le plus impliqué dans les tumeurs malignes après p53[43]. La fréquence de l'inactivation du gène *p16* dans les cancers est de 20 % dans le cancer du sein à 85 % dans l'adénocarcinome pancréatique[44].

Les altérations moléculaires à l'origine de la perte de fonction du gène *p16* dans les tumeurs solides sont variées. Il peut s'agir de mutations ponctuelles (carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou), de délétions (plus fréquente dans les adénocarcinomes pancréatiques), d'insertions, d'anomalies de méthylation des promoteurs (adénocarcinome gastriques) inhibant la transcription.

La détection de la protéine p16 est utilisée en routine entre autre pour la détection du virus HPV (Human Papilloma Virus) dans les néoplasies épithéliales ano-génitales ainsi que dans les cancers épidermoïdes de l'oropharynx[45][40]. Dans ces tumeurs, une oncoprotéine - E7 - virale joue un rôle d'inhibition conduisant à une surexpression de p16 détectable en immunohistochimie[45]. L'expression de p16 est aussi utilisée dans le cadre du diagnostic différentiel entre adénocarcinome endocervical et carcinome endométrioïde[46]. Dans les tumeurs de l'oropharynx, l'expression de p16 est corrélée à un meilleur pronostic[47].

Dans les tumeurs des tissus mous, p16 aide au diagnostic différentiel entre variants de léiomyomes et léiomyosarcomes utérins[48]. Il en est de même pour les liposarcomes dédifférenciés dans lesquels p16 est plus souvent surexprimée que dans les liposarcomes bien différenciés [49]. Dans les sarcomes d'Ewing, les altérations du gène codant pour p16 détectés en FISH (Fluorescent In Situ Hybridation) sont associées à des tumeurs au pronostic plus sombre[50].



Représentation schématique des mécanismes expliquant les différents profils d'expression de p16.



NAB2 exerce une activité de répression transcriptionnelle sur certains gènes de la famille Early Growth Response (EGR), comme EGR1. EGR1 est impliqué dans la croissance tumorale et la régulation de l'apoptose à la suite d'un stress cellulaire. La fusion du domaine N-terminal de NAB2 et du domaine C-terminal de STAT6 induit la transcription permanente de EGR1 et de ses gènes cibles[51]. L'expression de la protéine p16 est liée à l'activation du facteur de transcription EGR1 dans les processus de transformation malins des kératinocytes. De plus, il a été démontré qu'une infection avec un rétrovirus contenant EGR1 augmentait l'expression de la protéine p16 au sein des kératinocytes[52].

A ce jour, une seule étude s'est intéressée à la signification pronostique de l'expression de p16 dans les tumeurs fibreuses solitaires. Cette étude a été menée sur une cohorte de 23 patients avec un seuil de positivité de l'immunohistochimie p16 fixé à 50% des cellules tumorales marquées. La surexpression de p16 était associée à un grade tumoral plus élevé et à une survie sans récurrence nettement inférieure (113 mois vs 30 mois)[53].

Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact pronostic de l'expression la protéine p16, du ki67 et de la PHH3 en immunohistochimie pour les tumeurs fibreuses solitaires méningées, dans une cohorte réactualisée.

La protéine p16 a été décrite comme étant un possible facteur pronostic dans les tumeurs fibreuses solitaires dans une seule étude[53]. Dans le but de valider le potentiel pronostic de p16 dans ces tumeurs, d'autres études, notamment avec des cohortes plus larges, semblaient requises.

Il serait nécessaire d'apporter des données supplémentaires concernant l'applicabilité et l'intérêt pronostic du ki67 et de la PHH3 à l'aide d'une méthode s'appuyant sur un programme d'intelligence artificielle[54]. Ces paramètres pourraient être mieux évalués et reproduits à travers l'utilisation d'une méthode standardisée.

MATERIEL ET METHODE

Patients et échantillons tumoraux

Cette étude a été menée sur deux cohortes indépendantes :

Une cohorte de 41 patients avec un diagnostic de tumeur fibreuse solitaire du système nerveux central, posé entre 2010 et 2020, a été sélectionnée à partir d'une base de données informatisée interne à notre service. Au total, 97 diagnostics de tumeurs fibreuses solitaires ont été recensés dans notre centre entre 2010 et 2020. Pour l'ensemble de ces 97 cas, la sélection des blocs, les examens immunohistochimiques et la numérisation des lames avaient été réalisés. Les tumeurs extra-méningées, majoritairement recrutées via le réseau RREPS ont été exclues temporairement de l'étude. Les récives chez un même patient et une durée de suivi inférieure à 10 mois étaient des critères d'exclusion pour les formes méningées. 25 patients ont été retenus en vue d'analyses statistique.

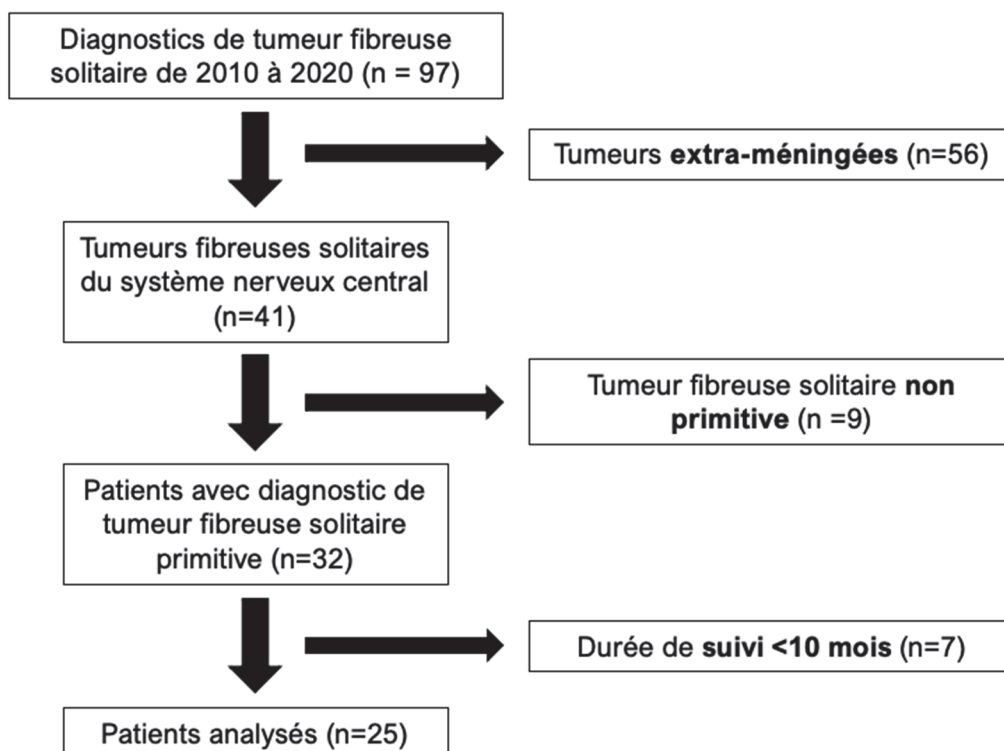


Figure 1 - Diagramme de flux : Cohorte 2010-2020

Une autre cohorte de 61 patients, déjà préalablement incluse dans une étude réalisée dans notre service, a également été analysée. Cette cohorte rétrospective était multicentrique nationale, les patients provenant de l'hôpital de la Timone, de la Pitié Salpêtrière et de Lyon incluait des patients présentant une tumeur du système nerveux central dont le diagnostic de tumeur fibreuse solitaire était antérieur à 2010.

Cette cohorte avait fait l'objet d'une étude portant sur la concordance des méthodes d'évaluation manuelle et automatique - guidé par l'intelligence artificielle (logiciel QuPath) - des marqueurs de la prolifération, le Ki67 et la PHH3. L'approche se voulait avant tout didactique, avec pour objectif principal de valider une méthode fiable et reproductible d'évaluation de ces marqueurs, tout en recueillant une première série de données concernant l'impact pronostic de ces marqueurs[54].

La cohorte la plus récente avait pour but de reproduire la méthode d'évaluation du Ki67 et PHH3 par l'intelligence artificielle et également d'étendre la cohorte pour l'étude statistique évaluant la valeur pronostique de ces marqueurs.

Pour les deux cohortes, les données cliniques recueillies incluaient l'âge au diagnostic initial, le sexe, le suivi des événements tel que la récurrence locale, la survenue d'une métastase ou le décès à partir des dossiers patients informatisés. Le traitement des données a été validé en aval et enregistré au RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données de l'AP-HM sous le numéro d'étude 2021-23. Les patients pour lesquels le consentement n'était pas disponible ont été informés par courrier et il leur avait été joint un formulaire d'opposition. La non-opposition faisait office de consentement. Le neurochirurgien définissait la qualité d'exérèse de la chirurgie comme étant complète ou incomplète. Pour chaque cas, un bloc de référence inclus en paraffine a été sélectionné à des fins d'analyse histologique et immunohistochimique. Le diagnostic de tumeur fibreuses solitaire était confirmé par la positivité nucléaire de STAT6.

Immunohistochimie

Les lames étaient déparaffinées au xylène, hydratées à l'alcool puis plongées dans un bain-marie – 30 minutes à pH 9. La peroxydase endogène était bloquée. Le marquage était réalisé à l'aide d'un système entièrement automatisé (Benchmark XT system ; Ventana Medical Systems Inc., Tucson, AZ) et des anticorps Ki67 (clone MIB-1, 1:100 ; Dako), PHH3 (clone PHH3, 1:500, Cellmarque) et p16 (clone E6H4 pré dilué).

Numérisation

Les lames ont été numérisées dans notre service au grandissement x20 avec un scanner de lame S210 NanoZoomer (Hamamatsu Photonics K.K.).

Compte mitotique

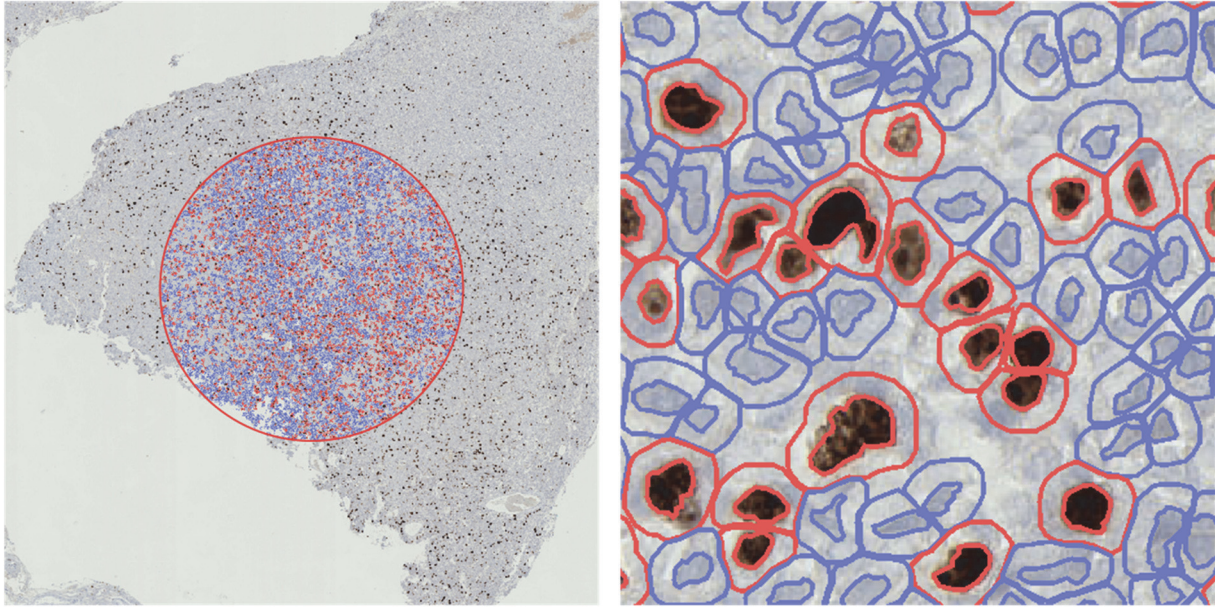
Le comptage des mitoses a été réalisé sur des lames colorées de façon standard HES, dans les zones les plus prolifératives, par deux opérateurs indépendants. Les mitoses étaient comptées sur 10 champs contigus à fort grossissement (x400), correspondant à une surface de 2 mm².

Évaluation semi-quantitative du Ki67

L'estimation semi-quantitative du Ki67 a été réalisée selon deux méthodes sur les mêmes lames marquées immunohistochimiquement par le Ki67 : une méthode dite « eyeball » et une méthode « automatisée » guidée par un logiciel d'intelligence artificielle.

La méthode dite « eyeball » a été réalisée au microscope par deux opérateurs indépendants. L'évaluation semi-quantitative a été évaluée sur l'ensemble de la lame puis au niveau des zones de hot-spot, correspondant aux zones où le rapport noyaux marqués par le Ki67/noyaux non marqués semblaient le plus élevé.

La méthode « automatisée » par le logiciel d'intelligence artificielle a été réalisée à l'aide du logiciel d'analyse d'image QuPath, disponible en open source. La région analysée était une ellipse de 1674 µm de rayon, correspondant à une aire de 1 mm². Le programme d'analyse d'image de détection des cellules positives était lancé avec les mêmes paramètres que ceux fixés par une précédente étude réalisée dans notre service, afin de détecter au mieux les cellules marquées par l'anticorps et d'éviter la détection de potentiels lymphocytes marqués, de faux marquages, ou d'autres potentiels bruits de fond. La détection des cellules positives permettait l'estimation du Ki67 en pourcentage du rapport : nombre de cellules positives détectées/nombre de cellule totale par mm² rapporté à 100 cellules.



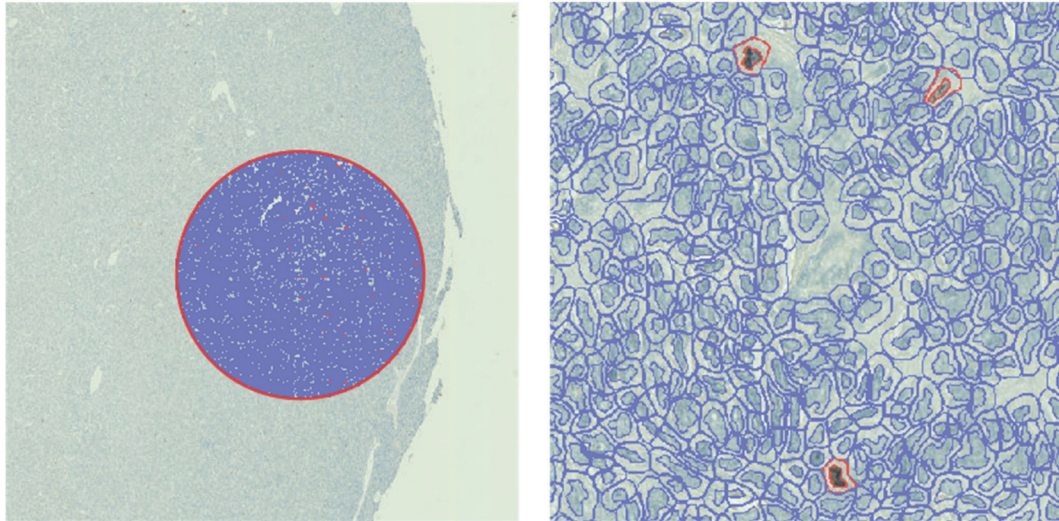
Comptage automatique Ki67 (logiciel QuPath) : sélection d'une zone de hot-spot. Les cellules détectées sont marquées en bleu. Les cellules considérées comme positives sont marquées en rouge.

Quantification de la PHH3

La quantification de la PHH3 a été réalisée selon deux méthodes sur les mêmes lames marquées immunohistochimiquement par la PHH3. Une méthode dite « manuelle » et une méthode « automatisée » guidée par un logiciel d'intelligence artificielle.

La méthode dite « manuelle » a été réalisée au microscope par un pathologiste comptant les cellules tumorales marquées positivement par la PHH3 sur 10 champs contigus à fort grossissement, correspondant à une surface de 2 mm².

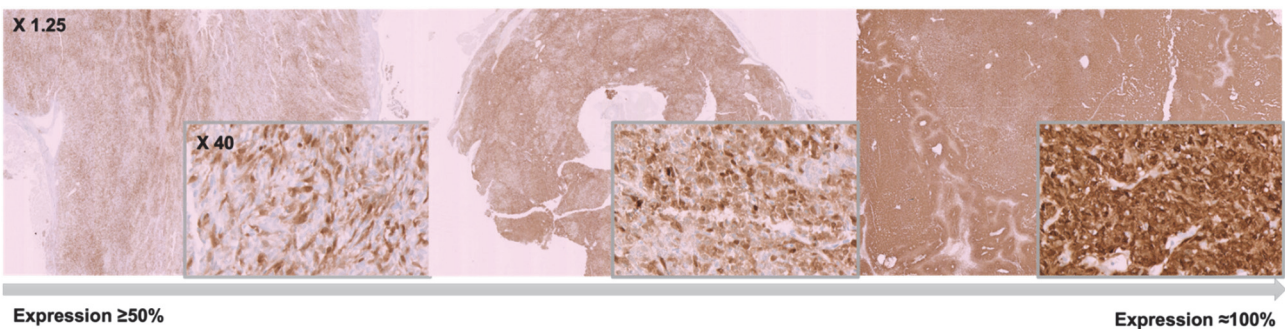
La méthode « automatisée » a été réalisée à l'aide du logiciel QuPath, selon la même méthode que pour l'évaluation du Ki67. La zone d'analyse était une ellipse d'une aire de 1 mm². Le résultat de l'analyse de détection des cellules positives donnait un résultat étant le rapport : nombre de cellules positives/nombre totale de cellules rapporté à 10 000 cellules.



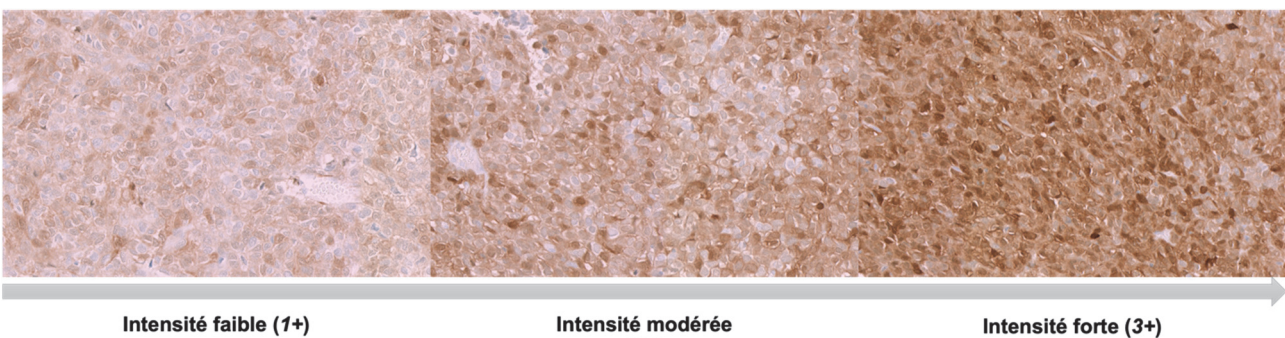
Comptage automatique de la PHH3 (logiciel QuPath) : sélection d'une zone de hot-spot. Les cellules détectées sont marquées en bleu. Les cellules considérées comme positives sont marquées en rouge.

Évaluation de l'expression immunohistochimique de la protéine p16

L'expression de la protéine p16 a été évaluée par deux pathologistes par lecture de l'ensemble. Le résultat était exprimé en pourcentage de cellules tumorales positives et le degré d'intensité de l'immunomarquage était également noté. Pour être considéré comme positif le marquage devait être nucléaire, ou nucléaire et cytoplasmique, au niveau des cellules tumorales. L'intensité de l'expression était cotée en 3 grades selon l'intensité la plus représentée sur la lame : grade 1 pour un marquage d'intensité faible, grade 2 pour un marquage d'intensité modérée et grade 3 pour un marquage d'intensité fort.



Évaluation du pourcentage d'expression du marquage de p16 en immunohistochimie



Évaluation de l'intensité du marquage de p16 en immunohistochimie

Grade tumoral

Les tumeurs ont été assignées à un grade tumoral selon le grade OMS 2021 selon leur nombre de mitoses pour 10 champs à fort grossissement et la présence ou l'absence de nécrose.

Analyse statistique

Les variables continues ont été décrites par leur moyenne, valeur minimum et maximum. Les variables catégorielles ont été décrites par leur effectif et leur pourcentage.

Prism 8 (Graphad Software Inc.) et SPSS Statistics (IBM Corp.) ont été utilisés pour réaliser les analyses statistiques. Les tests ont été réalisés en situation bilatérale avec un intervalle de confiance à 95%. Ils ont été considérés comme positifs statistiquement significatifs pour $p \leq 0,05$. La survie sans événement a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et les distributions de survie sans événement ont été comparées par le test du log-rank.

RESULTATS

Description des effectifs

La cohorte la plus récente, regroupant les cas de tumeurs fibreuses solitaires diagnostiqués dans notre service entre 2010 et 2020 comptaient 25 patients, dont 14 femmes (56%) et 11 hommes (44%). L'âge moyen au diagnostic était de 51 ans. La durée de suivi moyen au sein de cette cohorte était de 49 mois. L'évaluation des marges après résection par le chirurgien retrouvait des marges saines pour 12 patients (48%), non saines pour 2 patients (8%), et été non renseignées pour 11 patients (44%). Un seul patient (4%) avait eu une évolution métastatique de sa maladie avec des métastases multiples hépatiques et osseuses. 4 patients (16%) avaient récidivé localement.

8 tumeurs étaient de grade I (32%), 11 de grade II (44%) et 6 de grade III (24%) selon le grading OMS 2021. Histologiquement, 17 patients (68%) présentaient plus de 5 mitoses / 2 mm², et des secteurs nécrotiques étaient présents chez 5 patients (20%). 17 patients (68%) avaient un compte mitotique ≥ 5 mitoses / 2 mm². Les données sont résumées dans le tableau 1.

Caractéristiques des patients	Nombre (%)
Total Cohorte 2010 à 2020	25 (100)
Age moyen au diagnostic (années)	51 (14 - 78)
Durée de suivi moyenne (mois)	49 (10 - 110)
Sexe	
Femme	14 (56)
Homme	11 (44)
État macroscopique des marges	
Complètes	12 (48)
Incomplètes	2 (8)
Non renseignées	11 (44)
Métastase	
Oui (+)	1 (4)
Non (-)	24 (96)
Récidive	
Oui (+)	4 (16)
Non (-)	21 (84)
Grade OMS 2021	
Grade I	8 (32)
Grade II	11 (44)
Grade III	6 (24)
Mitoses	
0-4	8 (32)
≥ 5	17 (68)
Nécrose	
Présence (+)	6 (24)
Absence (-)	19 (76)
Mitoses/2mm²	
0-4 mitoses	8 (32)
≥ 5 mitoses	17 (68)

Tableau 1 – Description des effectifs, cohorte 2010-2020

La cohorte de 86 patients, regroupant la cohorte récente des cas de tumeurs fibreuses solitaires méningées, diagnostiqués entre 2010 et 2020 décrite précédemment, ainsi que la cohorte de 61 patients - des cas de tumeurs fibreuse solitaires méningées antérieures à 2010 -, comportait 45 femmes (56%) et 41 hommes (44%). L'âge moyen au diagnostic était de 51 ans. La durée de suivi moyen au sein de cette cohorte était de 64 mois. L'évaluation des marges après résection par le chirurgien retrouvait des marges saines pour 35 patients (41%), non saines pour 32 patients (37%), et été non renseignées pour 19 patients (22%). Un seul patient (1%) avait eu une évolution métastatique de sa maladie. 30 patients (35%) avaient récidivé localement. 41 tumeurs étaient de grade I (48%), 33 de grade II (38%) et 12 de grade III (14%) selon le grading OMS 2021. Histologiquement, 45 patients (48%) présentaient plus de 5 mitoses/2mm², et des secteurs nécrotiques étaient présents chez 17 patients (20%). Les données sont résumées dans le tableau 2.

Caractéristiques des patients	Nombre (%)
Total fusion des cohortes	86 (100)
Age moyen au diagnostic (années)	51 (14 – 78)
Durée de suivi moyenne (mois)	64 (7 – 268)
Sexe	
Femme	45 (52)
Homme	41 (48)
Qualité d'exérèse	
Complètes	35 (41)
Incomplètes	32 (37)
Non renseignées	19 (22)
Métastase	
Oui (+)	1 (1)
Non (-)	85 (99)
Récidive	
Oui (+)	30 (35)
Non (-)	56 (65)
Grade OMS 2021	
Grade I	41 (48)
Grade II	33 (38)
Grade III	12 (14)
Mitoses	
0-4	41 (48)
≥ 5	45 (52)
Nécrose	
Présence (+)	17 (20)
Absence (-)	70 (80)
Mitoses/2mm²	
0-4 mitoses	41 (48)
≥ 5 mitoses	45 (52)

Tableau 2 – Description des effectifs, fusion des deux cohortes

Valeur pronostique de la protéine p16 dans la cohorte fusionnée (N=86)

L'expression de p16 en immunohistochimie était, parmi les tumeurs de grade I (N=41), <50% pour 33 cas (80,5%), ≥50% pour 8 cas (19,5%). Pour les tumeurs de grade II (N=33), on relevait une absence d'expression pour 5 cas (15%), une expression sur moins de 50% des cellules tumorales pour 16 cas (80%) et une expression supérieure à 50% des cellules tumorales pour 12 cas (36%). Au sein des tumeurs de grade III (N=12), une seule tumeur (8%) n'exprimait pas p16, 5 (42%) l'exprimait sur moins de 50% des cellules tumorales et 6 (50%), l'exprimait sur plus de 50% des cellules tumorales. Parmi les 6 tumeurs de grade III exprimant p16 sur ≥50% des cellules tumorales, 5 d'entre elles avaient une expression diffuse de la p16 sur la totalité des cellules tumorales ; la dernière avait une expression de la p16 de plus de 90%.

Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative avec le grade. Ces résultats ont été obtenus à l'aide du test de Chi² de Pearson (p=0,061). (Tableau 3)

Expression de p16	<50%	≥50%
Grade OMS I (N=41)	33 (80,5%)	8 (19,5%)
Grade OMS II (N=33)	20 (60,6%)	13 (39,4%)
Grade OMS III(N=12)	6 (50%)	6 (50%)
Total	59 (68,6%)	27 (31,4%)

Tableau 3 - Expression de la p16 selon le grade OMS - p=0,061

L'intensité de l'expression était évaluée initialement selon 3 intensités de marquage : faible, modérée et forte. En pratique, sur l'ensemble de la cohorte (N=86), l'intensité faible n'a concerné que 2 cas. Sur l'ensemble des cas, l'intensité était évaluée comme modérée, pour 18 cas (24%), ou forte, pour 54 cas (73%). (Tableau 4)

Intensité du marquage de p16	Faible	Modérée	Forte
Grade OMS I (N=35)	2 (6%)	7 (20%)	26 (74%)
Grade OMS II (N=28)	0	7 (25%)	21 (75%)
Grade OMS III(N=11)	0	4 (36%)	7 (64%)

Tableau 4 - Intensité d'expression de la p16 selon le grade OMS

La médiane pour la **survie sans récurrence** en fonction du **pourcentage de cellules positives pour p16 avec un seuil 50%** était de **145 mois** dans le groupe où le pourcentage d'expression était $<50\%$ contre **47 mois** dans le groupe où le pourcentage d'expression était $\geq 50\%$ (log rank, $p=0,008$). (Figure 1). Au total, 27 patients avaient récidivé pendant la durée du suivi, 13 dans le groupe avec une expression de la p16 $<50\%$ et 14 dans le groupe ayant une expression de la p16 $\geq 50\%$.

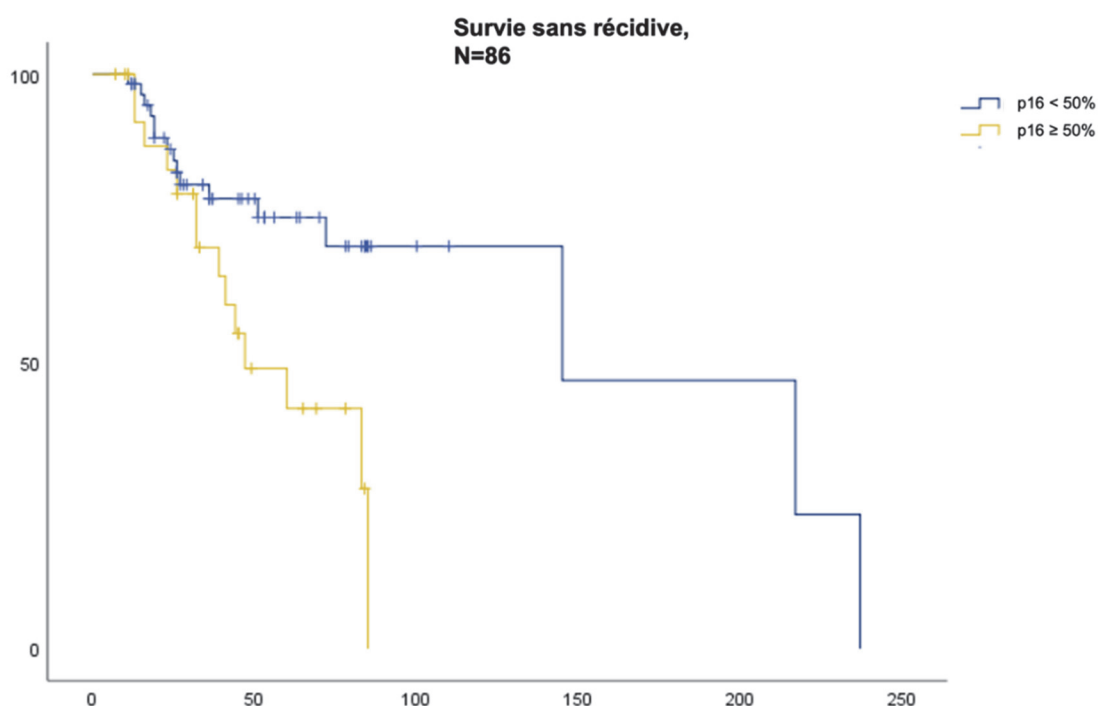


Figure 1 - Survie sans récurrence : selon un seuil d'expression de p16 à 50% (N=86) – p=0,008

La médiane pour la **survie globale** en fonction du **pourcentage de cellules positives pour p16 avec un seuil fixé à 50%** était de 249 mois dans le groupe où le pourcentage d'expression était <50% contre 116 mois dans le groupe où le pourcentage d'expression était ≥50% (log rank, p=0,011). (Figure 2)

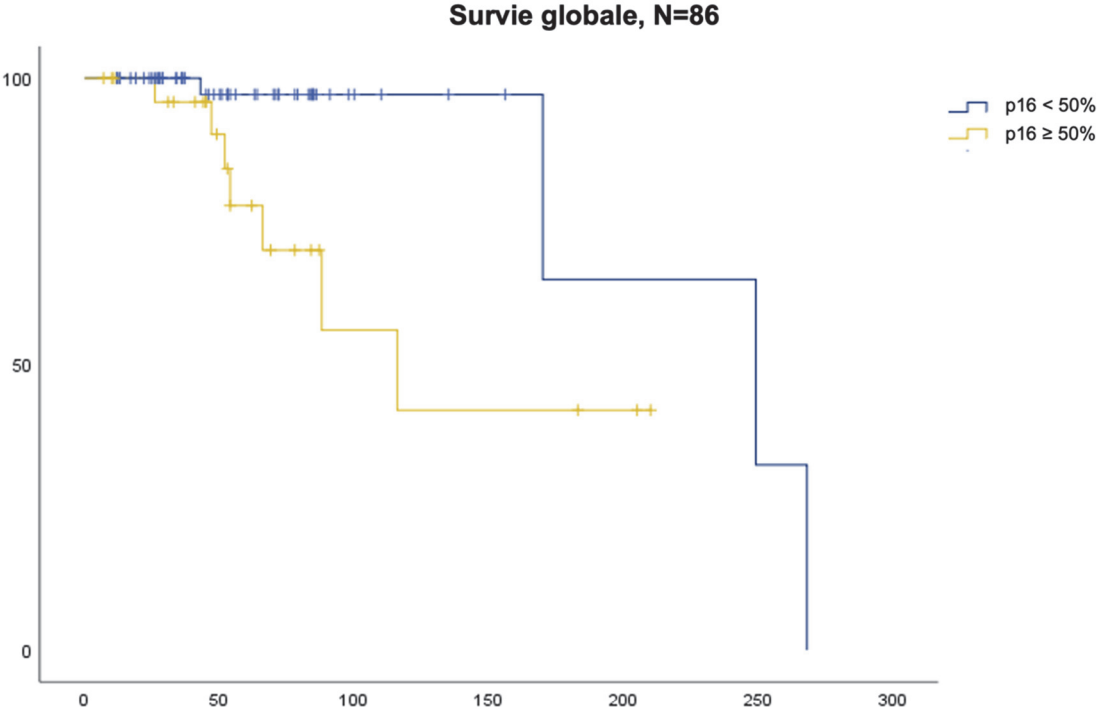


Figure 2 - Survie globale : selon un seuil d'expression de p16 à 50% (N=86) – p=0,011

L'intensité de l'expression de p16 a été analysée de façon binaire, en regroupant les cas exprimant p16 - exprimée de 1 à 3 - d'une part, et les cas n'exprimant pas p16 d'autre part. La survie sans récurrence médiane en fonction de l'intensité d'expression de p16 était de 214 mois dans le groupe où la p16 était exprimée et de 84 mois dans le groupe où la p16 n'était pas exprimée (log rank, $p=0,586$). (Figure 3)

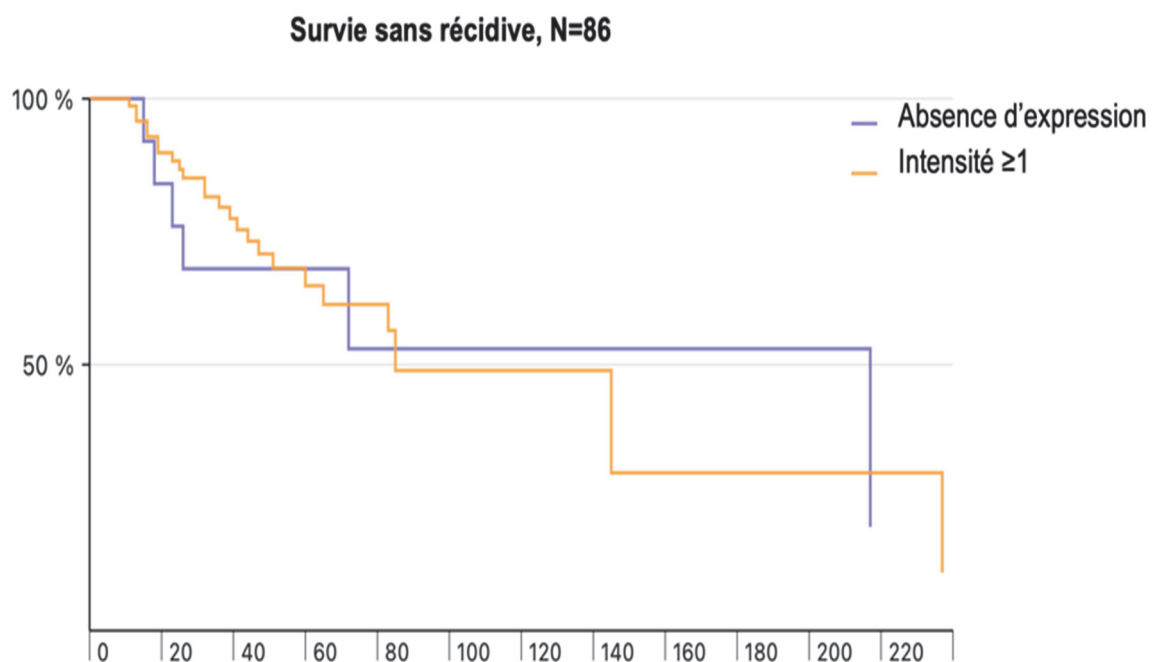


Figure 3 -Survie sans récurrence selon l'intensité d'expression de p16 (N= 86) – $p=0,586$

Impact pronostique du Ki67 et de la PHH3 mesuré par l'intelligence artificielle au sein de la cohorte (N=86)

Impact pronostique du Ki67

Les analyses de survie concernant le **Ki67** évalué à l'aide de l'intelligence artificielle avec un seuil fixé à **5%**.

La **PFS** médiane dans la cohorte (N=86) était de **53 mois** dans le groupe Ki67 $\geq 5\%$ contre **143 mois** dans le groupe Ki67 $< 5\%$ (log rank, $p=0,0175$). (Figure 4)

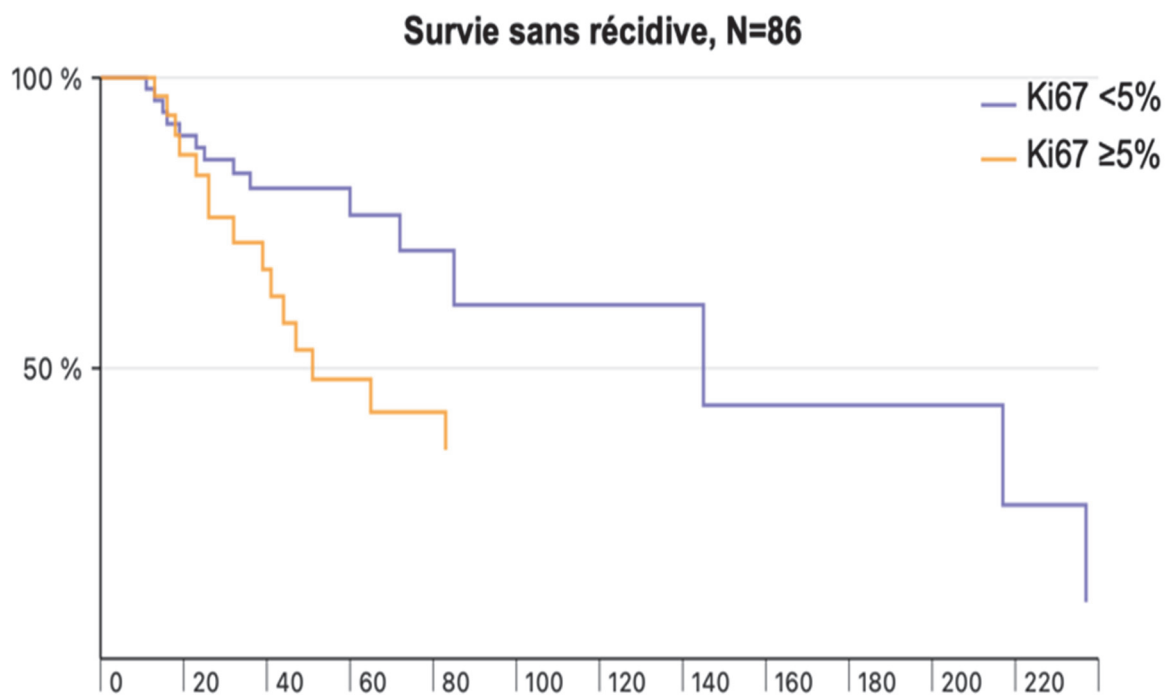


Figure 4 - Survie sans récurrence Ki67 $\geq 5\%$ (N=86) - $p=0.0175$

La médiane de **survie globale** pour le groupe Ki67 $\geq 5\%$ était de **118 mois** contre **250 mois** dans le groupe Ki67 $< 5\%$ (log rank, $p=0,0014$). (Figure 5)

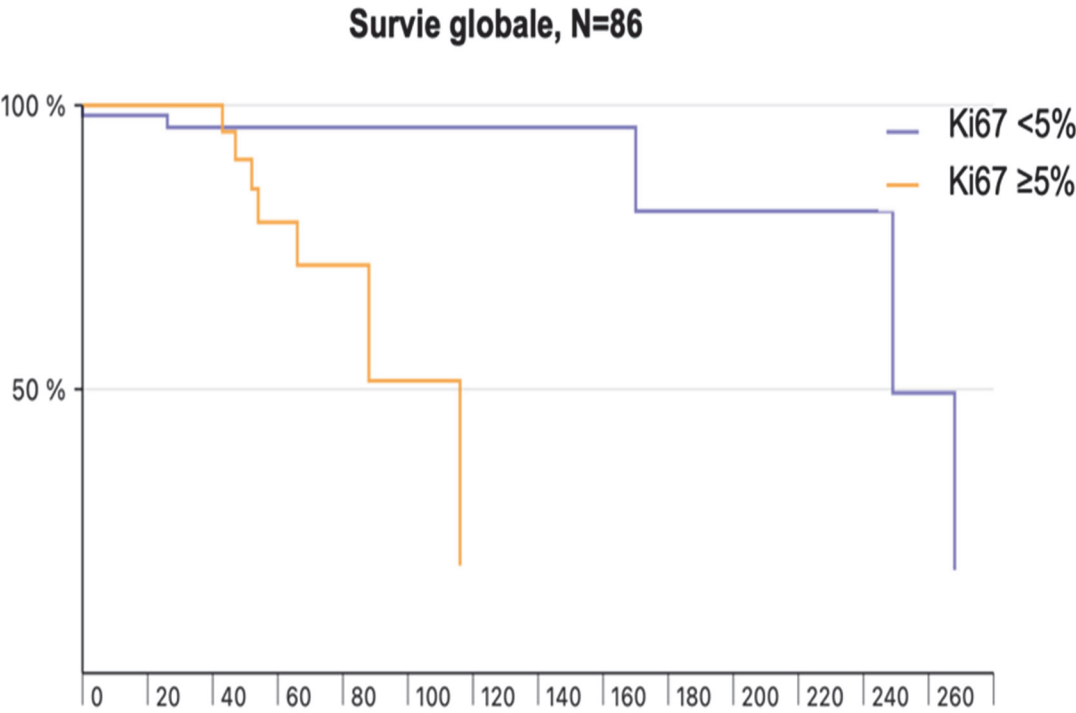
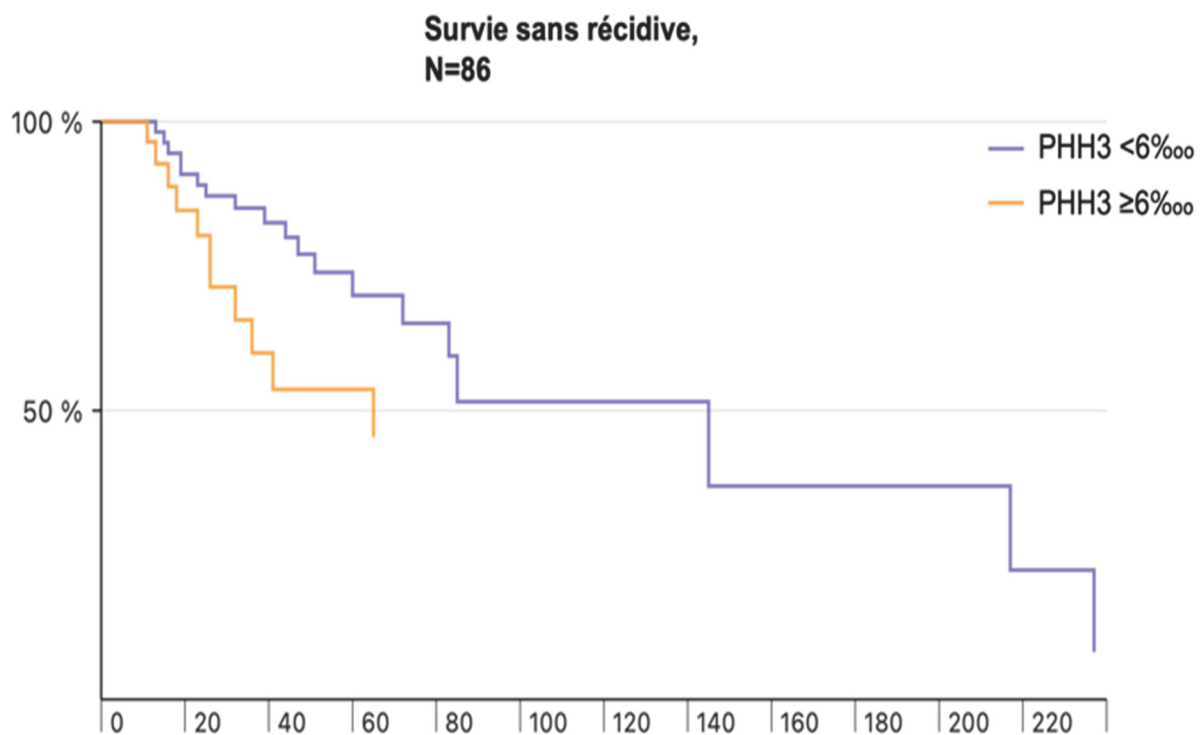


Figure 5 - Survie globale Ki67 $\geq 5\%$ (N=86) - $p=0.0014$

Impact pronostique de la PHH3

Les analyses de survie concernant la PHH3 évaluée à l'aide de l'intelligence artificielle ont été réalisées avec un seuil fixé à 6 ‰.

La PFS médiane dans la cohorte (N=86) était de **63 mois** dans le groupe PHH3 ≥ 6 ‰ contre **144 mois** dans le groupe PHH3 < 6 ‰ (log rank, $p=0,038$). (Figure 6)



**Figure 6 - Survie sans récurrence
PHH3 seuil 6 ‰ - (N=86) - $p=0.038$**

La médiane de survie globale pour le groupe PHH3 ≥ 6 ‰ était de **118 mois** contre **250 mois** dans le groupe PHH3 < 6 ‰ (log rank, $p=0,006$). (Figure 7)

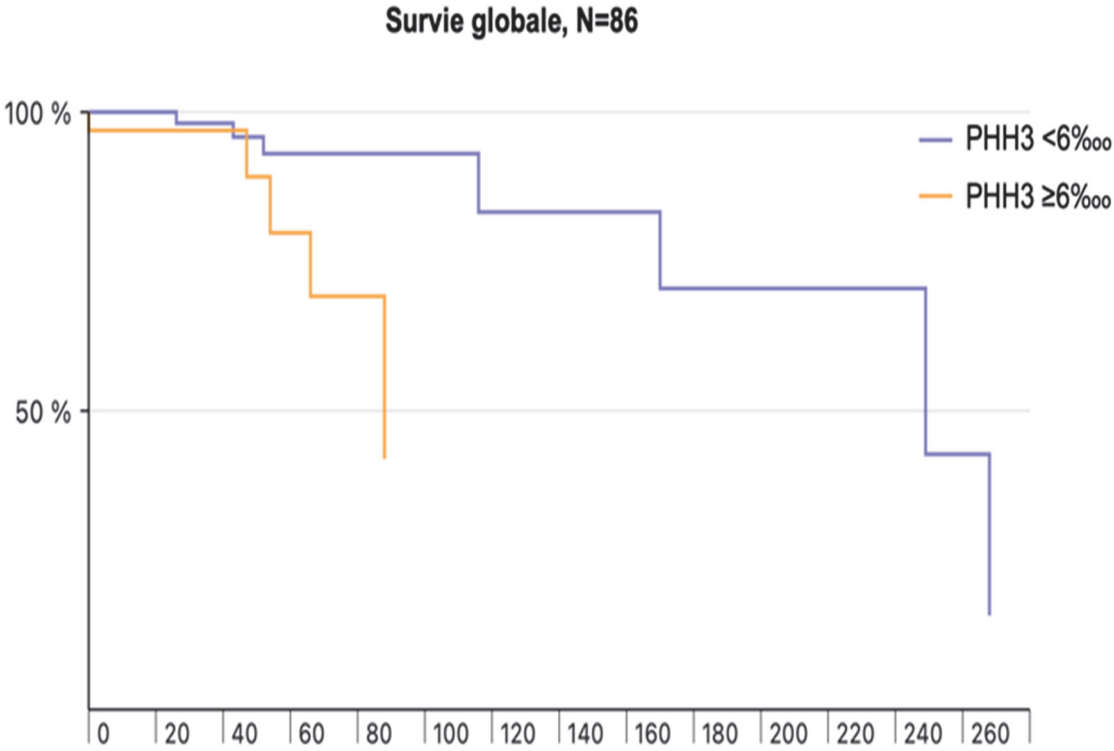


Figure 7 - Survie globale PHH3 seuil 6‰ (N=86) - p=0.006

DISCUSSION

Dans notre étude, 86 patients avec des tumeurs fibreuses solitaires primitives du système nerveux central ont été analysés. Parmi ces 86 patients, 61 provenaient d'une cohorte ayant déjà fait l'objet d'analyse dans le cadre d'une étude réalisée dans notre service évaluant l'intérêt de l'analyse d'image pour l'évaluation de la prolifération des tumeurs fibreuses solitaires. Cette cohorte a fait l'objet d'une réactualisation à partir de l'ensemble des cas de tumeurs fibreuses solitaires diagnostiqués dans notre service entre 2010 et 2020. Initialement, cette cohorte comportait 97 patients. La sélection du bloc tumoral de référence, la réalisation des examens immunohistochimiques, l'analyse et la numérisation des lames ont été réalisées pour l'ensemble de ces patients. Les patients avec des localisations tumorales extra-méningées ont été exclus temporairement. Les récurrences ainsi que les patients avec un délai de suivi inférieur à 10 mois ont été exclus des analyses. Au total, 25 patients ont pu être ajoutés à l'ancienne cohorte composée de 61 patients. Les caractéristiques anatomo-cliniques de notre population étaient comparables aux données de la littérature avec un âge moyen au diagnostic de 51 ans et un sexe ratio homme/femme de 1/1[1].

Intérêt pronostique de p16

Dans cette étude, nous avons évalué l'intérêt pronostic de la protéine p16 dans les TFS méningées. A notre connaissance, il s'agit de la seconde étude étudiant l'intérêt de ce marqueur pronostic dans ces tumeurs, et plus globalement, une des rares études s'intéressant à ce marqueur dans le cadre des tumeurs des tissus mous[49], [50], [53].

L'étude du profil d'expression de p16 en immunohistochimie a été évalué sur l'ensemble de la cohorte réactualisée (N=86). Les blocs analysés et les examens immunohistochimiques ont été réalisés sur lame entière à partir d'un bloc tumoral sélectionné, provenant de l'exérèse tumorale initiale. La proportion de cas exprimant p16 était plus importante pour les cas de haut grade OMS. Parmi les tumeurs de grade III, 50% des tumeurs exprimaient p16 sur plus de 50% des cellules tumorales pour seulement 39,4% pour les tumeurs de grade II et 19,5% pour les tumeurs de grade I. Il existait une tendance entre une expression de p16 plus marquée et les hauts grades sans signification statistique cependant ($p=0,061$). L'expression de la protéine p16 dans nos tumeurs était de façon constante nucléaire et cytoplasmique.

Les analyses sur la survie sans récurrence mettaient en évidence un pronostic plus sombre pour les patients surexprimant la p16 en immunohistochimie, médiane de survie sans récurrence de 145 mois vs 47 mois ($p=0,008$). Ainsi que sur la survie globale, avec une médiane de survie de 249 mois contre 116 mois ($p=0,011$).

Une précédente étude, réalisée en 2018 par *Liang et al.*, avait étudié l'impact pronostique de l'expression de p16 dans les tumeurs fibreuses solitaires[53]. L'étude incluait 20 patients et 23 tumeurs avec un diagnostic de tumeur fibreuse solitaire, avec 12 cas de localisation méningée et 11 de localisation extra-méningée. Les analyses étaient réalisées sur tissu micro-array. Cette étude concluait à une corrélation entre expression de p16 et malignité, à une survie sans récurrence plus courte - 113 mois vs 30 mois ($p=0,045$) - chez les patients avec des tumeurs exprimant fortement p16 (>50% des cellules tumorales).

Notre étude a confirmé ces résultats sur les analyses de survie sans récurrence dans une cohorte beaucoup plus vaste que celle publiée (86 cas versus 23). De plus nous avons mis en évidence également un impact pronostic sur la survie globale. En revanche nous n'avons pas confirmé le lien entre expression de p16 et grade même s'il existait une tendance à l'association entre la surexpression de p16 et un grade tumoral plus élevé. L'évaluation de l'intensité, en plus d'être plus subjective et soumise à de plus nombreux biais pré-analytiques (intensité du marquage dépendante de l'anticorps et des concentrations utilisées, ancienneté des blocs), ne semblait ni corrélée au grade ni au pronostic dans nos analyses. En revanche l'évaluation de l'intensité de p16 par une méthode d'intelligence artificielle ne nous semble pas nécessaire compte tenu de la facilité d'évaluation « à l'œil » du seuil de 50% définissant la surexpression.

La fusion NAB2-STAT6 est la mutation *driver* des tumeurs fibreuses solitaires. Cette fusion active de façon permanente EGR1. EGR1 est un facteur de transcription qui en se liant à l'ADN influence positivement l'activité du promoteur de p16[52]. Dans l'étude de *Liang et al.* l'expression d'EGR1 en immunohistochimie avait été recherchée et n'était curieusement que rarement exprimée dans toutes les tumeurs présentant une surexpression de p16[53]. Les auteurs en concluaient que d'une part la protéine EGR1 pouvait être présente mais dans une forme chimérique différente non détectable par les immunohistochimies classiques, ou d'autre part que cette absence d'expression devait être expliquée par d'autres mécanismes.

La protéine p16 inhibe la prolifération cellulaire en se liant à CDK4/6 en agissant sur la phosphorylation de pRb. A l'état hypophosphorylé, pRb se lie à E2F1 et conduit à un arrêt du cycle cellulaire en phase G1[55]. L'inactivation de p16 est observée dans environ 25% à 70% de l'ensemble des tumeurs [56], avec une inactivation pouvant atteindre jusqu'à 98% des cas dans l'adénocarcinome pancréatique[57][58]. Dans ces tumeurs, l'inactivation de p16 est due à des altérations du gène codant pour p16 par des mécanismes de délétions homozygotes, de perte d'hétérozygotie, de mutation ponctuelle et/ou la modification de la méthylation de son promoteur[59]–[61].

Étonnamment, la surexpression de p16 est décrite dans de nombreuses tumeurs. Cette surexpression a été particulièrement documentée dans le cadre des tumeurs liées à HPV, principalement : les tumeurs du col de l'utérus, de la zone péri-anale et de localisation oro-pharyngée[62]. Dans ces cas, la surexpression de p16 s'explique par le rôle inactivateur d'oncoprotéines virales -E6 et E7- sur Rb. L'inactivation de Rb libère p16 de son rétrocontrôle négatif et conduit à sa surexpression dans une tentative infructueuse d'inhiber la prolifération cellulaire[63].

Classiquement, les fonctions attribuées à p16 prennent place dans le noyau. Mais, dans de nombreux cas, il est observé une augmentation significative de la protéine p16 dans le cytoplasme[64]. Par exemple, dans les tumeurs du sein, la protéine p16 est intranucléaire dans les adénofibromes, alors qu'elle est cytoplasmique, ou nucléaire et cytoplasmique, dans les carcinomes[65], [66]. Dans les GIST, l'expression cytoplasmique et l'absence d'expression nucléaire de p16, sont associés, de façon indépendante, à un plus mauvais pronostic[67]. L'expression aberrante de la protéine au niveau du cytoplasme ne semble pas être due à une altération du gène de p16[68]. La phosphorylation de p16 au niveau du cytoplasme mène à la formation de complexes p16/CDK4 ou p16/AE1. Ces complexes sont des molécules de trop grande taille pour passer la membrane nucléaire ce qui aboutit à une séquestration cytoplasmique de p16 puis à son accumulation dans le cytoplasme. Elle ne peut donc plus agir sur Cycline D ni inhiber les fonctions kinases en aval, empêchant la régulation du cycle cellulaire[69].

Bien que de nombreuses fonctions de p16 et ses mécanismes de régulations soient irrésolus, des travaux ont montré dans certains cas une liaison à des oncogènes inducteurs de senescence (OIS) dans le cytoplasme. Les nævus représentent un exemple de lésions associées à une induction de la senescence par des stimuli oncogènes.

Leur prolifération est modulée et n'évolue qu'exceptionnellement vers le mélanome. La protéine p16 est souvent surexprimée dans les lésions mélanocytaires bénignes alors qu'elle n'est pas exprimée dans les lésions mélanocytaires malignes[70]. La surexpression de p16 dans les lésions bénignes semble être un moyen de contrôler la prolifération cellulaire à la suite des stimuli oncogènes, protégeant ainsi de la transformation vers des formes malignes. Ces patterns d'expression suggèrent que l'inhibition de p16 est un mécanisme clef de la transformation tumorale maligne, par le contournement des mécanismes de senescence.

Les mêmes profils d'expression de p16 sont retrouvés dans des tumeurs bénignes comme les schwannomes et les neurofibromes et leur équivalent malin - les tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques - avec une expression immunohistochimique de p16 dans les formes bénignes et une perte d'expression de p16 dans les formes malignes[71].

Des modifications post-transcriptionnelles, pourraient également modifier la protéine p16 et lui conférer d'autres fonctions. Elle jouerait un rôle dans d'autres voies, au-delà de son rôle de régulation du cycle cellulaire qui lui est classiquement attribué[72]. Elle pourrait notamment être impliquée dans l'apoptose, l'angiogenèse ou l'infiltration tumorale et expliquer sa surexpression dans certaines tumeurs[62].

Cependant, la surexpression de p16 permet le contrôle de la prolifération cellulaire dans les cellules dans lesquelles la voie p16-Rb est fonctionnelle. La dérégulation de Rb, dont le modèle est l'infection par HPV, peut être retrouvée dans des tumeurs non liée à l'HPV. La surexpression de p16 dans ce contexte est secondaire au même mécanisme d'absence de rétrocontrôle négatif de la part de Rb. La perte d'hétérozygotie de Rb a été rapporté dans 39% des tumeurs mammaires avec une surexpression de p16 significativement liée à la perte de Rb[73].

Plusieurs études ont suggéré le rôle pronostique défavorable dans le groupe des tumeurs ayant une surexpression aberrante de p16 en immunohistochimie[65], [74], [75]. Dans 20% des cas de tumeurs mammaires, la surexpression de p16 était détectée et associée à un pronostic défavorable, au même titre que le grade tumoral ou la négativité des récepteurs aux œstrogènes[65]. Une implication similaire en terme de pronostic a également été décrite dans le colon[75]. Les tumeurs épithéliales ne sont pas les seules tumeurs dans lesquelles le mauvais pronostic associé à la surexpression aberrante de p16 a été rapportée. Ce lien a déjà été décrit dans les astrocytomes de haut grade et dans les GIST[74], [76].

A l'avenir, la surexpression de p16 pourrait être intégrée à l'évaluation du pronostic des TFS quelle que soit leur localisation. En s'inspirant des tumeurs oro-pharyngée liées à HPV, où l'expression de p16 revêt une importance capitale quant à la réponse au traitement et notamment à la radiothérapie[77], une étude s'intéressant à la réponse tumorale à la radiothérapie des TFS en fonction de l'expression de p16 pourrait être envisagée.

Intérêt pronostique du Ki67 et de PHH3

Dans le cas de l'évaluation des marqueurs de la prolifération à l'aide de Ki67 et de PHH3, le recrutement d'une cohorte indépendante plus récente, composé de 25 patients, avait pour but d'augmenter le nombre de patients analysés mais aussi de vérifier la facilité d'utilisation du logiciel d'IA pour leur quantification.

L'activité mitotique est un élément clef de l'évaluation pronostique des tumeurs fibreuses solitaires[35]. Quelques rares études reposaient sur l'intérêt pronostique des marqueurs de la prolifération tel que le Ki67[37], [78]. L'évaluation du compte mitotique est à l'heure actuelle réalisée par les pathologistes sur 10 champs à fort grandissement. Cependant, cette méthode souffre d'une faible reproductibilité inter-observateurs, incluant des biais de mesure secondaire au comptage d'images morphologiques, pouvant prendre l'allure de mitoses, tels que les débris caryorrhexiques ou les noyaux pycnotiques[79]. De plus, le comptage des mitoses doit être réalisé dans les zones dites de « hot-spot », dans lesquelles l'activité mitotique semble la plus élevée. Le choix de cette zone de comptage peut elle-même mener à un biais d'évaluation. Récemment, des logiciels en accès libre tel que QuPath[80] ont ouvert des perspectives en terme d'amélioration de la reproductibilité et de la réduction du temps alloué à la quantification d'immunomarquages. Concernant les tumeurs des tissus mous, l'intelligence artificielle a été majoritairement évaluée dans les GIST pour le Ki67[29], [81], [82]. Les méningiomes ont fait l'objet d'évaluation de ces méthodes, pour le Ki67, au niveau du système nerveux central[83]. Une étude récente sur la cohorte de 61 patients, dont nous avons poursuivi le recrutement et analysé les données, avait mis en évidence une bonne corrélation entre la méthode manuelle de comptage après impression de la zone d'intérêt, celle dite « eyeball » d'évaluation à l'œil et celle réalisée à l'aide de QuPath - logiciel d'intelligence artificielle[54]. Cette étude avait mis au point un algorithme de détection des cellules sur des lames marquées immunohistochimiquement puis numérisées et étalonnées selon les trois couleurs : blanc, bleu et marron.

La standardisation était réalisée à partir d'une lame de référence puis appliquée à toutes les images à analyser. La zone d'intérêt était de 2mm², correspondant à l'aire habituellement analysée pour le compte mitotique de ces tumeurs avec 10 champs à fort grandissement. Cette zone était sélectionnée manuellement par le pathologiste dans la zone repérée visuellement comme étant la zone la plus proliférative. Les zones non tumorales, celles présentant des artefacts ou celles étant le siège d'une inflammation étaient évitées.

Le gain de temps, dans les services où à l'heure actuelle, la numérisation en routine des lames n'est pas la règle, est discutable. En effet, le temps alloué à la numérisation des lames n'est pas pris en compte et engendre un délai non négligeable. Passé ce temps de numérisation, la mise au point de la méthode avec le logiciel QuPath peut paraître fastidieuse au premier abord mais, guidée étape par étape, se révèle accessible. La réalisation des deux projets initiaux, pour l'analyse de Ki67 et de PHH3, peut s'avérer longue lors de la première analyse mais se trouvera par la suite aisée du fait de l'utilisation d'un script permettant l'automatisation des analyses ultérieures. Les limites de l'applicabilité et la reproductibilité de cette méthode, ainsi que le temps nécessaire à la récupération des données des analyses, sont liées aux compétences de l'utilisateur ainsi qu'à la puissance de calcul de l'ordinateur utilisé. La zone de hot spot à analyser est repérée de façon manuelle « à l'œil ». Elle nécessite donc un examen minutieux de l'ensemble de la lame. Cette étape cruciale peut s'avérer compliquée tant la navigation sur la lame avec ce logiciel est peu ergonomique. En effet, la puissance de calcul nécessaire a tendance à engendrer des images saccadées, aussi bien lors des déplacements simples sur la lame que lors des passages du faible grandissement à un plus fort grandissement. De plus, la sélection de la zone de hot-spot manuelle revêt en elle-même les mêmes biais d'évaluation que celui de la méthode actuelle d'évaluation semi quantitative « eyeball ». La nature tumorale des cellules marquées ainsi que l'évaluation globale de la cellularité peuvent s'avérer difficile à appréhender, notamment lorsque les valeurs des marqueurs de la prolifération sont faibles. La variabilité inter-observateurs n'est donc pas entièrement effacée. Pour pallier à cela, d'autres études ont utilisé des algorithmes de détection afin de sélectionner la zone de hot-spot après analyse de la lame entière à l'aide de l'intelligence artificielle[84], [85]. Cependant, ces méthodes d'analyse sur lame entière, en plus d'augmenter le temps d'acquisition des données, peuvent être prises à défaut par la positivité de cellules non tumorales, essentiellement des cellules endothéliales des nombreux capillaires présents dans les TFS et des éventuelles cellules inflammatoires. L'œil du pathologiste évite la plupart de ces pièges, ce que ne peut pas faire l'analyse d'image. De plus

l'IA est susceptible de prendre en compte un marquage non spécifique (« bruit de fond ») des techniques d'immunohistochimie. Une autre approche, existant déjà dans le mélanome, où un double marquage des cellules tumorales par le Ki67 et le Melan-A[86] permet de s'assurer du caractère mélanocytaire des cellules marquées par le Ki67 pourrait être envisagée pour les TFS. STAT6 étant comme Ki67 un marqueur nucléaire il faudrait utiliser un autre marqueur par exemple le CD34 mais qui ne sera pas aussi sensible et spécifique.

L'évaluation de la PHH3 se révèle plus ardue que celle du Ki67. Du fait d'un faible nombre d'événements et d'un marquage souvent faible l'intelligence artificielle peut être prise à défaut et mener à de fausses détections : marquage non spécifique, présence d'impuretés sur la lame. Le résultat étant exprimé par rapport à 10 000 cellules, il est fortement soumis à ces fausses détections. Cependant, dans notre étude, et en accord avec d'autres études[87], [88], la PHH3 est liée, sans être strictement égale à l'activité mitotique, y compris avec la méthode de détection par l'intelligence artificielle. La détection homogène de ces faux événements au sein la cohorte pourrait expliquer ces résultats.

Aujourd'hui, l'intelligence artificielle pourrait être une aide afin de repérer les zones les plus prolifératives. Elle pourrait permettre de guider le comptage des mitoses selon les recommandations actuelles - sur 10 champs à fort grandissement - sur la lame colorée en HES. Elle pourrait également alerter le pathologiste en cas de discordance des résultats obtenus entre les différentes méthodes et l'orienter vers un « retour à la morphologie ».

Perspectives

La cohorte de 2010 à 2020 comptait initialement 97 patients dont 56 patients présentant une tumeur extra-méningée (réseau INCa RREPS). Un travail spécifique sur les TFS non méningées pourra être secondairement réalisé afin de voir si l'indice de prolifération évalué par l'immunomarquage Ki67 ou PHH3 pourrait être ajouté au score pronostique proposé par *De Micco et al.*

La méthode de comptage du Ki67 et de la PHH3 en analyse d'image nécessiterait également d'être évaluée dans d'autres services afin de s'assurer de son applicabilité.

Enfin l'intérêt pronostic de l'expression de la protéine p16 dans les TFS quelle que soit leur localisation nécessite d'être confirmé par de vastes cohortes. De plus, des études moléculaires centrées sur le gène *CDKN2A* n'ont pas été réalisées dans ces tumeurs.

CONCLUSION

En conclusion, nous avons rapporté que les tumeurs fibreuses solitaires méningées surexprimant la protéine p16, avec seuil de surexpression fixé à 50% des cellules tumorales, était associées à un plus mauvais pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale.

Les tumeurs exprimant Ki67 $\geq 5\%$ et PHH3 $\geq 6\%$ évalués à l'aide de l'intelligence artificielle étaient elles aussi associées à un pronostic péjoratif.

Ces résultats nécessiteront des études de validation avant l'intégration potentielle de ces facteurs pronostiques aux futurs modèles de stratification du risque pour ces tumeurs.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] D. N. Louis *et al.*, « The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 114, n° 2, p. 97-109, août 2007, doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
- [2] S. Salas *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 », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 28, n° 8, p. 1979-1987, août 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx250.
- [3] M. Schiariti, P. Goetz, H. El-Maghraby, J. Taylor, et N. Kitchen, « Hemangiopericytoma: long-term outcome revisited. Clinical article », *J. Neurosurg.*, vol. 114, n° 3, p. 747-755, mars 2011, doi: 10.3171/2010.6.JNS091660.
- [4] Nicolas MACAGNO, Dominique Figarella-Branger, et Corinne Bouvier-Labit, « Biologie des tumeurs de malignité intermédiaire, le modèle des tumeurs fibreuses solitaires méningées ». 2019.
- [5] C. Bouvier *et al.*, « Solitary fibrous tumors and hemangiopericytomas of the meninges: overlapping pathological features and common prognostic factors suggest the same spectrum of tumors », *Brain Pathol. Zurich Switz.*, vol. 22, n° 4, p. 511-521, juill. 2012, doi: 10.1111/j.1750-3639.2011.00552.x.
- [6] J. Chmielecki *et al.*, « Whole-exome sequencing identifies a recurrent NAB2-STAT6 fusion in solitary fibrous tumors », *Nat. Genet.*, vol. 45, n° 2, p. 131-132, févr. 2013, doi: 10.1038/ng.2522.
- [7] D. R. Robinson *et al.*, « Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing », *Nat. Genet.*, vol. 45, n° 2, p. 180-185, févr. 2013, doi: 10.1038/ng.2509.
- [8] M. Gessi *et al.*, « Extracranial metastasizing solitary fibrous tumors (SFT) of meninges: histopathological features of a case with long-term follow-up », *Neuropathol. Off. J. Jpn. Soc. Neuropathol.*, vol. 33, n° 1, p. 68-74, févr. 2013, doi: 10.1111/j.1440-1789.2012.01319.x.
- [9] Fletcher CDM et Organization WH., *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 2013.
- [10] *The 2021 WHO Classification of tumours of the central nervous system*. 2021.
- [11] A. R. Keraliya, S. H. Tirumani, A. B. Shinagare, A. Zaheer, et N. H. Ramaiya, « Solitary Fibrous Tumors: 2016 Imaging Update », *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 54, n° 3, p. 565-579, mai 2016, doi: 10.1016/j.rcl.2015.12.006.
- [12] Y.-F. Lee, T. Roe, D. C. Mangham, C. Fisher, R. J. Grimer, et I. Judson, « Gene expression profiling identifies distinct molecular subgroups of leiomyosarcoma with clinical relevance », *Br. J. Cancer*, vol. 115, n° 8, p. 1000-1007, oct. 2016, doi: 10.1038/bjc.2016.280.
- [13] A. Ambrosini-Spaltro et V. Eusebi, « Meningeal hemangiopericytomas and hemangiopericytoma/solitary fibrous tumors of extracranial soft tissues: a comparison », *Virchows Arch. Int. J. Pathol.*, vol. 456, n° 4, p. 343-354, avr. 2010, doi: 10.1007/s00428-010-0888-6.

- [14] B. L. Guthrie, M. J. Ebersold, B. W. Scheithauer, et E. G. Shaw, « Meningeal hemangiopericytoma: histopathological features, treatment, and long-term follow-up of 44 cases », *Neurosurgery*, vol. 25, n° 4, p. 514-522, oct. 1989.
- [15] M. J. McMaster, E. H. Soule, et J. C. Ivins, « Hemangiopericytoma. A clinicopathologic study and long-term followup of 60 patients », *Cancer*, vol. 36, n° 6, p. 2232-2244, déc. 1975, doi: 10.1002/cncr.2820360942.
- [16] E. G. Demicco *et al.*, « Extensive survey of STAT6 expression in a large series of mesenchymal tumors », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 143, n° 5, p. 672-682, mai 2015, doi: 10.1309/AJCPN25NJTOUNPNF.
- [17] C. J. Kinslow *et al.*, « Solitary-fibrous tumor/hemangiopericytoma of the central nervous system: a population-based study », *J. Neurooncol.*, vol. 138, n° 1, p. 173-182, mai 2018, doi: 10.1007/s11060-018-2787-7.
- [18] S. C. Smith *et al.*, « Solitary Fibrous Tumors of the Head and Neck: A Multi-Institutional Clinicopathologic Study », *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 41, n° 12, p. 1642-1656, déc. 2017, doi: 10.1097/PAS.0000000000000940.
- [19] J. S. Gold *et al.*, « Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumors », *Cancer*, vol. 94, n° 4, p. 1057-1068, févr. 2002.
- [20] Y.-J. Kim, J.-H. Park, Y.-I. Kim, et S.-S. Jeun, « Treatment Strategy of Intracranial Hemangiopericytoma », *Brain Tumor Res. Treat.*, vol. 3, n° 2, p. 68-74, oct. 2015, doi: 10.14791/btrt.2015.3.2.68.
- [21] M. J. Hendzel *et al.*, « Mitosis-specific phosphorylation of histone H3 initiates primarily within pericentromeric heterochromatin during G2 and spreads in an ordered fashion coincident with mitotic chromosome condensation », *Chromosoma*, vol. 106, n° 6, p. 348-360, nov. 1997, doi: 10.1007/s004120050256.
- [22] C. Bouzin *et al.*, « Digital pathology: elementary, rapid and reliable automated image analysis », *Histopathology*, vol. 68, n° 6, p. 888-896, mai 2016, doi: 10.1111/his.12867.
- [23] J. Griffin et D. Treanor, « Digital pathology in clinical use: where are we now and what is holding us back? », *Histopathology*, vol. 70, n° 1, p. 134-145, janv. 2017, doi: 10.1111/his.12993.
- [24] J. D. Pallua, A. Brunner, B. Zelger, M. Schirmer, et J. Haybaeck, « The future of pathology is digital », *Pathol. Res. Pract.*, vol. 216, n° 9, p. 153040, sept. 2020, doi: 10.1016/j.prp.2020.153040.
- [25] T. N. Kroneman, J. S. Voss, C. M. Lohse, T.-T. Wu, T. C. Smyrk, et L. Zhang, « Comparison of Three Ki-67 Index Quantification Methods and Clinical Significance in Pancreatic Neuroendocrine Tumors », *Endocr. Pathol.*, vol. 26, n° 3, p. 255-262, sept. 2015, doi: 10.1007/s12022-015-9379-2.
- [26] B. Acs *et al.*, « Ki67 reproducibility using digital image analysis: an inter-platform and inter-operator study », *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.*, vol. 99, n° 1, p. 107-117, janv. 2019, doi: 10.1038/s41374-018-0123-7.
- [27] P. S. Nielsen, R. Riber-Hansen, H. Schmidt, et T. Steiniche, « Automated quantification of proliferation with automated hot-spot selection in phosphohistone H3/MART1 dual-stained stage I/II melanoma », *Diagn. Pathol.*, vol. 11, p. 35, avr. 2016, doi: 10.1186/s13000-016-0484-4.

- [28] B. F. Dessauvage, C. Thomas, C. Robinson, F. A. Frost, J. Harvey, et G. F. Sterrett, « Validation of mitosis counting by automated phosphohistone H3 (PHH3) digital image analysis in a breast carcinoma tissue microarray », *Pathology (Phila.)*, vol. 47, n° 4, p. 329-334, juin 2015, doi: 10.1097/PAT.0000000000000248.
- [29] C. Jin, Y. Huang, M. Nasim, Y. Yang, et L. Lee, « Gastrointestinal Stromal Tumors Risk Stratification Utilizing Phospho-Histone H3 Evaluated by Manual Counting and Computer-Assisted Image Analysis », *Int. J. Surg. Pathol.*, vol. 27, n° 7, p. 706-712, oct. 2019, doi: 10.1177/1066896919851866.
- [30] C. D. Cao, J. Rico-Castillo, D. De Cotiis, S. D. Richard, N. G. Rosenblum, et J. S. Y. Chan, « Digital Quantification of Ki-67 and PHH3 in the Classification of Uterine Smooth Muscle Tumors », *Int. J. Gynecol. Pathol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Pathol.*, déc. 2020, doi: 10.1097/PGP.0000000000000739.
- [31] Y. Yamada *et al.*, « Clinicopathological review of solitary fibrous tumors: dedifferentiation is a major cause of patient death », *Virchows Arch. Int. J. Pathol.*, vol. 475, n° 4, p. 467-477, oct. 2019, doi: 10.1007/s00428-019-02622-9.
- [32] E. G. Demicco *et al.*, « Risk assessment in solitary fibrous tumors: validation and refinement of a risk stratification model », *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc.*, vol. 30, n° 10, p. 1433-1442, oct. 2017, doi: 10.1038/modpathol.2017.54.
- [33] C. Champeaux, P. Rousseau, B. Devaux, F. Nataf, et A. Tauziède-Espariat, « Solitary fibrous tumours and haemangiopericytoma of the meninges. A retrospective study for outcome and prognostic factor assessment », *Neurochirurgie.*, vol. 64, n° 1, p. 37-43, mars 2018, doi: 10.1016/j.neuchi.2017.10.004.
- [34] D. Franzen *et al.*, « Determinants of outcome of solitary fibrous tumors of the pleura: an observational cohort study », *BMC Pulm. Med.*, vol. 14, p. 138, août 2014, doi: 10.1186/1471-2466-14-138.
- [35] N. Macagno *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 Pathol. Zurich Switz.*, vol. 29, n° 1, p. 18-27, janv. 2019, doi: 10.1111/bpa.12613.
- [36] K. Fritchie *et al.*, « The impact of histopathology and NAB2-STAT6 fusion subtype in classification and grading of meningeal solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 137, n° 2, p. 307-319, févr. 2019, doi: 10.1007/s00401-018-1952-6.
- [37] M. Diebold *et al.*, « Prognostic value of MIB-1 proliferation index in solitary fibrous tumors of the pleura implemented in a new score - a multicenter study », *Respir. Res.*, vol. 18, n° 1, p. 210, déc. 2017, doi: 10.1186/s12931-017-0693-8.
- [38] Y. Sun, Z. Naito, T. Ishiwata, S. Maeda, Y. Sugisaki, et G. Asano, « Basic FGF and Ki-67 proteins useful for immunohistological diagnostic evaluations in malignant solitary fibrous tumor », *Pathol. Int.*, vol. 53, n° 5, p. 284-290, mai 2003, doi: 10.1046/j.1440-1827.2003.01474.x.
- [39] S. Probst-Cousin *et al.*, « Ki-67 and biological behaviour in meningeal haemangiopericytomas », *Histopathology*, vol. 29, n° 1, p. 57-61, juill. 1996, doi: 10.1046/j.1365-2559.1996.d01-479.x.

- [40] S. Serra et R. Chetty, « p16 », *J. Clin. Pathol.*, vol. 71, n° 10, p. 853-858, oct. 2018, doi: 10.1136/jclinpath-2018-205216.
- [41] A. Mahajan, « Practical issues in the application of p16 immunohistochemistry in diagnostic pathology », *Hum. Pathol.*, vol. 51, p. 64-74, mai 2016, doi: 10.1016/j.humpath.2015.12.021.
- [42] N. Dyson, « The regulation of E2F by pRB-family proteins », *Genes Dev.*, vol. 12, n° 15, p. 2245-2262, août 1998, doi: 10.1101/gad.12.15.2245.
- [43] W. H. Liggett et D. Sidransky, « Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 16, n° 3, p. 1197-1206, mars 1998, doi: 10.1200/JCO.1998.16.3.1197.
- [44] J. Li, M. J. Poi, et M.-D. Tsai, « Regulatory mechanisms of tumor suppressor P16(INK4A) and their relevance to cancer », *Biochemistry*, vol. 50, n° 25, p. 5566-5582, juin 2011, doi: 10.1021/bi200642e.
- [45] L. Iaconis, E. Hyjek, L. H. Ellenson, et E. C. Pirog, « p16 and Ki-67 immunostaining in atypical immature squamous metaplasia of the uterine cervix: correlation with human papillomavirus detection », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 131, n° 9, p. 1343-1349, sept. 2007, doi: 10.5858/2007-131-1343-PAKIIA.
- [46] W. G. McCluggage et D. Jenkins, « p16 immunoreactivity may assist in the distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma », *Int. J. Gynecol. Pathol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Pathol.*, vol. 22, n° 3, p. 231-235, juill. 2003, doi: 10.1097/01.PGP.0000055172.04957.2F.
- [47] P. P. Sedghizadeh *et al.*, « Is p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with favorable prognosis? A systematic review and meta-analysis », *Oral Oncol.*, vol. 54, p. 15-27, mars 2016, doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.01.002.
- [48] B. R. Gannon, M. Manduch, et T. J. Childs, « Differential Immunoreactivity of p16 in leiomyosarcomas and leiomyoma variants », *Int. J. Gynecol. Pathol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Pathol.*, vol. 27, n° 1, p. 68-73, janv. 2008, doi: 10.1097/pgp.0b013e3180ca954f.
- [49] S.-F. Kammerer-Jacquet *et al.*, « Differential diagnosis of atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: utility of p16 in combination with MDM2 and CDK4 immunohistochemistry », *Hum. Pathol.*, vol. 59, p. 34-40, janv. 2017, doi: 10.1016/j.humpath.2016.08.009.
- [50] K. Honoki *et al.*, « Prognostic significance of p16 INK4a alteration for Ewing sarcoma: a meta-analysis », *Cancer*, vol. 110, n° 6, p. 1351-1360, sept. 2007, doi: 10.1002/cncr.22908.
- [51] A. Mohajeri *et al.*, « Comprehensive genetic analysis identifies a pathognomonic NAB2/STAT6 fusion gene, nonrandom secondary genomic imbalances, and a characteristic gene expression profile in solitary fibrous tumor », *Genes. Chromosomes Cancer*, vol. 52, n° 10, p. 873-886, oct. 2013, doi: 10.1002/gcc.22083.
- [52] V. Chaturvedi *et al.*, « Role of INK4a/Arf locus-encoded senescent checkpoints activated in normal and psoriatic keratinocytes », *Am. J. Pathol.*, vol. 162, n° 1, p. 161-170, janv. 2003, doi: 10.1016/S0002-9440(10)63807-2.

- [53] Y. Liang, R. S. Heller, J. K. Wu, C. B. Heilman, A. S. Tischler, et K. Arkun, « High p16 Expression Is Associated with Malignancy and Shorter Disease-Free Survival Time in Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma », *J. Neurol. Surg. Part B Skull Base*, vol. 80, n° 3, p. 232-238, juin 2019, doi: 10.1055/s-0038-1669419.
- [54] NIHOUS Hugo et Bouvier Corinne, « Intérêt de l'analyse d'image pour l'évaluation de la prolifération des tumeurs fibreuses solitaires ». 2021.
- [55] M. Serrano, « The tumor suppressor protein p16INK4a », *Exp. Cell Res.*, vol. 237, n° 1, p. 7-13, nov. 1997, doi: 10.1006/excr.1997.3824.
- [56] S. Gonzalez et M. Serrano, « A new mechanism of inactivation of the INK4/ARF locus », *Cell Cycle Georget. Tex.*, vol. 5, n° 13, p. 1382-1384, juill. 2006, doi: 10.4161/cc.5.13.2901.
- [57] P. S. Moore *et al.*, « Genetic profile of 22 pancreatic carcinoma cell lines. Analysis of K-ras, p53, p16 and DPC4/Smad4 », *Virchows Arch. Int. J. Pathol.*, vol. 439, n° 6, p. 798-802, déc. 2001, doi: 10.1007/s004280100474.
- [58] N. Fukushima *et al.*, « Aberrant methylation of preproenkephalin and p16 genes in pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic ductal adenocarcinoma », *Am. J. Pathol.*, vol. 160, n° 5, p. 1573-1581, mai 2002, doi: 10.1016/S0002-9440(10)61104-2.
- [59] J. G. Herman *et al.*, « Inactivation of the CDKN2/p16/MTS1 gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers », *Cancer Res.*, vol. 55, n° 20, p. 4525-4530, oct. 1995.
- [60] J. L. Rutter, A. M. Goldstein, M. R. Dávila, M. A. Tucker, et J. P. Struewing, « CDKN2A point mutations D153spl(c.457G>T) and IVS2+1G>T result in aberrant splice products affecting both p16INK4a and p14ARF », *Oncogene*, vol. 22, n° 28, p. 4444-4448, juill. 2003, doi: 10.1038/sj.onc.1206564.
- [61] T. G. Paulson *et al.*, « p16 mutation spectrum in the premalignant condition Barrett's esophagus », *PloS One*, vol. 3, n° 11, p. e3809, 2008, doi: 10.1371/journal.pone.0003809.
- [62] C. Romagosa *et al.*, « p16(Ink4a) overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors », *Oncogene*, vol. 30, n° 18, p. 2087-2097, mai 2011, doi: 10.1038/onc.2010.614.
- [63] M. Reuschenbach *et al.*, « Characterization of humoral immune responses against p16, p53, HPV16 E6 and HPV16 E7 in patients with HPV-associated cancers », *Int. J. Cancer*, vol. 123, n° 11, p. 2626-2631, déc. 2008, doi: 10.1002/ijc.23837.
- [64] K. Evangelou *et al.*, « Electron microscopy evidence that cytoplasmic localization of the p16(INK4A) "nuclear" cyclin-dependent kinase inhibitor (CKI) in tumor cells is specific and not an artifact. A study in non-small cell lung carcinomas », *Biotech. Histochem. Off. Publ. Biol. Stain Comm.*, vol. 79, n° 1, p. 5-10, févr. 2004, doi: 10.1080/10520290310001659466.
- [65] K. Milde-Langosch, A. M. Bamberger, G. Rieck, B. Kelp, et T. Löning, « Overexpression of the p16 cell cycle inhibitor in breast cancer is associated with a more malignant phenotype », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 67, n° 1, p. 61-70, mai 2001, doi: 10.1023/a:1010623308275.
- [66] A. Di Vinci *et al.*, « p16(INK4a) promoter methylation and protein expression in breast fibroadenoma and carcinoma », *Int. J. Cancer*, vol. 114, n° 3, p. 414-421, avr. 2005, doi: 10.1002/ijc.20771.

- [67] F. Haller *et al.*, « Expression of p16INK4A in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): two different forms exist that independently correlate with poor prognosis », *Histopathology*, vol. 56, n° 3, p. 305-318, févr. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03478.x.
- [68] R. Emig *et al.*, « Aberrant cytoplasmic expression of the p16 protein in breast cancer is associated with accelerated tumour proliferation », *Br. J. Cancer*, vol. 78, n° 12, p. 1661-1668, déc. 1998, doi: 10.1038/bjc.1998.739.
- [69] P. Zhao, X. Mao, et I. C. Talbot, « Aberrant cytological localization of p16 and CDK4 in colorectal epithelia in the normal adenoma carcinoma sequence », *World J. Gastroenterol.*, vol. 12, n° 39, p. 6391-6396, oct. 2006, doi: 10.3748/wjg.v12.i39.6391.
- [70] V. C. Gray-Schopfer *et al.*, « Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16? », *Br. J. Cancer*, vol. 95, n° 4, p. 496-505, août 2006, doi: 10.1038/sj.bjc.6603283.
- [71] S. Simonetti *et al.*, « Schwannomas, benign tumors with a senescent phenotype », *Histol. Histopathol.*, vol. 29, n° 6, p. 721-730, juin 2014, doi: 10.14670/HH-29.721.
- [72] K. Nilsson et G. Landberg, « Subcellular localization, modification and protein complex formation of the cdk-inhibitor p16 in Rb-functional and Rb-inactivated tumor cells », *Int. J. Cancer*, vol. 118, n° 5, p. 1120-1125, mars 2006, doi: 10.1002/ijc.21466.
- [73] J. I. Herschkowitz, X. He, C. Fan, et C. M. Perou, « The functional loss of the retinoblastoma tumour suppressor is a common event in basal-like and luminal B breast carcinomas », *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 10, n° 5, p. R75, 2008, doi: 10.1186/bcr2142.
- [74] M. T. Arifin *et al.*, « Cytoplasmic, but not nuclear, p16 expression may signal poor prognosis in high-grade astrocytomas », *J. Neurooncol.*, vol. 77, n° 3, p. 273-277, mai 2006, doi: 10.1007/s11060-005-9037-5.
- [75] A. K.-Y. Lam, K. Ong, M. J. Giv, M. J. Giv, et Y.-H. Ho, « p16 expression in colorectal adenocarcinoma: marker of aggressiveness and morphological types », *Pathology (Phila.)*, vol. 40, n° 6, p. 580-585, oct. 2008, doi: 10.1080/00313020802320713.
- [76] S. E. Steigen *et al.*, « Diagnostic and prognostic markers for gastrointestinal stromal tumors in Norway », *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc*, vol. 21, n° 1, p. 46-53, janv. 2008, doi: 10.1038/modpathol.3800976.
- [77] C. A. Fischer *et al.*, « Is the improved prognosis of p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma dependent of the treatment modality? », *Int. J. Cancer*, vol. 126, n° 5, p. 1256-1262, mars 2010, doi: 10.1002/ijc.24842.
- [78] Y. Yamamoto, Y. Hayashi, et I. Murakami, « Recurrence of Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma Could Be Predicted by Ki-67 Regardless of Its Origin », *Acta Med. Okayama*, vol. 74, n° 4, p. 335-343, août 2020, doi: 10.18926/AMO/60372.
- [79] G. Saldanha *et al.*, « Global and mitosis-specific interobserver variation in mitotic count scoring and implications for malignant melanoma staging », *Histopathology*, vol. 76, n° 6, p. 803-813, mai 2020, doi: 10.1111/his.14052.
- [80] P. Bankhead *et al.*, « QuPath: Open source software for digital pathology image analysis », *Sci. Rep.*, vol. 7, n° 1, p. 16878, déc. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-17204-5.

- [81] A. Uguen *et al.*, « Immunostaining of phospho-histone H3 and Ki-67 improves reproducibility of recurrence risk assessment of gastrointestinal stromal tumors », *Virchows Arch. Int. J. Pathol.*, vol. 467, n° 1, p. 47-54, juill. 2015, doi: 10.1007/s00428-015-1763-2.
- [82] S. Sugita *et al.*, « Image analysis is an excellent tool for quantifying Ki-67 to predict the prognosis of gastrointestinal stromal tumor patients », *Pathol. Int.*, vol. 68, n° 1, p. 7-11, janv. 2018, doi: 10.1111/pin.12611.
- [83] D.-T. Pham, I. Skaland, T. L. Winther, Ø. Salvesen, et S. H. Torp, « Correlation Between Digital and Manual Determinations of Ki-67/MIB-1 Proliferative Indices in Human Meningiomas », *Int. J. Surg. Pathol.*, vol. 28, n° 3, p. 273-279, mai 2020, doi: 10.1177/1066896919889148.
- [84] H. Lu *et al.*, « Automated Selection of Hotspots (ASH): enhanced automated segmentation and adaptive step finding for Ki67 hotspot detection in adrenal cortical cancer », *Diagn. Pathol.*, vol. 9, p. 216, nov. 2014, doi: 10.1186/s13000-014-0216-6.
- [85] X. M. Lopez *et al.*, « Clustering methods applied in the detection of Ki67 hot-spots in whole tumor slide images: an efficient way to characterize heterogeneous tissue-based biomarkers », *Cytom. Part J. Int. Soc. Anal. Cytol.*, vol. 81, n° 9, p. 765-775, sept. 2012, doi: 10.1002/cyto.a.22085.
- [86] P. S. Nielsen, R. Riber-Hansen, et T. Steiniche, « Immunohistochemical double stains against Ki67/MART1 and HMB45/MITF: promising diagnostic tools in melanocytic lesions », *Am. J. Dermatopathol.*, vol. 33, n° 4, p. 361-370, juin 2011, doi: 10.1097/DAD.0b013e3182120173.
- [87] E. Duregon *et al.*, « Better see to better agree: phosphohistone H3 increases interobserver agreement in mitotic count for meningioma grading and imposes new specific thresholds », *Neuro-Oncol.*, vol. 17, n° 5, p. 663-669, mai 2015, doi: 10.1093/neuonc/nov002.
- [88] S. M. Voss, M. P. Riley, P. M. Lokhandwala, M. Wang, et Z. Yang, « Mitotic count by phosphohistone H3 immunohistochemical staining predicts survival and improves interobserver reproducibility in well-differentiated neuroendocrine tumors of the pancreas », *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 39, n° 1, p. 13-24, janv. 2015, doi: 10.1097/PAS.0000000000000341.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RÉSUMÉ

Les tumeurs fibreuses solitaires sont des tumeurs rares des tissus mous avec une fusion constante de NAB2-STAT6. L'évaluation de la prolifération, reposant aujourd'hui sur le compte mitotique, est un paramètre clef du pronostic de ces tumeurs. La protéine p16 joue un rôle déterminant dans la régulation du cycle cellulaire. Ki67 et PHH3, deux marqueurs immunohistochimiques, sont des reflets de la prolifération cellulaire dont l'évaluation quantitative souffre d'un manque de reproductibilité.

Étonnamment la protéine p16 est surexprimée dans de nombreuses tumeurs avec des implications discordantes en termes d'impact pronostique. A ce jour, une seule étude, réalisée sur une cohorte de petite taille, avait étudié sa valeur pronostique dans les tumeurs fibreuses solitaires. L'intérêt d'une méthode d'évaluation des marqueurs de la prolifération par l'analyse d'image, rapide et reproductible, a été rapporté dans de nombreuses tumeurs. Les données récentes concernant l'évaluation des marqueurs de la prolifération - Ki67 et PHH3 - par l'analyse d'image, au sein des tumeurs fibreuses solitaires méningées, tendent à appuyer leur intérêt pronostique mais des données supplémentaires et la validation de l'applicabilité des méthodes par d'autres opérateurs semblaient nécessaires.

Ce travail porte sur la valeur pronostique de la protéine p16 et des marqueurs de la prolifération Ki67 et PHH3 évalués par l'analyse d'image, sur une cohorte réactualisée de 86 tumeurs fibreuses solitaires méningées.

Les résultats de notre étude ont mis en évidence qu'une surexpression de la protéine p16 en immunohistochimie, définie par un seuil fixé à 50% de cellules tumorales positives, était un critère de mauvais pronostic aussi bien sur la survie sans récurrence que sur la survie globale. Des valeurs de Ki67 $\geq 5\%$ et de PHH3 $\geq 6\%$ étaient elles aussi associées à un pronostic plus péjoratif.

Ces données encouragent la réalisation d'études complémentaires afin de valider ces marqueurs pronostics et l'applicabilité de nos méthodes d'analyses, puis, de les élargir à l'ensemble des tumeurs fibreuses solitaires quelle que soit leur localisation.

Mots-clés : Tumeurs fibreuses solitaires ; pronostic ; p16 ; protéine p16 ; Ki67 ; PHH3 ; digital image analysis ; QuPath.