

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2007

THESE N°.....

Méningiomes de grade II et de grade III :  
Etude des facteurs pronostiques

THESE  
POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2007

Par

Anne DURAND

Née le 27 juin 1976 à Lyon 7<sup>ème</sup>

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur MOREAU.....- Président

M. le Professeur CLAVERE.....- Juge

M. le Professeur KALAMARIDES.....- Juge

M. le Professeur LABROUSSE.....- Juge

M. le Docteur GUYOTAT.....- Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

-----

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX  
ASSESEURS : Monsieur le Professeur Marc LASKAR  
Monsieur le Professeur Denis VALLEIX  
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

(C.S Chef de Service)

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE – TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTE
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTETRIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOGNON Pierre	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN M.Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PILLEGAND Bernard	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
PIVA Claude	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	O.R.L
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE

VALLEIX Denis  
VANDROUX Jean-Claude (C.S)

VERGNENEGRE Alain (C.S)

VIDAL Elisabeth (C.S)  
VIGNON Philippe  
VIROT Patrice (C.S)  
WEINBRECK Pierre (C.S)  
YARDIN Catherine (C.S)

ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE  
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE  
NUCLEAIRE  
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA  
SANTE ET PREVENTION  
MEDECINE INTERNE  
REANIMATION MEDICALE  
CARDIOLOGIE  
MALADIES INFECTIEUSES  
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES –PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie  
AJZENBERG Daniel  
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)  
BOUTEILLE Bernard  
CHABLE Hélène

DRUET-CABANAC Michel  
DURAND-FONTANIER Sylvaine  
ESCLAIRE Françoise  
JULIA Annie  
LAPLAUD Paul

MOUNIER Marcelle

PETIT Barbara

PICARD Nicolas

QUELVEN-BERTIN Isabelle

RONDELAUD Daniel  
TERRO Faraj  
VERGNE-SALLE Pascale  
VINCENT François

BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE  
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE  
PHYSIOLOGIE  
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE  
MOLECULAIRE  
MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL  
ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE  
BIOLOGIE CELLULAIRE  
HEMATOLOGIE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE  
MOLECULAIRE  
BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE ;  
HYGIENE HOSPITALIERE  
ANATOMIE ET CYTOLOGIE  
PATHOLOGIQUES  
PHARMACOLOGIE  
FONDAMENTALE  
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE  
NUCLEAIRE  
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE  
BIOLOGIE CELLULAIRE  
THERAPEUTIQUE  
PHYSIOLOGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel  
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE  
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

A M. Le Professeur Jean-Jacques MOREAU,

« L'Enseignement devrait être ainsi : celui qui le reçoit le recueille comme un don  
inestimable mais jamais comme une contrainte difficile. »

***A.Einstein***

A M. le Professeur Pierre CLAVERE,

« Il n'y au fond de réel que l'humanité »

***Auguste Comte***

A M. Le Professeur François LABROUSSE,

« L'observation scientifique est toujours une observation polémique »

***Gaston Bachelard***

A M. le Professeur Michel KALAMARIDES,

« Les hommes de science ignorent où ils vont. Ils sont guidés par le hasard, par des raisonnements subtils, par une sorte de clairvoyance »

***Alexis Carrel***



A M. le Docteur Jacques GUYOTAT,

« S'il est possible de trouver quelque moyen qui rende communément les hommes plus sages et plus habiles qu'ils n'ont été jusqu'ici, je crois que c'est dans la médecine qu'on doit le chercher. »

***R. Descartes***

A toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail, en particulier à  
M. le Professeur P. Menei, à M. le Docteur L. Bauchet,  
à M. le Professeur P.M Preux,  
à Mme le Docteur A. Jouvét, à Mme le Professeur D. Hénin,  
à Mme le Docteur S. Michalak- Provost, à Mme le Docteur V. Rigau,  
à Mme M. Fèvre-Montange, à M. J. Champier,  
aux services de Neurochirurgie d'Angers, de Limoges, de Lyon, de Montpellier, de  
Paris Beaujon,  
au club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie

*« Le gain de notre étude, c'est en être devenu meilleur et plus sage. »*

**Montaigne**

A toute ma famille, à mes amis,

« Aucun oiseau ne s'élève trop haut s'il vole de ses propres ailes »

***W.Blake***

## SOMMAIRE

Sommaire.....	p12
Liste des abréviations.....	p 134
Introduction.....	p 13
Rappels bibliographiques.....	p 15
A – Classifications anatomo –pathologiques.....	p16
B- Tumorigenèse.....	p 27
C- Epidémiologie.....	p 30
D- Facteurs de risque.....	p 34
E- Caractères cliniques.....	p 36
F- Imagerie.....	p 38
G- Traitement.....	p 42
Matériel et Méthodes.....	p 54
A – Données cliniques.....	p 55
B – Analyse statistique.....	p 60
Résultats.....	p 62
A – Analyse descriptive.....	p 63
B - Analyse univariée des facteurs pronostiques.....	p 82
C – Analyse multivariée.....	p 97
Discussion.....	p 98
Conclusion .....	p 117
Bibliographie.....	p 123
Table des matières.....	p 132

# INTRODUCTION

Les méningiomes sont des tumeurs cérébrales primitives fréquentes. Le plus souvent bénignes (méningiomes de grade I), ces tumeurs peuvent aussi évoluer de façon agressive (méningiomes de grade II et de grade III). Les méningiomes de grade II et III sont des tumeurs rares, peu étudiées et qui posent des problèmes de prise en charge aux cliniciens du fait de leur agressivité et/ou de leurs récurrences. La chirurgie est le premier traitement mis en œuvre. La radiothérapie cérébrale et plus rarement la chimiothérapie peuvent être des armes thérapeutiques mais restent discutées.

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective, multicentrique (Angers, Limoges, Lyon, Montpellier, Paris Beaujon), sur 199 méningiomes malins (166 de grade II et 33 de grade III) évoluant entre 1990 et 2004. Cette étude est clinique, histopathologique et statistique. Pour chaque cas, sélectionné après relecture des lames histopathologiques, ont été analysés l'âge, les signes cliniques, la localisation, la présence d'œdème cérébral, la survie globale et sans récurrence et les différentes thérapeutiques (chirurgie – radiothérapie – chimiothérapie).

Nous nous proposons dans ce travail, sur une large série de tumeurs rares, de recenser les cas et de rechercher d'éventuels facteurs pronostiques. Nous souhaitons également analyser les pratiques cliniques de prise en charge de ces tumeurs récidivantes afin de dégager une attitude thérapeutique.

# Rappels Bibliographiques

## **A– Classifications anatomo-pathologiques**

Les méningiomes sont des tumeurs intracrâniennes extra cérébrales développées aux dépens des cellules arachnoïdiennes dérivant de la crête neurale [1]. Ils envahissent souvent la dure mère, le crâne avec une croissance hyperplasique osseuse [2].

L'agressivité de certaines tumeurs a toujours été reconnue. Cependant la définition anatomopathologique des méningiomes de grade II et de grade III est récente (2000). L'histoire du méningiome agressif et envahissant remonte pourtant loin. Le crâne d'un homme péruvien vivant à l'âge pré inca (2000 avant JC), conservé au musée archéologique à Lima, présente les stigmates d'un méningiome envahissant la voûte du crâne, et avec un caractère évolutif.



Figure 1 : Crâne conservé au musée de Lima

### ***1/ Historique de la classification des méningiomes***

Le grading des méningiomes a souvent soulevé le débat chez les anatomo-pathologistes. Dans l'édition de 1977 du livre de Russel et Rubinstein (Pathology of tumors of the nervous system), les méningiomes atypiques ne sont pas répertoriés [3].



Cependant les auteurs soulignaient déjà le fait que certains méningiomes envahissant le cerveau et/ou métastasants pouvaient être considérés comme malins. En 1979, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décrivait des méningiomes soit bénins, soit malins [4]. Cette entité regroupait les tumeurs ayant les caractéristiques histologiques anaplasiques mais excluait celles qui avaient des caractères de sarcome. Cette définition était vague et difficile à utiliser. Les méningiomes de grade II et III n'étaient pas distingués.

Plusieurs autres classifications ont été publiées [5-7]. Tous les auteurs ont essayé de développer une classification reposant sur les caractéristiques histologiques spécifiques de ces tumeurs. Cependant la principale difficulté réside dans la part de subjectivité imposée par les auteurs et variable d'un pathologiste à l'autre. La revue proposée par Maier, tente de déterminer ce qui est décrit comme hyper cellularité ou index mitotique élevé [6]. La classification proposée par Mahmood présente également un niveau de subjectivité, surtout dans la description du pléomorphisme nucléaire [7].

Deux études provenant de la Mayo Clinic dans la fin des années 1990 et rapportées par Perry méritent une attention particulière car elles s'attachent à présenter une méthode simple et reproductible de la classification des tumeurs dérivant des méninges [8, 9]. Dans la première étude, les auteurs analysent des méningiomes présentés par 581 patients traités [10]. Les paramètres histologiques analysés incluent le pléomorphisme cellulaire, les atypies nucléaires, la présence de volumineux noyaux, les mitoses atypiques, l'index mitotique plus élevé, le niveau de cellularité, la nécrose et l'envahissement du parenchyme cérébral. Tous les patients étudiés présentant un envahissement du parenchyme cérébral, des atypies nucléaires ou un pléomorphisme cellulaire et un nombre de mitoses supérieur à 4

mitoses pour 10 champs (x400) en étude microscopique ont été associés à des récurrences plus fréquentes. D'après les analyses statistiques, l'envahissement du parenchyme cérébral apparaît comme le facteur prédictif le plus important des récurrences tumorales [8]. Si on fait abstraction de l'envahissement cérébral, cette étude met en valeur une augmentation du nombre des récurrences dans les tumeurs présentant un nombre de mitoses supérieur à 4 pour 10 champs (x400) en microscopie optique. Les auteurs recommandent alors de classer comme atypiques les méningiomes présentant trois des quatre critères suivants : modification ou perte de l'architecture, macronucléoles, atypies cytonucléaires, hyper cellularité ou au moins de 4 mitoses pour 10 champs (x400) au microscope [8].

Dans la seconde étude, les auteurs focalisent leur attention sur la signification de l'envahissement du parenchyme cérébral et sur d'autres critères classiques de malignité sur 116 tumeurs étiquetées comme malignes (envahissement cérébral confirmé, métastases extra crâniennes, critères francs d'anaplasie cellulaire : plus de 20 mitoses pour 10 champs, perte de la différenciation cellulaire initiale avec des critères ressemblant à un carcinome, un sarcome ou un mélanome) [9]. En fait seulement 17% des méningiomes envahissant le parenchyme cérébral présentent des signes francs d'anaplasie. Bien que l'envahissement cérébral soit un critère reconnu de diminution de la durée de survie sans récurrence, le facteur pronostique le moins favorable est lié aux signes histologiques d'anaplasie présentés par les méningiomes, qu'il y ait envahissement ou non. Si on considère les méningiomes atypiques décrits par les auteurs, avec envahissement cérébral, aucune différence statistique n'est mise en évidence par rapport aux méningiomes dits bénins mais avec envahissement du parenchyme cérébral [8]. Suites à ces constatations, Perry recommande d'étendre la dénomination d'atypique aux méningiomes présentant des

signes histologiques en faveur d'une bénignité mais envahissant le parenchyme cérébral.

Les recommandations finales du groupe de la Mayo Clinic sont résumées dans l'annexe I.

Depuis 2000, les méningiomes sont classés selon l'OMS [11]. Trois grades de malignité distincts ont été définis. Dans chaque grade tumoral, plusieurs types histologiques sont recensés et possèdent des caractères cytologiques propres. Les critères de la Mayo Clinic pour la désignation des méningiomes atypiques (de grade II) et anaplasiques (de grade III) ont été adoptés avec quelques modifications minimales. L'OMS ne classe pas comme « atypique » les tumeurs envahissant le parenchyme cérébral mais reconnaît leur risque accru de récurrence. De plus les phénomènes de nécrose sont reconnus comme un caractère des méningiomes de grade II et III quand ils sont associés à d'autres critères. La classification suggère que les méningiomes sans index mitotique élevé peuvent être dits atypiques s'ils présentent 3 des 5 critères suivants : cellularité élevée, nucléoles proéminents, petites cellules (rapport nucléocytoplasmique élevé), modification de l'architecture, nécrose spontanée (c'est-à-dire, présente, en l'absence d'embolisation préalable). La classification de l'OMS reconnaît de façon spécifique les potentiels agressifs des méningiomes à cellules claires, choroïdes (grade II), papillaires et rhabdoïdes (grade III) (cf planche 2).

La nouvelle classification de 2007 ne modifie pas l'ancienne classification. Bien que reconnus comme facteurs pronostiques d'agressivité, l'envahissement du parenchyme cérébral et les valeurs de l'index de prolifération cellulaire (Ki67) ne sont pas retenus comme critères des méningiomes atypiques ou anaplasiques [12].

## **2/ Classification OMS – 2000 [13]**

### **a/ Grade I de l'OMS**

Ces méningiomes évoluent généralement comme des tumeurs bénignes. Ils ne possèdent que quelques rares évènements mitotiques bien que des noyaux pléomorphes puissent exister. Plusieurs types architecturaux sont définis au sein de ce groupe. Les trois types architecturaux les plus fréquents sont les méningiomes méningothéliaux, fibroblastiques et transitionnels.

#### *- Méningiome méningothélial*

Ils sont formés par des plages de cellules méningothéliales. Les noyaux sont ronds ou ovales avec une chromatine fine. Les noyaux ont souvent des inclusions. Il s'agit en fait de pseudo inclusions réalisées par des invaginations du cytoplasme. Les membranes cellulaires ne sont pas bien délimitées et l'impression générale est celle d'un syncytium. Des pléomorphismes cellulaires peuvent être observés ainsi que des cellules géantes avec noyau unique ou multiple. Cependant ce pléomorphisme n'est pas un signe d'évolutivité maligne. Les plages cellulaires sont entourées par du tissu fibreux plus ou moins abondant.

#### *- Méningiome fibroblastique*

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

#### *- Méningiome transitionnel*

Les caractéristiques histologiques de ce type de tumeurs sont une association des caractères des méningiomes méningothéliaux et fibroblastiques. On note en plus la

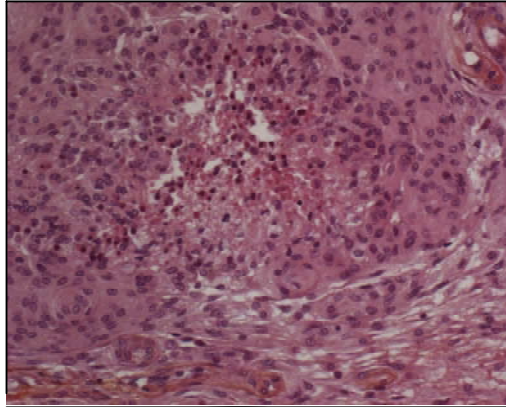
présence de nombreux enroulements cellulaires (whorls) volontiers centrés sur des calcifications concentriques, les calcosphérites.

Les autres types architecturaux considérés comme grade I sont :

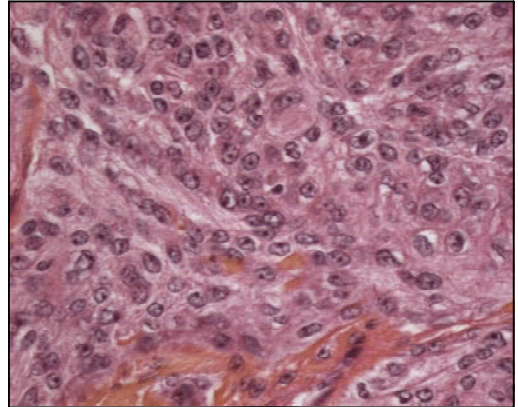
- *Méningiome psammomateux*. Sa caractéristique principale est la richesse en corps psammeux, en calcosphérites. Le stroma peut contenir une substance amyloïde.
- *Méningiome angiomateux*. Ils sont formés par de très nombreux vaisseaux, souvent à paroi hyalinisée, entre lesquels il y a des plages méningiomateuses.
- *Méningiome microkystique*. Macroscopiquement ce type histologique possède souvent une surface luisante. Des formations kystiques peuvent être retrouvées. Les cellules tumorales sont étoilées avec de longs filaments délimitant des espaces clairs et formant des microkystes intercellulaires. Le cytoplasme est éosinophile, vacuolisé.
- *Méningiome sécrétant*. C'est une forme rare. Il s'agit de méningiomes de type méningothélial ou transitionnel dans lesquels on trouve une différenciation pseudo épithéliale avec des cellules en « bague à châton » contenant du matériel sécrétoire éosinophile.
- *Méningiome riche en lymphoplasmocytes*. Ce type est caractérisé par la présence de lymphocytes et de cellules plasmocytaires dans des variants méningothéliaux, fibroblastiques ou transitionnels. Ils sont souvent associés à d'autres pathologies comme les gammopathies monoclonales et les anémies.
- *Méningiomes métaplasiques*. Les différents variants de méningiomes (méningothéliaux, fibroblastiques) peuvent être associés à des transformations métaplasiques (os, cartilage, lobules adipeux).

Planche n°1

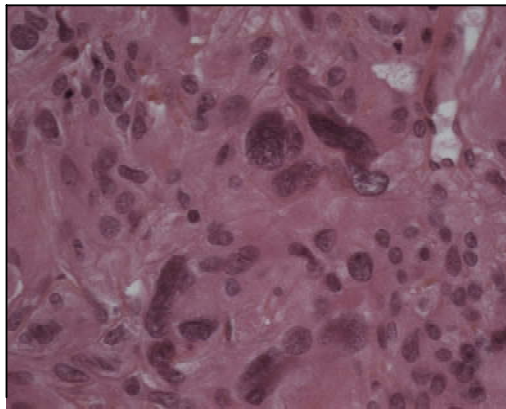
*Critères histologiques des méningiomes  
de grade II selon l'OMS 2000*



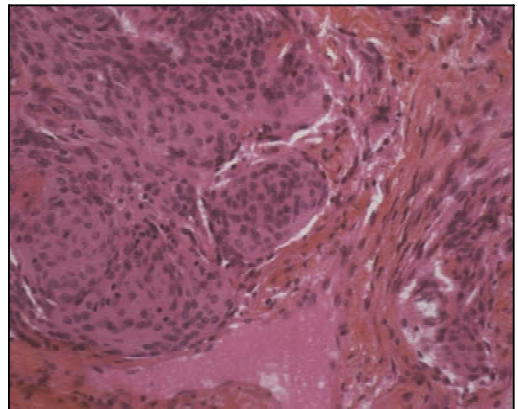
Nécrose x20



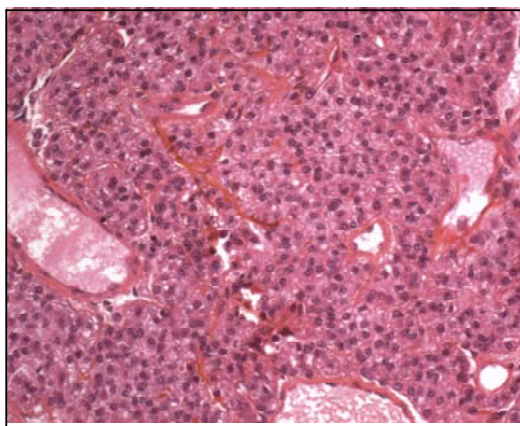
Macronucléoles (x40)



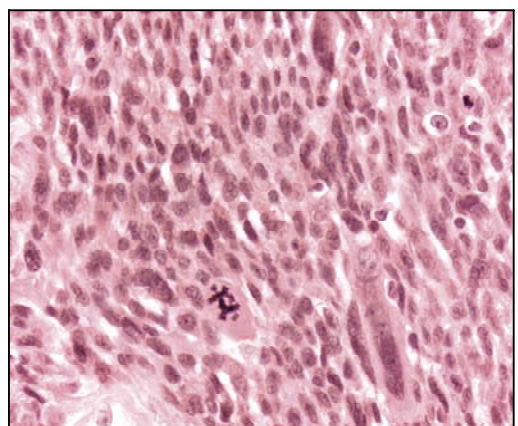
Atypies  
cellulaires (x40)



Aspect « sheet like »  
(x20)



Hypercellularité (x20)



Mitoses (x40)

## **b/ Grade II de l'OMS**

Ces tumeurs sont plus susceptibles de récidiver. Cette catégorie de grade tumoral regroupe les variants atypiques quelque soit leur type histologique (méningothélial, fibroblastique, transitionnel).

### *- Méningiome atypique*

Ces tumeurs dérivent des tumeurs bénignes décrites ci-dessus. L'invasion dure-mérienne et de l'os adjacent n'est pas un signe atypique. Les classifications de l'OMS de 2000 et de 2007 permettent de conclure à un méningiome atypique si on retrouve plus de 4 mitoses pour 10 champs (x400) ou si on retrouve 3 des 5 critères suivants : cellularité élevée, rapport nucléo cytoplasmique élevé, nucléoles proéminents, perte de l'organisation de l'architecture tissulaire et nécrose (cf planche n°1) [11, 12].

### *- Méningiome à cellules claires (cf planche n°2)*

Ces tumeurs sont constituées par des empilements de cellules polygonales au cytoplasme optiquement vide. Ces cellules ont un cytoplasme clair, résultant d'une accumulation de glycogène. Ce cytoplasme riche en glycogène peut donc être coloré par le PAS (periodic acid Schiff). Ces cellules s'agencent en nappes sans formation architecturale spécifique. Des plages de remaniements hyalins semblent apparaître au sein des lésions les plus anciennes. Ce type histologique est reconnu pour ses nombreuses récurrences [14, 15].

### *- Méningiome chordoïde (cf planche n°2)*

Ces méningiomes renferment des foyers d'aspect histologique similaires à ceux d'un chordome. Ces foyers sont formés de travées de cellules épithélioïdes, éosinophiles et vacuolisées au sein d'une trame myxoïde. L'ensemble présente une architecture

lobulée. Les lobules sont séparés par de fins septa fibreux. Ces zones chordoïdes coexistent avec des zones de méningiome typique [16].

### **c/ Grade III de l'OMS**

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

- *Méningiome anaplasique* (cf planche 2)

Ce sont de vraies tumeurs malignes ayant une anaplasie cellulaire, une activité mitotique supérieure aux types atypiques. Les critères d'inclusion de l'OMS sont : plus de 20 mitoses pour 10 champs (x400), caractéristiques histologiques malignes avec des caractères pseudo sarcomateux, pseudo carcinomateux, ou pseudo mélaniques.

- *Méningiome papillaire* (cf planche 2)

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

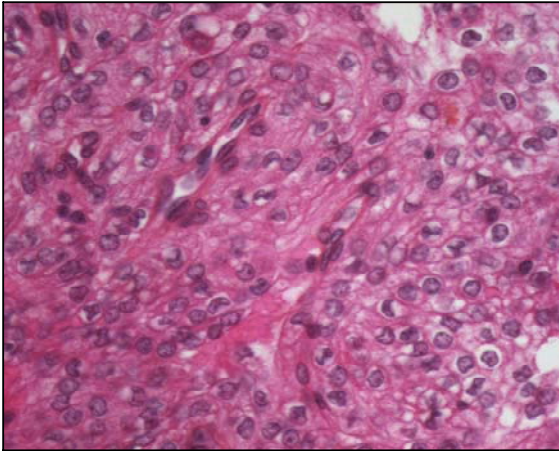
- *Méningiome rhabdoïde*

Les cellules sont semblables à celles trouvées dans d'autres localisations de tumeurs rhabdoïdes : volumineux noyau excentré avec un nucléole proéminent, cytoplasme éosinophile abondant. Le méningiome rhabdoïde est une tumeur rare nouvellement décrite [11, 17, 18].

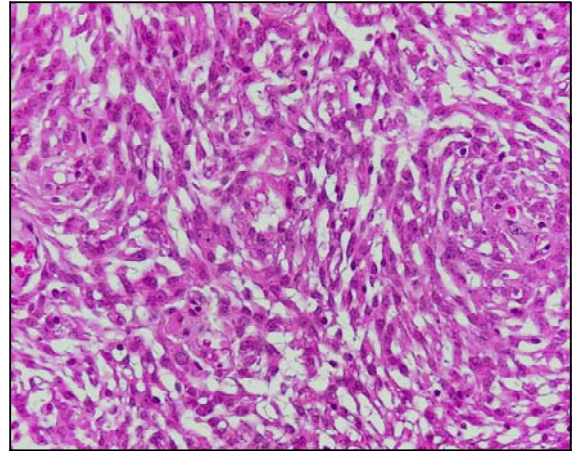


Planche n°2

***Types histologiques méningiomes grade II***

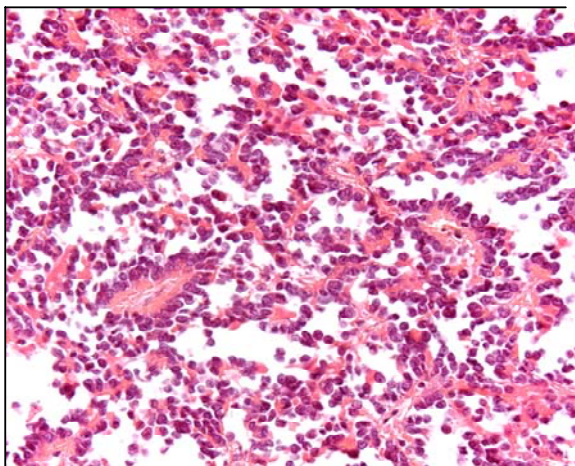


**Méningiome cellule claire**

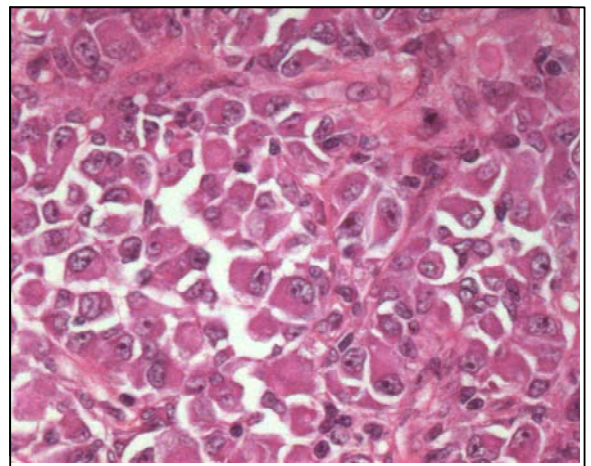


**Méningiome chordoïde**

***Types histologiques méningiomes grade III***



**Méningiome papillaire**



**Méningiome rhabdoïde**

### **3/ Métastases**

Les métastases des méningiomes sont rares, même pour les tumeurs de grade III, et ne sont décrites que dans 1% des cas de méningiomes intracrâniens [19, 20]. Le poumon est la localisation préférentielle des implantations métastatiques mais des lésions ont été retrouvées au niveau du foie, de l'os, de la peau et des tissus mous [21]. Certains méningiomes bénins sont aussi capables de disséminer essentiellement dans l'axe crânio-spinal. Le premier article rapportant le cas d'une métastase pulmonaire d'un méningiome intracrânien a été publié en 1886. Depuis, quelques cas sont rapportés de façon épisodique [22].

### **4/ Marqueurs biologiques d'agressivité**

Dans les méningiomes, il existe une bonne corrélation entre la détermination du grade histologique et l'expression de l'antigène Ki67, marqueur de la prolifération cellulaire. Cette expression est déterminée par technique d'immunoréactivité avec l'anticorps monoclonal MIB-1 [23, 24]. Cependant les auteurs restent prudents dans l'interprétation de l'index de prolifération cellulaire. Perry utilise les critères de l'OMS pour classer les méningiomes et déterminent ensuite le niveau d'expression de MIB-1 [17]. Ils ont montré que l'index de prolifération cellulaire n'est utilisable que pour évaluer des tumeurs ne présentant que quelques atypies rendant leur classification difficile. Dans ces cas, un index supérieur à 4,2% classerait les méningiomes comme atypiques.

Ces constatations sont confirmées par une étude réalisée sur 28 tumeurs de grade II et III montrant la valeur pronostique de l'index de prolifération cellulaire (Ki67) sur la récurrence tumorale et sur la survie globale [25].

D'autres marqueurs ont été étudiés comme facteurs pronostiques du potentiel agressif des méningiomes [26]. Nagashima a étudié l'expression de c-myc, proto-oncogène, et sa protéine [27, 28]. Dans leur série de 20 méningiomes, 10 tumeurs bénignes n'expriment ni la protéine ni l'ARNm tandis que les 10 tumeurs atypiques ou anaplasiques présentent une expression. Ils montrent également une corrélation positive entre le niveau d'expression de c-myc et l'index de prolifération cellulaire obtenu par immunomarquage anti Ki67.

## **B- Tumorigenèse**

### ***1/ Etude des gènes impliqués dans la tumorigenèse***

La progression « maligne » des méningiomes bénins serait liée à une association de mutations génétiques. Certaines anomalies ont clairement été définies et reliées à la tumorigenèse des méningiomes de tous grades. Les plus importantes concernent le gène NF2 situé sur le chromosome 22 (en 22q12) [29, 30]. La protéine codée par ce gène est une protéine de structure, reliant le cytosquelette à la membrane cytoplasmique et est appelée « schwannomine/merline ». La perte de la protéine « merline » conduit à une perte de la polarité cellulaire, à une mobilité anormale, à des capacités accrues d'invasion. Le mécanisme physiopathologique n'est cependant pas complètement compris. Près de 60% des méningiomes présenteraient une anomalie sur ce gène soit par mutation soit par perte de l'hétérozygotie (70-80% des méningiomes transitionnels et fibroblastiques / 25% méningothéliaux) [31, 32].

L'expression du gène NF2 est complexe. Plusieurs variants transcriptionnels ont été mis en évidence par épissage alternatif du gène. Dans les méningiomes, les

anomalies sur le gène NF2 conduisent à une protéine tronquée, instable et rapidement dégradée [33].

Le rôle pathogène des anomalies de NF2 est clairement démontré comme primordial dans la formation des méningiomes sporadiques de type fibroblastique et transitionnels. Cependant dans le type « méningothélial », l'expression la plus souvent normale du gène suggère la possibilité d'autres mécanismes pathogènes.

Il existe de multiples anomalies géniques jouant un rôle probable dans le processus pathologique. L'addition de plusieurs mutations conduit à un caractère anaplasique ou atypique de ces lésions [23]. Ces phénomènes peuvent survenir soit « de novo », soit au cours de récives avec progression maligne des tumeurs. En 1997, les anomalies génomiques ont été analysées par Weber [34]. La progression tumorale et le caractère malin des tumeurs sont apparemment reliés à des délétions et des mutations de plusieurs gènes, avec accumulation d'aberrations génomiques. Ces anomalies ont été situées par plusieurs auteurs sur les chromosomes 1, 6, 8, 9, 10, 14,17 et Y [34, 35]. Plus récemment, une revue de la littérature rapporte, que du point de vue génétique, des délétions chromosomiques principales sont situées sur les chromosomes 1, 7, 10, 14 et l'activation de télomérases est observée dans les méningiomes agressifs. Plusieurs gènes impliqués dans la régulation de la croissance cellulaire ont été identifiés dans les tumeurs. Il s'agit de TSLC-1 (tumor suppressor in lung cancer-1) [36], de la protéine 4,1B (famille de la protéine merlin), de p53 et de certaines protéines kinases [37]. Ces travaux en cours de réalisation permettent d'entrevoir de nouvelles voies de recherche dans les traitements des méningiomes agressifs [38]. Cette année, l'équipe de Simon, montre que l'évolution tumorale est liée à plusieurs facteurs [38]. Les anomalies de NF2 ne concerneraient

que 50% des tumeurs. La croissance des méningiomes serait liée à des phénomènes de dysrégulation des hormones stéroïdes, des facteurs de croissance, de leurs récepteurs et de cascades d'évènements concernant l'activation du signal de transduction [38]. Des anomalies du cycle cellulaire et de l'activation des télomérases sont reconnues également comme impliquées dans la prolifération des méningiomes [39].

## ***2/ Les théories de la progression tumorale***

La théorie de la progression maligne est supportée par le fait que des méningiomes bénins peuvent récidiver en méningiomes atypique ou anaplasique. Il est prouvé que d'autres types tumoraux comme les gliomes évoluent en forme maligne à partir d'une tumeur de bas grade après avoir accumulé plusieurs anomalies génétiques. Cependant des études contradictoires ont montré que les anomalies génétiques pouvaient être présentes d'emblée dans les méningiomes de grade I [40]. D'autres montrent que les méningiomes agressifs suivent un modèle de progression tumorale par paliers impliquant les chromosomes 1p, 14q et 22q. Ces anomalies sont également observées au début du développement tumoral [41].

Les analyses cytogénétiques des tumeurs radio-induites ne montrent pas ces changements génétiques [42].

## ***3/ Evolution histopathologique des récurrences tumorales***

Dans l'étude réalisée par Perry, les auteurs ont analysé l'évolution anatomopathologique des méningiomes récidivants [43]. Sur 35 patients analysés dans cette étude, 29 tumeurs ont récidivé avec le même grade tumoral, 2 tumeurs bénignes ont évolué en atypique et 4 ont été classées comme anaplasiques alors qu'elles étaient

initialement atypiques. Il est alors suggéré le fait que les méningiomes sont susceptibles de progresser histologiquement et que la récurrence peut survenir dans un grade tumoral plus élevé.

## **C- Epidémiologie**

### ***1/ Généralités***

L'incidence annuelle de l'ensemble des méningiomes est de 6/100 000 habitants. Ils représentent environ 20% des tumeurs intracrâniennes primitives et sont identifiés comme plus fréquents chez les patients âgés et les femmes. Ils ont un pic d'incidence entre 45 et 55 ans [1, 7, 23, 32]. Ils sont relativement rares chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune et représentent 1,8% de l'ensemble des tumeurs cérébrales dans ce groupe [11].

Les méningiomes agressifs (grade II et III) sont des tumeurs rares. Ils ont un pronostic plus réservé que celui des méningiomes bénins. La prévalence de ces tumeurs est probablement sous estimée compte tenu du « flou » histopathologique qui existait avant l'année 2000. Les méningiomes bénins sont plus fréquents chez les femmes, mais les formes agressives semblent être plus courantes chez les hommes [23].

### ***2/ Statistiques***

Les méningiomes atypiques ou anaplasiques sont beaucoup plus rares que les lésions bénignes. Selon les séries, l'incidence de survenue des types histologiques atypiques et anaplasiques est respectivement de 3 à 10% et 1 à 3% de l'ensemble des méningiomes [1, 35]. Le Recensement National des Tumeurs cérébrales primitives en France pratiqué pendant 2,5 ans a compté 3119 méningiomes de tous

grades (30,9% de l'ensemble des tumeurs primitives cérébrales recensées pendant la même période) [44]. 245 méningiomes de grade II (7,85%) et 61 méningiomes de grade III sont recensés (1,95%) [44].

### **3/ Survie**

Plusieurs auteurs ont analysé la survie pour les patients atteints de méningiomes de grade II et III.

Pour Mahmood en 1993, la médiane de survie des méningiomes atypiques est de 8,75 ans et le taux de survie à 5, 10, et 15 ans est de 60%, 30% et 30% [7].

La médiane de survie chez des patients ayant un méningiome anaplasique est de 5,95 ans et le taux de survie à 5, 10 et 15 ans est respectivement de 58%, 41,6%, et 27,7% [7].

En 1997, Palma étudie 42 méningiomes atypiques [43] . La médiane de survie globale est de 19,01 ans et le taux de survie à 5 ans et 10 ans respectivement de 95% et 79%. La médiane de la survie sans récurrence est de 11,93 ans, avec 77% et 55% des patients vivants sans récurrences après chirurgie à 5 et 10 ans respectivement.

La même équipe (Palma [43]) travaille sur 29 patients atteints d'un méningiome anaplasique. La médiane de survie globale est de 6,89 ans et le taux de survie à 5 et 10 ans est respectivement de 64,3% et 34,5%. La médiane de la survie sans récurrence est de 2 ans avec 45% et 15% de patients toujours vivants sans récurrence à 5 et 10 ans respectivement.

La médiane de survie pour les méningiomes anaplasiques, dans l'étude de Perry en 1999, est de 1,5 an, avec un taux de mortalité de 68% à 5 ans [9]. Des métastases sont survenues chez 3 patients (11%). Dans la même étude, afin d'étudier l'impact

de l'envahissement cérébral sur la survie, les auteurs ont constaté, pour les tumeurs présentant de francs critères anaplasiques et avec envahissement du parenchyme cérébral, un taux de mortalité à 5 ans de 83% et une médiane de survie de 1,4 an. Cependant ces études réalisées avant 2000 n'ont pas inclus les méningiomes avec les même critères histopathologiques que ceux définis dans l'OMS actuellement. L'interprétation des résultats doit être prudente.

Plus récemment et selon la classification de l'OMS de 2000, Bruna étudie une série de 16 méningiomes de grade II et 12 méningiomes de grade III [25]. La médiane de survie globale pour l'ensemble de la série est de 44,1 mois, pour les méningiomes de grade II de 44,1 mois (5,6 – 282,8 mois), pour les méningiomes de grade III de 47,1 mois (2,5 – 83,4 mois), sans significativité statistique ( $p=0,41$ ). Le taux de survie à 5 ans est de 49% pour les méningiomes de grade II et de 38% pour ceux de grade III.

### **3/ Récidives**

Le premier problème posé par les méningiomes est celui de la récurrence tumorale après exérèse chirurgicale. Ce problème est omniprésent dans la prise en charge des méningiomes de grade II et de grade III.

L'âge inférieur à 40 ans, les localisations à la base du crâne et le sexe masculin sont des critères associés à des récurrences tumorales plus fréquentes dans les méningiomes bénins ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale complète [23].

Ces facteurs semblent aussi valables pour les tumeurs de grade II et III.

Perry observe que 81% des 581 cas de méningiomes étudiés sont bénins et ont un taux de récurrence de 12% à 5 ans ; 15% sont des méningiomes de grade II et récidivent dans 41% des cas à 5 ans ; et 4% sont des tumeurs de grade III, avec



56% de récurrences à 5 ans après une exérèse chirurgicale complète [8]. Les taux de récurrence les plus élevés concernent les lésions envahissant le parenchyme cérébral et dont l'exérèse n'a pu être complète, laissant des résidus tumoraux même microscopiques.

Pour Palma, le taux de récurrence des méningiomes atypiques est de 52% à 5 ans et le délai d'apparition de la première récurrence après chirurgie a une médiane de 5 ans (10 mois – 16 ans). Le nombre de récurrence varie de 1 à 6 avec une moyenne de 2. Le taux de récurrence des méningiomes anaplasiques à 5 ans est de 84%. La première récurrence après chirurgie survient avec une médiane de 2 ans (7 mois- 7 ans) [43] .

Pour Bruna, la récurrence tumorale survient avec une médiane de 42,1 mois (2,5 – 231,9 mois) pour la série entière des 28 méningiomes, avec une médiane de 87,1 mois (3,7 – 231,9 mois) pour les méningiomes de grade II, avec une médiane de 29,6 mois (2,5 – 66,1 mois) pour les méningiomes de grade III [25]. Ces constatations n'ont pas de différence statistique significative ( $p=0,66$ ). Le taux de récurrence à 5 ans est respectivement de 52% pour les méningiomes de grade II et de 86% pour ceux de grade III.

Ces auteurs ont montré que dès qu'une récurrence est survenue, le pronostic est moins bon, d'autant plus que les armes thérapeutiques face aux méningiomes récidivants sont pauvres [5, 45].

## **D- facteurs de risque**

Certains facteurs de risques ont été mis en évidence incluant :

- ❖ des facteurs génétiques (neurofibromatose de type 2 et méningiomes en plaque) [32].

- ❖ des facteurs hormonaux

L'augmentation de l'incidence chez les femmes près de la cinquantaine peut-être en partie expliquée par l'effet stimulant des hormones sexuelles qui agissent comme facteur de croissance [11]. Certains épisodes de la vie génitale chez la femme peuvent entraîner des poussées de croissance tumorale. Une aggravation des signes neurologiques a pu être observée durant la phase lutéale du cycle et surtout au cours de la grossesse, en particulier dans les méningiomes de la région sellaire. L'évolution des signes neurologiques a été attribuée aux variations du volume tumoral induites par les sécrétions hormonales, qui agiraient sur la vascularisation et favoriseraient l'œdème.

L'association du cancer du sein - méningiome fréquemment observée fait soulever l'hypothèse d'un déséquilibre hormonal commun aux deux types d'affections. Cependant des études récentes ont montré la grande fréquence des sites de liaison à la progestérone et la rareté des récepteurs aux œstrogènes dans les méningiomes à l'inverse des cancers du sein.

Les hormones stéroïdes ont été étudiées dans la croissance des méningiomes [41]. Les récepteurs à la progestérone ont été trouvés dans le tissu arachnoïdien normal avec un taux d'expression faible. Dans les méningiomes, il s'agit de récepteurs actifs mais leur régulation est encore mal connue. Le tissu méningé normal n'exprime pas de récepteurs aux oestrogènes. Les résultats d'études récentes ont montré que le

niveau d'expression des récepteurs à la progestérone est en relation avec le grade tumoral et la récurrence [41]. L'index de prolifération cellulaire dans les méningiomes ayant des récepteurs à la progestérone positifs semble être plus bas que dans ceux n'exprimant pas les récepteurs. Le rôle des récepteurs aux oestrogènes est mal défini. Le lien entre les hormones stéroïdes et les anomalies génétiques n'est pas clairement défini [41]. Cependant d'après ces auteurs, l'expression seule des récepteurs à la progestérone semble être un facteur pronostique favorable pour le devenir clinique. Un manque de récepteurs à la progestérone ou la présence de récepteurs aux oestrogènes est corrélé à une accumulation d'anomalies du caryotype quantitatives et qualitatives, surtout sur les chromosomes 14 et 22 et à une évolution clinique défavorable (agressivité, récurrence, malignité).

#### ❖ une irradiation encéphalique

Les méningiomes peuvent également survenir après irradiation crânienne et sont dits « méningiome radio-induit ». Ces tumeurs peuvent apparaître dans le champ d'irradiation, se développer plusieurs années après la fin du traitement. Leur incidence est augmentée dans les études suivant des patients ayant bénéficié d'une irradiation cérébrale par rapport à l'incidence dans la population générale [1]. Les méningiomes radio induits sont aussi plus agressifs et récidivent souvent précocement après la chirurgie. Ils envahissent parfois l'os de façon importante, rendant l'exérèse chirurgicale complète délicate.

Les méningiomes atypiques « radio induits » sont retrouvés chez des patients jeunes ayant bénéficié d'une radiothérapie cérébrale pour médulloblastomes, astrocytomes, leucémies et lymphomes [21]. Cette complication a été décrite pour la première fois

en 1953 à propos d'un enfant ayant bénéficié d'une radiothérapie cérébrale dans le cadre d'un gliome des nerfs optiques [23].

❖ Autre facteur de risque.

Il a été observé une augmentation de l'incidence des méningiomes de tout grade après traumatisme crânien [32].

## **E- Caractères cliniques**

### ***1/ Localisations***

Les méningiomes peuvent avoir des localisations uniques ou multiples. Ils peuvent se développer tout le long du névraxe. La topographie de la base d'implantation est à l'origine de diverses classifications anatomo cliniques dont la première a été établie par Cushing [46]. Au niveau de la boîte crânienne, plus fréquemment développés au niveau de la convexité cérébrale hémisphérique (35%), ils peuvent également se trouver au niveau de la base du crâne (30% des cas), parasagittaux (la base d'implantation est en rapport avec le sinus longitudinal supérieur) ou de la faux (à développement uni ou bilatéral) (25%), de la tente du cervelet et de la fosse postérieure (8% des cas), de la région intra ventriculaire (2% des cas) [7, 32, 47].

Les localisations spinales sont moins fréquentes et représentent 11 à 12% de l'ensemble des méningiomes. Souvent très vascularisées, ces tumeurs se développent fréquemment au contact des sinus veineux.

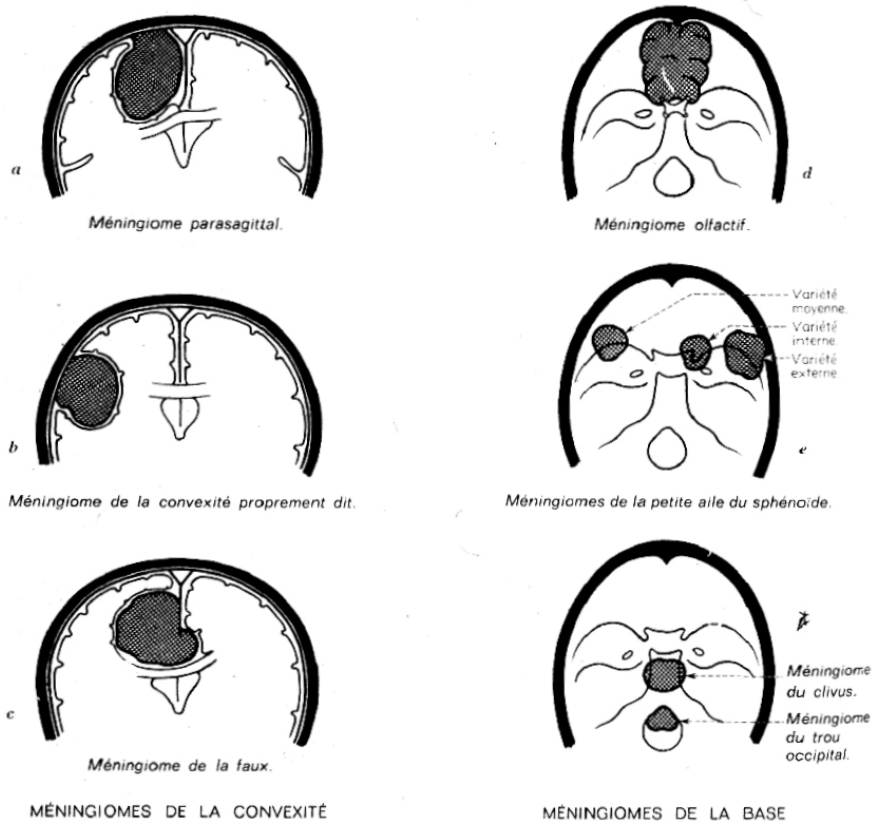


Figure 2 : localisations des méningiomes intracrâniens

## 2/ Signes cliniques

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

Les signes cliniques révélateurs dépendent de la localisation : céphalées, crises comitiales et déficits neurologiques sont les conséquences de l'effet de masse local [48] et ne sont pas spécifiques du grade histologique

[7]. Tous les nerfs crâniens peuvent être touchés et déficitaires. Dans de rares cas, c'est la réaction osseuse de voisinage qui peut être révélatrice. Elle réalise une tuméfaction osseuse indolore. Certains méningiomes en plaque de l'arête



sphénoïdale qui engendrent une telle réaction osseuse peuvent être confondus à un ostéome. Ils se manifestent par une exophtalmie.

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

## **F- Imagerie des méningiomes**

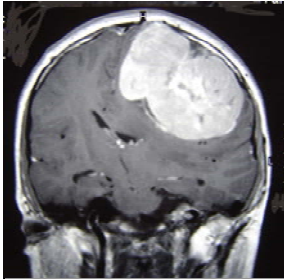
### ***1/ généralités (cf planche n°3)***

Du point de vue radiologique, le scanner non injecté montre classiquement une tumeur à base dure, homogène avec un effet de masse varié et un possible œdème péri lésionnel. L'hyperostose de l'os adjacent est un caractère fréquent du méningiome. L'injection de produit de contraste provoque un fort rehaussement de la tumeur et révèle l'insertion dure.

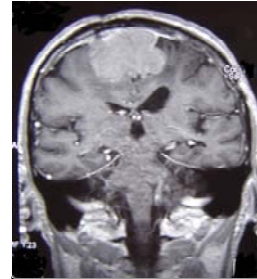
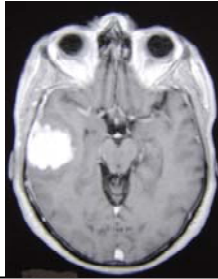
L'IRM apporte des informations supplémentaires et une bonne différenciation tissulaire. En T1, la tumeur a un signal d'intensité équivalente par rapport au tissu cérébral sain. En T2, le signal de la tumeur est faiblement augmenté par rapport au cerveau normal mais moins que le signal du LCR. L'injection de gadolinium provoque un fort rehaussement de la tumeur. L'absence de signal de flux au niveau d'un sinus veineux indique que la tumeur a envahi et occlus ce sinus. Cet examen apporte également des informations nécessaires au geste chirurgical et spécialement sur la base d'implantation dure.

# Imagerie des méningiomes

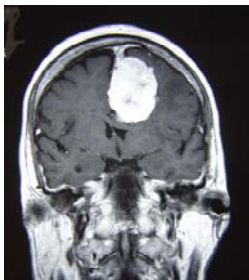
## Planche n°3



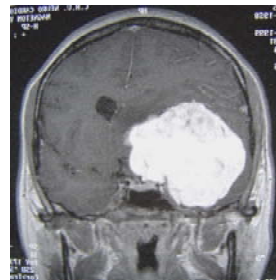
IRM T1 gadolinium coronal et axial : convexité



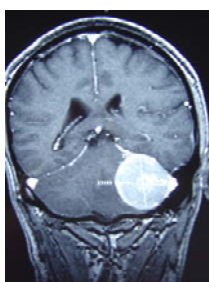
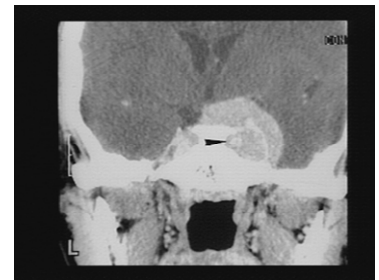
IRM T1 Gadolinium coronal : parasagittal



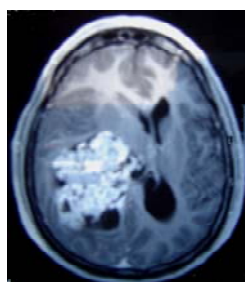
IRM T1 gadolinium, coronal : faux



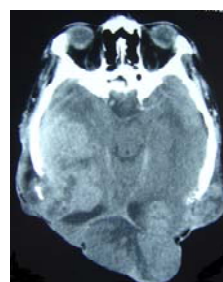
IRM T1 gadolinium et scanner injecté, coronal : base du crâne



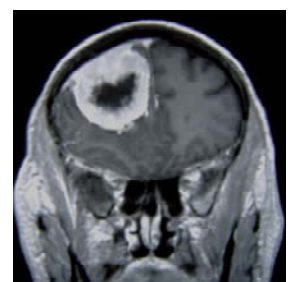
IRM T1 gadolinium  
Coronal  
Fosse postérieure



IRM T1 gadolinium  
Axial  
Ventriculaire



Scanner injecté  
Axial  
Méningiome envahissant



IRM T1 gadolinium  
Coronal  
Contraste hétérogène

L'angiographie cérébrale est réalisée dans le cadre du bilan pré thérapeutique à partir du réseau carotidien externe et interne et apporte des informations essentielles sur la vascularisation de ces méningiomes : pédicule d'insertion provenant le plus souvent des artères méningées, blush vasculaire. L'étude de la vascularisation au temps veineux permet la caractérisation de l'envahissement d'un sinus par la tumeur et les modifications éventuelles du drainage veineux.

L'angiographie peut être le premier temps thérapeutique en permettant dans le même temps l'embolisation du pédicule d'insertion. Il faut souligner les difficultés anatomopathologiques à classer les méningiomes ayant bénéficié d'une embolisation. En effet, l'embolisation provoque des phénomènes de nécrose, difficiles à différencier de la nécrose tumorale. Ces constatations doivent être prises en compte dans la détermination du grade selon la classification de L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2000 [23].

## ***2/ Imagerie des méningiomes malins***

La tomodensitométrie réalisée sans et avec injection de produit de contraste peut suggérer le caractère atypique ou agressif de ces méningiomes par la présence des caractères suivants : hétérogénéité, limites tumorales irrégulières, croissance rapide, envahissement et infiltration du parenchyme cérébral, œdème volumineux, lyse osseuse, absence de calcification, présence de nombreux vaisseaux intra tumoraux. Concernant l'œdème cérébral, environ 60% des méningiomes provoquent cette réaction du parenchyme cérébral. Le grade tumoral (grade III, OMS), la localisation (pôle temporal, base frontale) et la taille tumorale sont des critères de présence d'œdème [49]. En outre, la présence d'œdème péri tumoral est une donnée importante à considérer en pré-opératoire [50]. Cette présence fait craindre des



difficultés per opératoires : absence de plan de clivage individualisable, à l'origine d'une exérèse chirurgicale incomplète et de suites opératoires compliquées.

Mais aucun signe radiologique n'est pathognomonique du grade tumoral et seule l'analyse histopathologique confirme le diagnostic [32, 48] .

L'imagerie par résonance magnétique n'a pour le moment pas permis de montrer des particularités radiologiques permettant de déterminer le grade tumoral [51].

Récemment, l'IRM de diffusion a été utilisée dans le diagnostic des tumeurs cérébrales primitives. On a constaté une possible corrélation entre le coefficient de diffusion apparente (ADC), la cellularité tumorale et le grade. Des tumeurs présentant une hyper cellularité ont une réduction de l'eau et de l'espace extracellulaire avec un coefficient de diffusion apparent plus bas que celui du cerveau normal. Dans une étude de 17 patients atteints de méningiome, 4 patients présentant une tumeur de grade II ou III ont une lésion en hyper signal sur les images de diffusion et en hypo signal sur la cartographie du coefficient de diffusion apparent [52]. L'ADC des méningiomes malins ou atypiques est abaissé par rapport au parenchyme sain. L'ADC des méningiomes bénins est augmenté par rapport au parenchyme sain sauf dans le cas d'une évolution psammomateuse. Cette augmentation de l'ADC est d'autant plus importante qu'il existe des composantes particulières (sécrétoire, microkystique, angiomateuse, infarctissement et hémorragie) [52]. Cependant les 13 méningiomes de grade I, récidivants, ont une intensité variable sur la diffusion. Il faut souligner que cette analyse est réalisée sur une petite série de tumeurs rendant les statistiques difficiles à interpréter.

Aucun argument en faveur d'une malignité ne peut être mis en évidence par la tomographie à émissions de positrons.

Concernant l'IRM de spectroscopie en plein développement, les études sont à faire. Quelques études ont montré que les niveaux d'alanine, de glutamine/glutamate et de choline sont élevés dans les méningiomes. Shino suggère que les méningiomes de haut grade ont des niveaux élevés de lactate et de choline/créatine et peuvent également avoir un signal de méthylène. Cette étude n'est encore que préliminaire [53] .

## **G- Traitements**

Il est peu aisé d'obtenir une ligne de conduite consensuelle dans la prise en charge des méningiomes de grade II et III. En effet, ces tumeurs sont rares et sont souvent assimilées aux méningiomes dits bénins (grade I) quand les traitements sont évalués. Les études cliniques sont d'autant plus difficiles à réaliser qu'avant la classification de l'OMS de 2000, aucune classification codifiée ne définissait les méningiomes de grade II et ceux de grade III [29].

### ***1/ Traitement chirurgical des méningiomes de grade II et III***

Le premier traitement effectué pour tous les méningiomes est l'exérèse chirurgicale la plus complète possible en vue d'un traitement curatif. L'indication chirurgicale doit tenir compte des critères généraux d'opérabilité : âge, état général (Karnofski), comorbidités [47].

L'exérèse chirurgicale doit être la plus complète avec si possible une marge de sécurité autour de la tumeur, en zone de dure-mère saine. Les facteurs prédictifs de cette résection complète reposent sur l'extension tumorale et l'englobement d'artères majeures et de nerfs crâniens, de l'envahissement d'un sinus veineux.

La qualité d'exérèse peut être analysée par application du score de Simpson.

<b>Qualité de l'exérèse chirurgicale selon SIMPSON</b>	
<b>Grade 1</b>	Résection complète de la lésion, dure-mère et os anormaux compris
<b>Grade 2</b>	Résection complète avec coagulation de la base durale
<b>Grade 3</b>	Résection sans coagulation de la base durale
<b>Grade 4</b>	Résection sub-totale
<b>Grade 5</b>	Simple décompression, biopsie

La détermination de la qualité d'exérèse chirurgicale est un facteur soumis à la subjectivité du chirurgien [54].

Tous les méningiomes, quelque soit leur grade, ayant bénéficié d'une résection chirurgicale complète, sont associés à un taux de récurrence plus faible qu'en cas d'exérèse partielle (17% contre 87%) [23].

Palma concluent qu'une exérèse chirurgicale de type Simpson 1 pour un méningiome atypique conduit à une meilleure espérance de vie : les taux de survie sont de façon significatif meilleurs après une exérèse Simpson 1 qu'après une exérèse de grade 2 ou 3 ( $p < 0,0071$ ) pour les méningiomes de grade II [43]. Par contre pour les tumeurs de grade III, les survies des patients ayant bénéficié d'une exérèse Simpson 1 sont meilleures que pour les autres mais sans significativité statistique ( $p > 0,079$ ).

De plus, réalisant une étude rétrospective, ce groupe d'études a montré que les récurrences de ces tumeurs de grade 2 et 3 sont moins fréquentes quand elles sont situées au niveau de la convexité. Elles sont plus fréquentes quand la tumeur est située au niveau de la faux du cerveau, probablement du fait d'envahissement

tumoral du sinus longitudinal supérieur. Les auteurs pensent que certaines localisations tumorales (notamment parasagittales) ne peuvent pas permettre une exérèse Simpson 1 [43].

La chirurgie des formes récidivantes est plus délicate, avec des zones adhérentes, remaniées. Il existe alors un risque accru de complications postopératoires : ischémie, œdème et déficits neurologiques.

Il faut souligner le fait que l'évaluation de l'impact de la chirurgie dans le contrôle local de la tumeur n'a été réalisée que dans des études rétrospectives. Aucune étude prospective n'a montré que la chirurgie, avec exérèse complète, est un facteur pronostique positif.

## ***2/ Traitement artériel endovasculaire***

L'embolisation préopératoire avec de l'alcool polyvinyle, des billes de gélatine, des coils/microcoils ou de l'Avitene (Daval, Inc, Cranston, RI) est réalisée par certaines équipes depuis plusieurs années. Cette procédure minimise les saignements peropératoires, peut réduire le volume tumoral et rend l'exérèse chirurgicale plus aisée [23]. Les indications d'embolisation sont posées au cas par cas et dépendent de la localisation et de la vascularisation de la tumeur. Cependant cette procédure n'est pas plus réalisée pour les tumeurs malignes que bénignes car celles-ci ne sont pas plus hémorragiques que les autres. Les méningiomes vascularisés par des branches de la carotide interne ne sont en général pas de bonnes indications d'embolisation compte tenu du risque d'ischémie dans les territoires des branches de l'artère carotide interne. Les risques concernant les méningiomes de la faux du

cerveau ou de la convexité sont moindres. Il a été décrit des accidents d'embolisation par effraction de particules dans l'artère ophtalmique ayant occasionné au patient des troubles d'acuité visuelle [23]. Les autres risques concernent ceux de l'embolisation avec possible dissection de la carotide, propagation d'embolies de la carotide dans la circulation cérébrale.

L'embolisation palliative a été décrite comme alternative thérapeutique chez des patients non opérables [48]. Dans ces cas, la morbidité est corrélée avec la taille et la localisation de la tumeur, avec l'œdème péri lésionnel et avec le score de Karnofski préopératoire [47].

### **3/ radiothérapie**

La radiothérapie externe est envisagée en cas de récurrence de la lésion et en cas d'exérèse incomplète. Les comités de Neuro-oncologie, actuellement, proposent de réaliser une radiothérapie externe de façon précoce chez les patients porteur d'une lésion de grade II ou III ayant bénéficié d'une exérèse complète ou non [23, 55]. Cependant compte tenu du faible nombre de ce type de tumeurs et des classements anatomopathologiques difficiles, les données qui concernent la radiothérapie sont difficiles à analyser. Aucune étude randomisée n'a été réalisée. Les études récentes apparaissent plutôt en faveur d'une radiothérapie réalisée de façon précoce chez un patient atteint d'une tumeur de grade II ou III [54].

#### **a/ radiothérapie fractionnée conventionnelle**

L'analyse de Whittle montre un contrôle local post chirurgie et post radiothérapie de 93% à 5 ans dans les lésions bénignes et 68% dans les lésions malignes (sans

préciser le grade car l'étude est réalisée avant la classification de l'OMS 2000). Les complications concernent celles de la radiothérapie sur l'encéphale (complications aiguës : alopecie, érythème, fatigue, augmentation de l'œdème ; complications tardives rares : radionécrose). On note la présence de méningiomes radio induits dans 2% des cas [32].

Goldsmith a étudié une série de 140 méningiomes traités par chirurgie sub-totale suivie d'une radiothérapie externe fractionnée [56] . Ce groupe comporte 23 patients porteurs de méningiomes considérés comme atypiques ou anaplasiques. Ce sous-groupe a un taux de survie à 5 ans de 58%. Les auteurs recommandent l'irradiation à 53 grays et notent une meilleure réponse quand la radiothérapie est réalisée de façon précoce après la chirurgie.

Une autre équipe [57] rapporte un taux de survie sans récurrence de 80% à 5 ans après radiothérapie externe fractionnée réalisée immédiatement après la chirurgie alors que ce même taux n'est que de 15% chez les patients n'ayant pas bénéficié de radiothérapie après chirurgie d'un méningiome de grade III. Ces auteurs ont analysé une série de 48 patients présentant un méningiome atypique ou anaplasique. Si ces méningiomes, avec récurrence, sont traités par radiothérapie, le taux de survie sans complication à 2 ans passe de 50 à 89% (à 5 ans tous les patients sont décédés). Les auteurs concluent que la radiothérapie précoce est un facteur d'amélioration du taux de survie. Ils recommandent une irradiation à 60 grays même après chirurgie complète.

La dose apparaît comme un facteur à prendre en compte dans le traitement des méningiomes de tous grade après exérèse chirurgicale [54].

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau1 : Suivi de patients présentant un méningiome de grade II ou III après radiothérapie externe conventionnelle en fonction de la dose d'irradiation**

Auteurs (Référence)	Nombre de patients	Dose	Devenir	Valeur de p
Goldsmith [56]	23	< 53 Grays	SSR 17%	0,01
	(Grade II et III)	> 53 Grays	SSR 67%	
Milosevic [58]	59	< 50 Grays	Survie 0%	< 0,01
	(Grade II et III)	> 50 Grays	Survie 42%	
Dziuk [57]	48	Sans RT	Survie 50% à 2 ans	NP
	(Grade II et III)	Avec RT	Survie 89% à 2 ans	
Hug [21]	15	< 60 Grays	Contrôle local 0% 5ans	0,025
	Grade II	> 60 Grays	Contrôle local 90% 5ans	

### **b/ La radiothérapie conformationnelle 3D**

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

Les progrès technologiques permettent d'améliorer le panel thérapeutique. Milker-Zabel [59] rapporte une survie sans récurrence de 96% à 5 ans chez 26 patients atteints de méningiome de grade II recevant une radiothérapie conformationnelle en post opératoire.

Une étude prospective est débutée (phase II) par l'EORTC afin d'évaluer l'efficacité et la toxicité d'une radiothérapie à dose élevée en conformationnelle [54].

La **protonthérapie** constitue l'une des approches les plus innovantes de la radiothérapie conformationnelle [60, 61]. Ce sont des particules produites par des cyclotrons. Les protons permettent une irradiation ultra précise de certains territoires anatomiques. Les protons de 200 MeV sont utilisés pour irradier les tumeurs de la

base du crâne (Chordome, Sarcome, Méningiome). En Europe les cyclotrons médicaux sont peu nombreux et entrent en concurrence avec la radiothérapie de conformation .

### **c/ radiochirurgie**

L'utilisation de la radiochirurgie, à dose unique, représente une attitude thérapeutique actuelle pour les méningiomes après une exérèse incomplète, inaccessibles chirurgicalement, récidivants ou anaplasiques [32]. Les indications concernent les tumeurs de petite taille ou les résidus tumoraux évolutifs. Cependant si ce traitement semble aisé dans les méningiomes de bas grade (limites tumorales bien définies, habituellement non invasifs), la situation paraît plus compliquée pour les méningiomes malins aux limites floues et avec possible envahissement du parenchyme cérébral. Quelques études ont concerné la prise en charge des méningiomes par radiochirurgie [23]. En 1998, Hakim rapporte une série de 127 méningiomes de tous grades traités par un accélérateur linéaire, avec une dosimétrie programmée à 15 grays. Cette série ne comporte que 26 méningiomes de grade II et 18 de grade III. Pour ces tumeurs, l'intervalle de survie sans récurrence est respectivement de 24,4 mois et 13,9 mois avec un taux de survie à 3 ans de 83,3% et 43,1% respectivement [62]. Les auteurs préconisent une radiochirurgie précoce après chirurgie d'exérèse sur les résidus tumoraux.

Kondziolka recommande la réalisation du traitement par radiochirurgie après exérèse chirurgicale incomplète, tumeurs récidivantes ou pour tumeurs asymptomatiques de petite taille. Ils précisent que les tumeurs de plus de 3 cm de grand axe doivent plutôt bénéficier d'une radiothérapie conventionnelle. En 2003, ce groupe analyse le traitement de 30 patients présentant un méningiome malin (18 atypiques, 12



anaplasiques) déjà opéré. La dose moyenne d'irradiation est de 15 grays. Ils trouvent que le traitement radiochirurgical précoce après chirurgie est associé à une meilleure réponse thérapeutique. Les méningiomes atypiques ont un taux de survie à 5 et 10 ans de 59%, alors qu'il est de 59 et 0% pour les méningiomes anaplasiques [63].

Comme la plupart des études rapportent peu de complications et des résultats relativement bons, la radiochirurgie stéréotaxique semble appartenir au panel thérapeutique dans la prise en charge des méningiomes malins, particulièrement s'il existe un résidu post-opératoire de petite taille [20].

#### **d/ curiethérapie**

La curiethérapie a été introduite a été rendu possible grâce à la fabrication de radioéléments artificiels comme le césium 137 et surtout l'iridium 192 L'iridium 192 représente actuellement le radioélément de base de la curiethérapie. Peu d'études concernent ce traitement dans les méningiomes et son utilisation est limitée à certains centres thérapeutiques [64].

#### **5/ Chimiothérapie**

De nombreux protocoles de chimiothérapie ont été étudiés dans le traitement des méningiomes atypiques et anaplasiques. Ces traitements cherchent à proposer au patient une alternative thérapeutique quand les thérapies conventionnelles ont échoué.

La Mifepristone, agent anti progestatif, a été utilisée pour traiter les méningiomes bénins non réséquables. Les résultats ont été négatifs dans une étude de phase III, menée en double aveugle, randomisée, avec un groupe témoin impliquant 193

patients [23]. Les effets n'ont pas été étudiés spécifiquement sur des méningiomes de grade II ou III.

L'interféron  $\alpha$ -2B a été utilisé dans une petite série de 6 patients présentant un méningiome récidivant de grade I, II ou III. Cinq patients ont montré une réponse positive et une stabilisation du volume tumoral entre 6 et 14 mois [23].

De façon similaire, dans une autre série de patients, la combinaison de chimiothérapies associant le cyclophosphamide, l'adriamycine, et la vincristine stabilise l'évolution voire réduit le volume tumoral chez 11 des 14 patients étudiés [23].

Le rôle de l'hydroxyurée dans le traitement des méningiomes récidivants a été étudié. Schrell a montré que l'hydroxyurée inhibe les cultures cellulaires de méningiomes par la voie de l'apoptose. Cette molécule a été testée chez l'homme avec des résultats mitigés : réponse des tumeurs de grade I et progression des tumeurs de grade III. Cependant il ne s'agit que d'une étude limitée (faible nombre de patients : 4 malins et 3 bénins). Schrell, dans son étude *in vitro*, a montré que les tumeurs répondant aux traitements présentent une réduction tumorale de près de 74%. Ces résultats n'ont pas été complètement confirmés par deux nouvelles études. Mason a étudié 16 patients ayant un méningiome inopérable ou récurrent, dont 14 de grade I et 2 de grade III [65]. Treize méningiomes de grade I sont stabilisés pendant une moyenne de 27 semaines. Le quatorzième a montré une réponse partielle qui a été maintenue 37 semaines. Les 2 méningiomes de grade III ont progressé après 8 semaines.

Newton a étudié 17 patients dont 13 avec un méningiome bénin en récurrence. Neuf patients avaient une progression tumorale juste avant la chimiothérapie [66]. Aucune réponse, complète ou partielle, n'a été retrouvée. Quatorze patients ont montré une stabilisation de leurs tumeurs pendant 80 semaines de moyenne. Plus récemment les mêmes auteurs ont travaillé sur une série de 17 patients. Leurs recommandations sont de réserver le traitement par hydroxyurée chez les patients mauvais candidats à la chirurgie ou avec tumeur récidivante malgré la chirurgie et l'irradiation cérébrale [67].

Ce traitement est celui qui est le plus fréquemment administré aux patients en cas de chimiothérapie (Hydréa®).

Le témozolomide (Témodal®), agent alkylant, a prouvé son efficacité dans le traitement des gliomes malins et des mélanomes [37]. Cependant, aucun effet n'a été constaté dans une étude de phase 2 menée sur des méningiomes malins [68].

En résumé, jusqu'à maintenant, aucune substance chimiothérapique n'a montré une efficacité notable dans la prise en charge des méningiomes de type anaplasique ou atypique [23, 37]. Les études sont limitées et le nombre de patients traités faible.

D'autres molécules agissant sur les récepteurs des facteurs de croissance des méningiomes sont en cours d'évaluation.

Le PDGF (Platelet-derived growth factor) et ses récepteurs (particulièrement PDGF-A, PDGF-B et PDGF- $\beta$ -receptor) sont exprimés dans les méningiomes [23]. Leur surexpression provoque une augmentation de la division cellulaire et de la prolifération tumorale. Cette surexpression est constatée essentiellement dans les

tumeurs de grade 2 et 3. Ces constatations permettent de rechercher de nouvelles voies thérapeutiques. En ce moment, un antagoniste du PDGF, le Gleevec (STI571), est étudié au cours d'un essai de phase 1 aux Etats-Unis [23].

Le VEGF (vascular endothelial growth factor) et ses récepteurs sont aussi exprimés dans les méningiomes. Ils jouent un rôle dans l'angiogenèse. Cette expression est augmentée dans les méningiomes de grade II et III par rapport aux méningiomes de grade I. Le PDGF et l'EGF (epidermal growth factor) augmentent l'expression de VEGF. Ainsi les produits anti-PDGF, anti-EGF et anti-VEGF peuvent aider au contrôle de la prolifération tumorale par une action anti-angiogénique [69]. Plusieurs inhibiteurs de VEGF ou de ses récepteurs existent et ces molécules sont étudiées dans le traitement des méningiomes de grade élevé. Les essais sont préliminaires, les résultats ne sont pas encore disponibles et il sera nécessaire d'étudier leur effet sur les méningiomes de grade II et III résistants aux autres traitements dans un essai de phase II [23].

L'expression élevée des récepteurs à la somatostatine dans les méningiomes devrait les rendre sensibles à des thérapeutiques associant une molécule chimiotoxique et un analogue de la somatostatine. Aucune étude à ce jour n'a concerné les méningiomes excepté notre travail de recherche de Master [70]. Des analogues de la somatostatine couplés au méthotrexate ou à la doxorubicine se sont révélés efficaces sur le contrôle tumoral de différentes lignées cancéreuses et chez l'animal porteur de cancer du rein, de la prostate, du pancréas, de l'ovaire [71]. Des études expérimentales sont réalisées sur les méningiomes. Ces perspectives intéressent les

méningiomes récidivants où ceux dont l'exérèse chirurgicale complète est impossible.

En conclusion, le traitement des méningiomes n'est pas consensuel. Les thérapeutes s'accordent à penser que la chirurgie est le premier traitement à mettre en œuvre même si aucune étude prospective randomisée étudiant les effets chirurgicaux sur les tumeurs de grade II et III n'a été réalisée à ce jour. L'exérèse complète paraît primordiale. De nombreux travaux ont montré que la radiothérapie permet un contrôle local mais sa réalisation systématique paraît difficilement réalisable (aucune étude randomisée prospective). L'utilisation de la chimiothérapie semble anecdotique et les indications posées au cas par cas.

Matériel  
Et  
Méthodes

## A- Données cliniques

### **1- Etude**

Nous avons réalisé une étude descriptive multicentrique rétrospective étudiant les méningiomes de grade II et III. Le souhait était d'inclure tous les méningiomes traités entre 1990 et 2004 dans les centres neurochirurgicaux. Cinq centres ont participé à cette étude : Angers, Limoges, Lyon, Montpellier, Paris Beaujon.

Pour chaque ville, les dossiers ont été recensés grâce au classement informatisé des tumeurs dans les services d'anatomie pathologique. Chaque centre a donc transmis des dossiers cliniques qui correspondent à des périodes différentes selon les systèmes de classement locaux. Par ailleurs, avant l'année 2000, les méningiomes n'étant pas classés en 3 grades, la sélection des cas a été réalisée selon les méthodes de classement locales (« méningiome malin », « méningiome agressif »). Cette méthode n'a probablement pas permis de recenser tous les cas de façon exhaustive, certains méningiomes actuellement classés comme grade II devant être classés comme « méningiome » avant 2000. La relecture des lames de tous les méningiomes des centres n'a pas été possible compte tenu du trop grand nombre de cas.

A Angers, l'étude a concerné les tumeurs traitées entre 1991 et 2004, à Limoges entre 1990 et 2004, à Lyon entre 1998 et 2004, à Montpellier entre 1994 et 2004 et à Paris entre 1995 et 2004.

Les critères d'inclusion dans l'étude ont été :

- **L'histopathologie** : méningiomes de grade II (atypique, à cellules claires, chordoïde), méningiomes de grade III (anaplasique, papillaire, rhabdoïde) avec

disponibilité du matériel anatomopathologique pour la relecture centralisée par deux neuro pathologistes (Dr A. Jouvét, Pr F. Labrousse).

- **Les données cliniques** des dossiers de 1990 à 2004 avec un suivi des patients pendant au moins 3 ans. L'âge minimal requis est de 16 ans.
- **La localisation** : intracrânienne

## **2/ Données**

Pour chaque patient, une fiche clinique a été effectuée (annexe 1). Nous nous sommes déplacés dans chaque centre afin d'accéder aux dossiers médicaux des patients, et si possible d'analyser l'imagerie quand elle était disponible.

La consultation des dossiers médicaux nous a permis de recueillir les informations suivantes :

### **a/ données épidémiologiques**

Nous avons relevé la date de naissance des patients, leur sexe, leur lieu de résidence.

### **b/ Données cliniques**

La date d'apparition des premiers signes cliniques est notée. Le mode de révélation de la tumeur est étudié ainsi que le retentissement clinique selon la localisation tumorale. Les critères relevés sont la comitialité, l'hypertension intracrânienne, la présence d'un déficit neurologique focalisé. Certaines tumeurs sont découvertes de façon fortuite.

Concernant les antécédents du patient, nous avons recherché la survenue d'une autre pathologie tumorale notamment la présence d'un cancer du sein. Nous



souhaitions étudier l'éventuelle prise de traitements hormonaux au cours du diagnostic mais cette donnée s'est révélée impossible à étudier de façon objective.

Parmi les autres antécédents du patient, nous avons identifié ceux qui présentaient une neurofibromatose de type 2 (NF2).

L'indice de Karnofski au début ou au cours de la prise en charge du patient n'a pas pu être évalué compte tenu du manque de renseignements dans les dossiers cliniques étudiés.

### **c/ Imagerie**

Pour chaque tumeur, nous avons vu l'imagerie ou le cas échéant le compte rendu radiologique (quand l'imagerie n'était pas disponible dans les dossiers des patients).

Il a été relevé la localisation tumorale. Six catégories de tumeurs ont été ainsi étudiées : celles de la convexité, celles de la faux, celles para sagittales avec envahissement du sinus longitudinal supérieur, celles intra ventriculaires, celles de la base du crâne, celles de la fosse postérieure. Pour les analyses statistiques, ces localisations ont été regroupées en 3 catégories : convexité, base du crâne, para sagittales.

Sur les imageries disponibles (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique), nous avons évalué la prise de contraste tumorale, homogène ou hétérogène, l'infiltration du parenchyme (limites tumorales floues), la réaction osseuse (hyperostose, ostéolyse).

L'œdème péri lésionnel n'a pas été quantifié de façon objective. Nous avons seulement noté sa présence ou non autour du processus expansif.

## **d/ Chirurgie**

La chirurgie est le premier traitement réalisé avec prélèvements tumoraux envoyés en anatomie pathologique pour analyse histologique. La date de première prise en charge chirurgicale est notée.

La qualité de l'exérèse a été classifiée selon l'échelle de Simpson en cinq grades [72] :

- **Grade Simpson 1/2/3** : ablation macroscopiquement complète de la tumeur ;
  - 1 : avec sa base durale d'implantation et la totalité de l'os anormal de voisinage,
  - 2 : avec coagulation de la base durale d'implantation
  - 3 : sans résection ni coagulation de l'attache durale.
- **Grade Simpson 4** : ablation macroscopiquement incomplète
- **Grade Simpson 5** : simple décompression ou biopsie

Le score de Simpson a été relevé selon les comptes-rendus opératoires effectués par le chirurgien.

En cas de récurrence chirurgicale, nous avons noté la date et les localisations tumorales (unifocale, bifocale, plurifocale).

Nous avons noté la réalisation ou non d'une artériographie cérébrale associée à une embolisation avant l'acte chirurgical. Cette notion nous a semblé importante dans l'analyse histologique afin d'éviter de relever comme critère diagnostique la nécrose dans des tumeurs qui ont été embolisées avant le geste chirurgical.

### **e/ Traitements complémentaires**

Nous avons étudié les traitements complémentaires qui ont été délivrés aux patients au cours de l'évolution tumorale : radiothérapie, radiochirurgie, chimiothérapie.

Pour chaque patient ayant bénéficié de radiothérapie cérébrale, nous avons étudié la dose prescrite et la date du traitement par rapport aux récurrences tumorales.

Pour ceux ayant bénéficié de chimiothérapie, le type moléculaire a été relevé ainsi que le nombre de cures et la durée.

### **f/ Suivi**

Pour le suivi des patients, nous avons relevé la date des dernières nouvelles, en précisant la stabilité des lésions, les séquelles et l'éventuelle survenue de décès. En cas de décès, nous nous sommes intéressés à la cause.

Si la date des dernières nouvelles était supérieure à 1 an, nous avons contacté les médecins traitants afin d'affiner le suivi. En cas de décès, la date nous a été communiquée par les mairies.

Les imageries de suivi ont été étudiées quand elles étaient disponibles et la fréquence des examens complémentaires notée après le début de la prise en charge.

### **3/ Données anatomopathologiques**

Pour la relecture des lames, plusieurs neuro pathologistes ont été sollicités. La relecture a été centralisée par 2 neuro pathologistes (Dr A.Jouvet, Pr F.Labrousse). Nous avons revu avec eux toutes les lames des différents cas.

Le diagnostic a été réalisé selon les critères de classification édités par l'OMS en 2000 [11].

Les dossiers provenant de Montpellier ont été revus par deux pathologistes, confirmant le diagnostic pour trente trois cas par double relecture. Sur ces 33 cas, la conformité des diagnostics étant observée dans 100% des cas, la double relecture de l'ensemble des cas de la série n'a pas été réalisée.

## **B/ Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel STATVIEW 5.0 (SAS Institute, Cary, CA, USA).

L'analyse statistique a concerné l'ensemble de la série ainsi que spécifiquement les tumeurs de grade II et de grade III.

Une analyse descriptive a été effectuée (moyenne  $\pm$  écart-types et/ou médianes, pour les variables quantitatives et pourcentages pour les variables qualitatives).

Pour l'analyse univariée, le test de Chi<sup>2</sup> a été utilisé pour comparer deux variables qualitatives. Le risque alpha a été fixé à 5% ( $p < 0,05$ ) pour l'ensemble des analyses statistiques.

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

En cas de non significativité statistique par cette méthode, nous avons utilisé les tests de Breslow et de Tarone Ware, très voisins du Logrank et apparentés aux tests de rang. Les tests de Breslow et de Tarone -Ware donnent plus de poids aux événements qui ont eu lieu en début de période d'observation, lorsque la population soumise au risque est encore grande, par rapport à ceux ayant lieu en fin de période d'observation où le poids donné aux événements devient plus faible. En conséquence, les deux tests de Breslow et de Tarone Ware sont plus sensibles à

des différences dans les distributions d'occurrence des événements en début de période d'observation. En revanche, le test du Log-Rank sera plus sensible à des différences existantes en fin de période d'observation [73].

Il a été également effectué une analyse multivariée par modèle de Cox pas à pas descendant à la recherche de facteurs pronostiques. Les facteurs étudiés ont été les suivants :

- L'âge (inférieur ou supérieur à 60 ans)
- La localisation
- La présence ou non d'œdème cérébral
- Le grade OMS 2000 (Organisation Mondiale de la Santé)
- L'index de prolifération tumorale (Ki67), supérieur ou inférieur à 10%
- La qualité d'exérèse selon l'échelle de Simpson
- La radiothérapie
- La chimiothérapie

Des études stratifiées ont été réalisées sur certains de ces facteurs.

Les analyses uni et multivariées sont des techniques de comparaison statistique.

Dans une analyse univariée, un critère est analysé sans tenir compte des autres.

Dans une analyse multivariée, l'analyse est faite en tenant compte de l'interaction des critères les uns sur les autres. L'analyse multivariée est donc plus juste.

# RESULTATS

## **A/ Analyse descriptive (les résultats sont résumés dans le Tableau 1)**

### ***1/ Epidémiologie***

La série étudiée concerne 199 patients suivis dans cinq villes françaises. Ces dossiers ont été retenus après confirmation histopathologique du diagnostic, parmi tous les dossiers disponibles dans les villes. 37 dossiers de patients traités entre 1991 et 2004 ont été retenus à Angers ; 53 patients traités à Limoges entre 1990 et 2004 ; 47 patients traités à Lyon entre 1998 et 2004 ; 29 patients traités à Montpellier entre 1994 et 2004 et 33 patients traités à Paris Beaujon entre 1995 et 2004.

La série de patients est constituée de 115 femmes (57,8%) et 84 hommes (42,2%) présentant des méningiomes de grade II ou de grade III. L'âge moyen de survenue de la maladie est de 57,4 ans ( $\pm 13,9$  ans).

Pour l'ensemble des malades, le délai de suivi moyen est de 65 mois ( $\pm 46,9$  mois).

Parmi les 199 patients suivis, 166 patients présentent un méningiome de grade II et 33 patients un méningiome de grade III selon la classification de l'OMS 2000 [11].

Pour l'étude spécifique des méningiomes de grade II, on répertorie 97 femmes (58,4%) et 69 hommes (41,6%). L'âge moyen de survenue de la maladie est de 57,5 ans ( $\pm 14,1$  ans).

Pour l'étude des méningiomes de grade III, on observe 18 femmes (54,5%) et 15 hommes (45,5%). L'âge moyen de survenue de la maladie est de 57 ans ( $\pm 13,2$  ans).

Sur l'ensemble de la série, 4 patients (2%) présentent des méningiomes dans le cadre d'une neurofibromatose de type 2. 20 patients (10%) ont des antécédents de néoplasie (poumon, rein, thyroïde, œsophage, lymphome de Hodgkin, prostate) dont 6 patients (3%) ayant présenté un cancer du sein. Parmi ces 20 patients, 4 patients

sont susceptibles de présenter un méningiome radio induit car ayant bénéficié de radiothérapie cérébrale plusieurs années avant la survenue du méningiome. Ces patients avaient bénéficié de radiothérapie cérébrale pour un médulloblastome (1 cas), pour une métastase d'un cancer du sein (2 cas), pour une tumeur de l'orbite (1 cas).

## **2/ Clinique**

Les signes révélateurs de la maladie sont multiples et souvent exprimés en fonction de la localisation tumorale.

Si on observe l'ensemble de la série, 58 patients (29%) présentent une hypertension intracrânienne, souvent confirmée à l'examen du fond d'œil. Les céphalées chroniques ont régulièrement été signalées par les malades mais la quantification n'a pas été possible et le signe n'a pas été retenu.

La comitialité a révélé 70 tumeurs (35,2%). En général, les patients ont présenté une crise comitiale inaugurale révélatrice de la pathologie.

107 malades (53,8%) présentaient des déficits neurologiques variés en fonction de la localisation tumorale : troubles visuels (baisse de l'acuité visuelle, altération du champ visuel, diplopie, exophtalmie), hémiparésie ou hémiplégie, altération des fonctions supérieures (troubles du comportement, troubles mnésiques), troubles phasiques, syndrome cérébelleux et vertiges. 2 tumeurs ont été révélées de manière brutale par une hémorragie cérébrale et un coma.

14 tumeurs (7%) ont été découvertes de façon fortuite au cours d'examens réalisés dans le cadre d'autres pathologies (traumatiques en particulier).



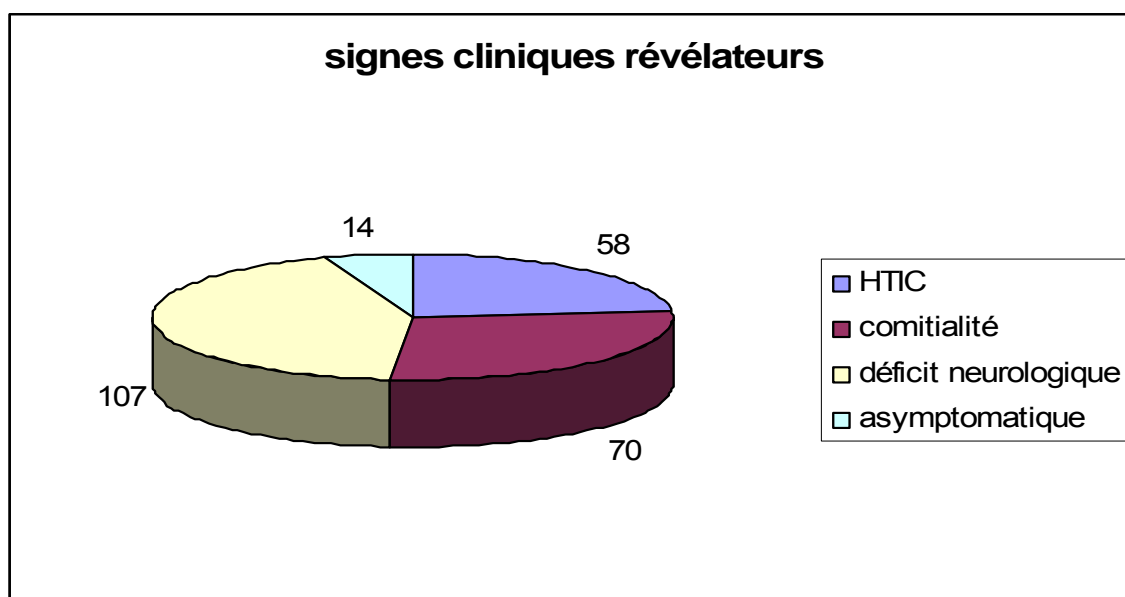


Figure 3 : signes cliniques révélateurs

Les méningiomes de grade II sont révélés dans 46 cas (27,7%) par un tableau d'hypertension intracrânienne, dans 60 cas (36,1%) par une comitialité, dans 88 cas (53%) par un déficit neurologique. L'association de plusieurs signes révélateurs est possible.

Les méningiomes de grade III sont découverts dans 12 cas (36,4%) par une hypertension intracrânienne souvent confirmée au fond d'œil, dans 10 cas (30,3%) par une crise comitiale et dans 19 cas (57,6%) par un déficit neurologique. Les deux tumeurs hémorragiques révélées par un coma brutal sont de grade III.

### **3/ Histopathologie (cf planche n°4)**

La relecture des lames a permis de répertorier 166 méningiomes de grade II (83,4%) et 33 méningiomes de grade III (16,6%).

Parmi les méningiomes de grade II, 149 tumeurs sont classées comme atypiques et quelques types histologiques particuliers sont répertoriés : 6 méningiomes à cellules claires, 11 méningiomes chordoïdes. Les méningiomes sont considérés comme

atypiques lorsqu'ils présentent 3 des 5 critères histopathologiques de l'OMS ou plus de 4 mitoses pour 10 champs (x400). Il n'a pas été possible de réaliser une étude des survies des méningiomes de grade II en fonction du sous type histologique compte tenu d'un trop faible nombre de cas.

Parmi les méningiomes de grade III, on recense 1 méningiome papillaire, 2 méningiomes rhabdoïdes. Les 30 autres présentent les signes histopathologiques d'agressivité de l'OMS ou plus de 20 mitoses pour 10 champs.

D'autre part, en cas de récurrences (105 cas – 52,8%), 19 tumeurs (9,5%) ont présenté une progression dans le grade histopathologique confirmée par le passage d'une tumeur de grade II à une tumeur de grade III.

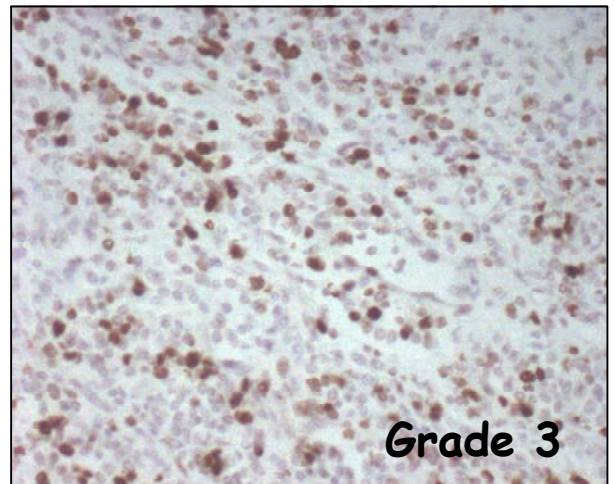
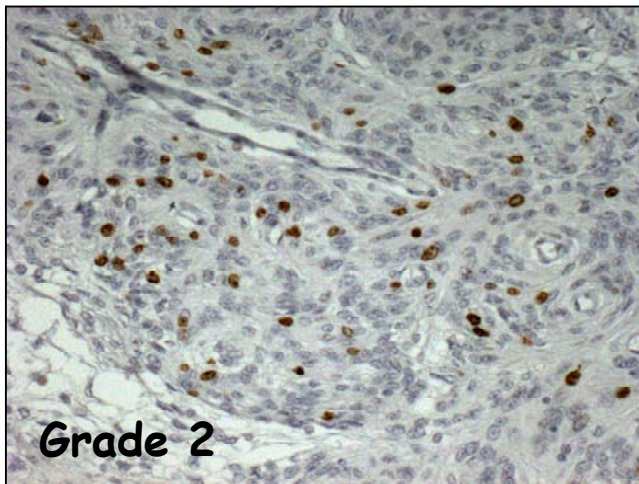
N'appartenant pas aux critères retenus par l'OMS comme critère des grades tumoraux, nous n'avons pas recherché et noté l'envahissement du parenchyme cérébral dans tous les cas. Sans considérer l'envahissement du parenchyme cérébral comme un critère de malignité, selon la classification retenue par l'OMS depuis 2000 [11], nous avons constaté une plus grande activité cytologique (nombre de mitoses plus élevé) dans les zones tumorales infiltrant le cerveau. Dans ces zones l'architecture tumorale est également moins organisée.

L'étude de l'index de prolifération cellulaire est réalisée par analyse du Ki67. Celle-ci n'est pas réalisée dans tous les centres ni sur les tumeurs fixées par le Bouin. La moyenne du ki67 dans l'ensemble de la série (grade II et III) est de 12,6% ( $\pm 13\%$ ). Mais seuls 93 dossiers ont pu être étudiés (46,7%).

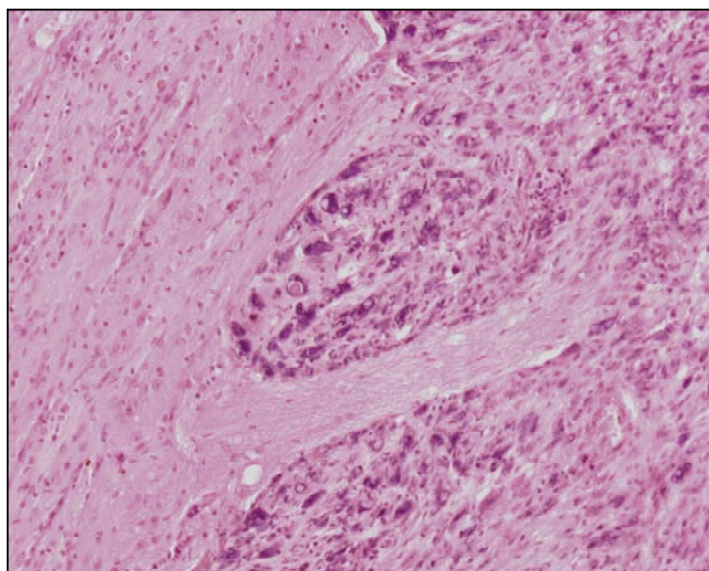
Planche n°4

*Critères histologiques non reconnus  
comme critères de malignité*

***OMS 2000***



**Index de prolifération cellulaire Ki 67 (x20)**



**Envahissement du parenchyme cérébral (x10)**

80 méningiomes de grade II (48,2%) ont bénéficié de l'étude de l'index de prolifération cellulaire (Ki67) avec une moyenne de 9,9% ( $\pm 7,5\%$ ). Le Ki67 a été réalisé sur 13 méningiomes de grade III (39,4%) avec une moyenne de 28,8% ( $\pm 24,3\%$ ).

#### ***4/ Localisation, imagerie et oedème***

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner cérébral et d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) dans le cadre du bilan préopératoire. 89 tumeurs (45,2%) ont également nécessité la réalisation d'une angiographie dans le bilan. Ce geste a conduit à une embolisation préopératoire dans 24 cas (12,2%). Il faut noter que les pratiques pré thérapeutiques sont différentes en fonction des centres, certaines équipes préférant la réalisation d'une angio IRM. L'angiographie et l'embolisation ne sont réalisables qu'en présence d'une équipe neurovasculaire disponible.

Les localisations des tumeurs sont variées. Les localisations sont détaillées en fonction de la base d'implantation tumorale.

Pour l'ensemble de la série, 193 tumeurs sont supra tentorielles (97%) et 6 au niveau de la fosse postérieure (3%). Parmi les tumeurs supra tentorielles, 93 (46%) sont situées au niveau de la convexité, 31 (16%) au niveau de la base du crâne, 48 (24%) sont para sagittales, 17 (9%) au niveau de la faux du cerveau, et 4 (2%) sont intra ventriculaires.

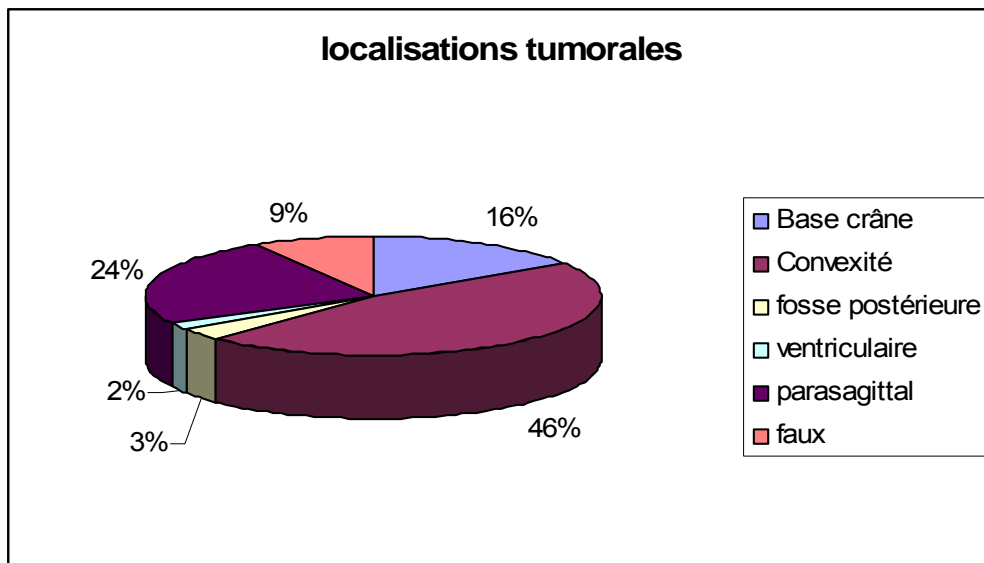


Figure 4 : localisations tumorales

Les méningiomes de grade II sont situés au niveau de la convexité (74 cas – 44,6%), de la base du crâne (26 cas – 15,7%), de la faux (14 – 8,4%) ou para sagittal (42 – 25,3%). 4 cas (2,4%) sont intra ventriculaires et 6 (3,6%) au niveau de la fosse postérieure.

Les méningiomes de grade III sont situés au niveau de la convexité (19 cas - 57,6%), de la base du crâne (5 cas - 15,2%), de la faux (3 cas – 9%) ou para sagittal (6 cas – 18,2%).

Sur les données radiologiques, nous avons pu constater la prise de contraste de toutes les tumeurs. La plupart des tumeurs (183) présentent une prise de contraste homogène. Cependant 16 tumeurs (8%) sont rehaussées de façon hétérogène par le contraste iodé dont 7 méningiomes de grade III (21% des méningiomes de grade III) et 9 méningiomes de grade II (5,4% des méningiomes de grade II). Parmi ces tumeurs hétérogènes, les 7 méningiomes de grade III (100%) et 5 méningiomes de grade II (71,4%) ont récidivé.

Nous avons recensé les tumeurs envahissant l'os, les cavités aériques de la face (sinus) et les tissus mous.

20 tumeurs envahissent l'os et/ou les sinus de la face : 14 méningiomes de grade II dont 9 récidivent (64,3%) et 6 méningiomes de grade III dont 3 récidivent (50%).

7 méningiomes envahissent les tissus mous adjacents à l'os dont 4 tumeurs de grade II (2 récidivent) et 3 tumeurs de grade III (3 récidivent).

L'œdème péri lésionnel est mis en évidence pour 112 tumeurs (56,28%). Cet œdème n'a pas pu être quantifié et seule sa présence est constatée. Pour les méningiomes de grade II et de grade III, la présence de l'œdème péri lésionnel est constatée respectivement dans 84 cas (50,6%) et 28 cas (84,8%).

## 5/ Chirurgie

L'exérèse chirurgicale est le premier traitement mis en œuvre par les cliniciens et concerne toutes les tumeurs de la série.

La qualité d'exérèse chirurgicale est cotée avec le score de Simpson et est répertoriée dans le tableau suivant :

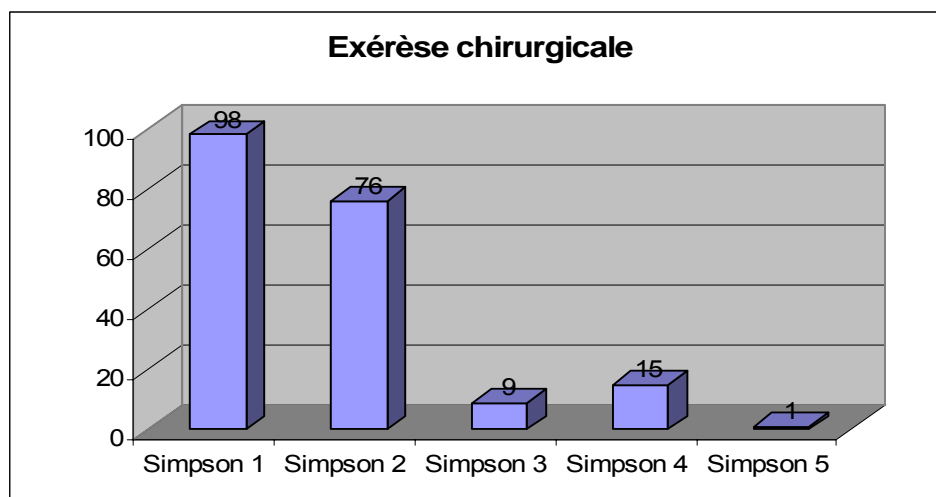


Figure 5 : score de simpson (ensemble de la série)

Le délai moyen de l'exérèse chirurgicale après les premiers signes cliniques est de 4 mois ( $\pm$  8,5 mois).

La qualité de l'exérèse chirurgicale dépend de la localisation de la tumeur.

	Simpson 1 (%)	Simpson 2 (%)	Simpson 3 (%)	Simpson 4 (%)	Simpson 5 (%)
base crâne	7 cas (22,6)	18 cas (58,1)	1 cas (3,2)	4 cas (12,9)	1 cas (3,2)
convexité	67 cas (69,1)	22 cas (22,7)	4 cas (4,1)	4 cas (4,1)	0
parasagittal/ faux	23 cas (35,4)	35 cas (53,8)	2 cas (3,1)	5 cas (7,7)	0

Figure 6 : qualité de l'exérèse chirurgicale en simpson en fonction de la localisation tumorale

Pour l'étude spécifique des méningiomes de grade II et de grade III, le score de Simpson est répertorié dans le tableau suivant.

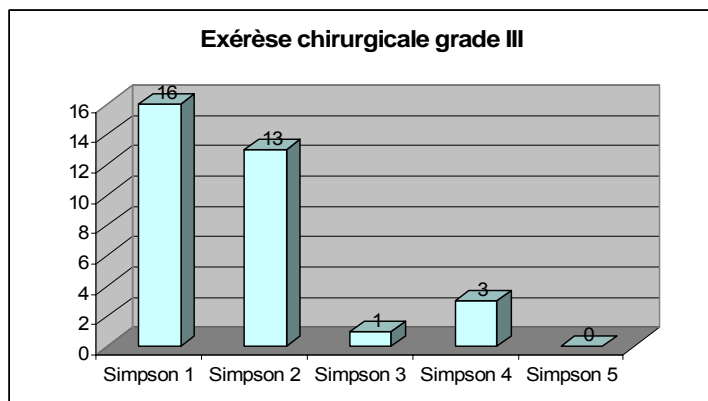
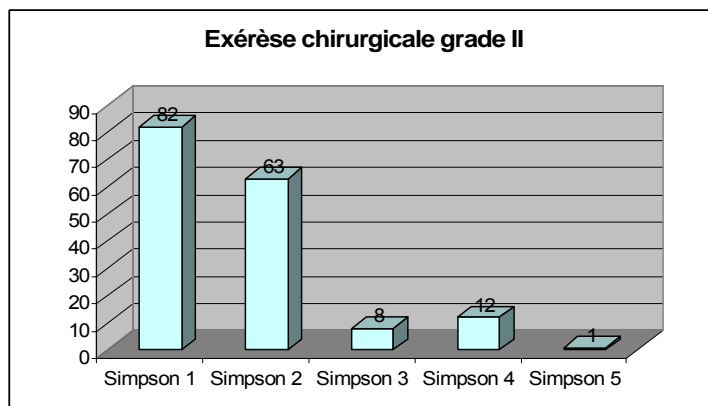


Figure 7 : Score de simpson selon les grades tumoraux OMS

La plupart des tumeurs bénéficient d'une exérèse complète (Simpson 1 et 2) : pour les méningiomes de grade II, 145 cas (87,3%) et pour les méningiomes de grade III, 29 cas (87,9%).

### **6/ récurrences tumorales (cf planche n°5)**

La survenue d'une récurrence est notée si la tumeur initiale a bénéficié d'une exérèse « complète » de type Simpson 1, 2, ou 3.

Pour l'ensemble de la série, 105 tumeurs (52,8%) présentent une récurrence après la chirurgie initiale. La médiane du délai de récurrence après l'exérèse chirurgicale complète est de 31 mois ( $\pm$  33 mois).

Les méningiomes de grade III récidivent plus souvent que les méningiomes de grade II (23 cas - 69,8% et 82 cas - 49,4% respectivement). Cette différence est significative ( $p \leq 0,0329$ ).

Le délai de récurrence est également plus court pour les tumeurs de grade élevé avec une médiane de 31,9 mois pour les méningiomes de grade II et de 21 mois pour les méningiomes de grade III ( $p \leq 0,0245$ ).

Le nombre de récurrences est variable. La médiane du nombre de récurrences est de 1.

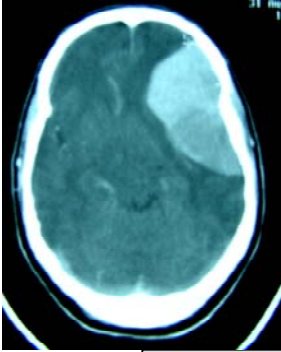
**Figure 8 : Nombre des récurrences en fonction du grade tumoral**

	1 récurrence	2 récurrences	3 récurrences	4 récurrences	5 récurrences	8 récurrences	total
Grade II	48 (28,9%)	27 (16,3%)	5 (3%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)		82 (49,4%)
Grade III	8 (24,2%)	9 (27,3%)	4 (12,1%)	1 (3%)		1 (3%)	23 (69,8%)
Grade II > III	6 (31,6%)	9 (47,3%)	3 (15,8%)		1 (5,3%)		19 (100%)

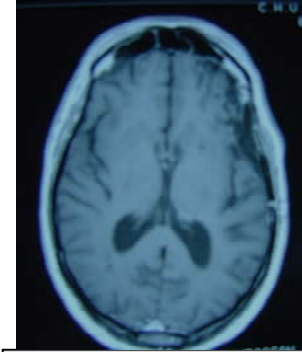
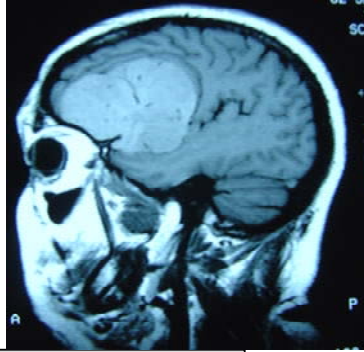


# Méningiome récidivant, à propos de 2 cas - planche n°5

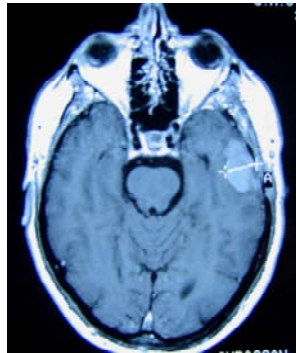
## Cas n°1 : grade II



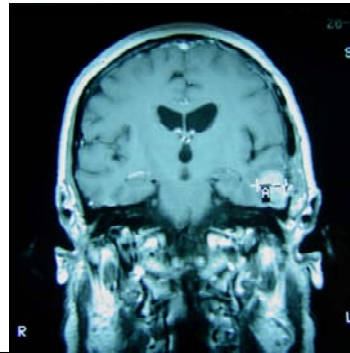
Tumeur initiale 1996



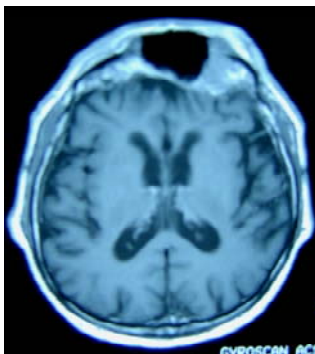
1997 : pas de récurrence



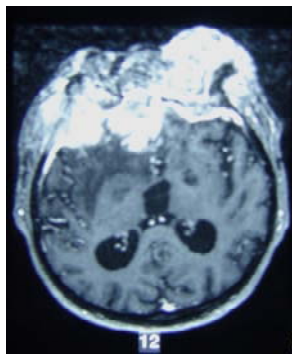
1998 : récurrence



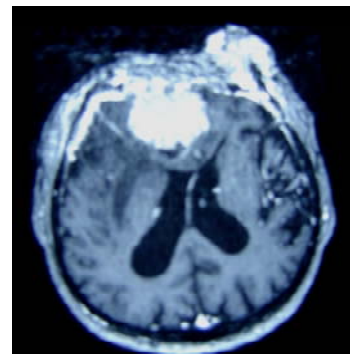
## Cas n°2 : grade III



1995 : 1<sup>ère</sup> récurrence



1997 : 2<sup>ème</sup> récurrence



Les résultats du nombre de récurrences en fonction de la qualité d'exérèse (Simpson) sont résumés dans les tableaux suivants :

**Figure 9 : nombre de récurrences en fonction du Simpson (grade II)**

	0 récurrence	1 récurrence	2 récurrences	3 récurrences	4 récurrences	5 récurrences	total
Simpson 1	44 (53,7%)	23 (28%)	13 (15,9%)	2 (2,4%)	0	0	82 (100%)
Simpson 2	28 (44,4%)	20 (31,7%)	11 (17,5%)	2 (3,2%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	63 (100%)
Simpson 3	1 (12,5%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)	0	0	8 (100%)
Simpson 4	10 (83,3%)	2 (16,7%)	0	0	0	0	12 (100%)
Simpson 5	1 (100%)	0	0	0	0	0	1 (100%)
total	84 (50,6%)	48 (28,9%)	27 (16,3%)	5 (3%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	

**Figure 10 : nombre de récurrences en fonction du Simpson (grade III)**

	0 récurrence	1 récurrence	2 récurrences	3 récurrences	4 récurrences	8 récurrences	total
Simpson 1	4 (25%)	3 (18,75%)	6 (37,5%)	2 (12,5%)	0	1 (6,25%)	16 (100%)
Simpson 2	4 (30,7%)	5 (38,5%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)	0	13 (100%)
Simpson 3	1 (100%)	0	0	0	0	0	1 (100%)
Simpson 4	1 (33,3%)	0	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0	0	3 (100%)
Simpson 5	0	0	0	0	0	0	0
total	10 (30,3%)	8 (24,2%)	9 (27,3%)	4 (12,1%)	1 (3%)	1 (3%)	

Les méningiomes de grade II et III pour lesquels une récurrence est montrée avec un score de Simpson 4 correspondent à des récurrences bi ou plurifocales. Il ne s'agit pas de la récurrence de la tumeur initiale qui n'a pas bénéficié d'une exérèse complète.

Au cours de l'évolution tumorale, l'impression est un raccourcissement du délai entre chaque récurrence.

La plupart des tumeurs récidivent au niveau du lit tumoral initial (84 cas - 80,4%). 18 tumeurs (9%) récidivent de façon bifocale et 21 tumeurs (10,6) % de façon plurifocale tout en restant intra crânien.

5 patients (15%) ont présenté des métastases parmi les méningiomes de grade III.

3 patients ont présenté des localisations médullaires sur des tumeurs développées initialement au niveau intra crânien. Un cas a présenté des nodules cutanés et un patient a développé des métastases pulmonaires. Ces localisations secondaires ont bénéficié d'un diagnostic anatomopathologique confirmant l'origine méningiomateuse.

### **7/ Radiothérapie**

Au cours de l'évolution de la maladie, 81 patients (40,7%) ont bénéficié de radiothérapie cérébrale. 61 patients (36,7%) atteints d'un méningiome de grade II et 20 patients (60,6%) atteints d'un méningiome de grade III ont été traités en radiothérapie. La dose moyenne reçue est de 53,57 grays ( $\pm$  6,06 grays).

Les pratiques thérapeutiques sont différentes en fonction des équipes.

Parmi les 81 patients traités, trois patients ont bénéficié de radiochirurgie, 1 patient de protonthérapie et tous les autres de radiothérapie conventionnelle.

16 patients ont bénéficié de ce traitement adjuvant après l'exérèse chirurgicale initiale (19,8%).

Dix méningiomes de grade II ont ainsi été traités. L'exérèse chirurgicale a été cotée Simpson 1 pour 3 patients avec 2 tumeurs qui envahissaient les tissus mous et 1

tumeur de la faux du cerveau. Les autres méningiomes de grade II avaient bénéficié d'une exérèse complète (Simpson 2, 3 cas de tumeurs de la base du crâne) ou partielle (3 cas Simpson 4 et 1 cas Simpson 5).

Six méningiomes de grade III ont été irradiés précocement après la chirurgie initiale avec comme exérèse chirurgicale trois cas de Simpson 1 et trois cas de Simpson 4.

La majorité des patients ont bénéficié de radiothérapie cérébrale après la première récurrence (49 cas - 60,5%). 10 patients (12,3%) ont été traités après la deuxième récurrence et 6 patients (7,4%) après la troisième récurrence.

La survenue de récurrences après traitement par radiothérapie est résumée dans les tableaux suivants en fonction du grade tumoral.

**Figure 11 : survenu des récurrences après radiothérapie pour les grade II**

	RT (radiothérapie)				total
	Initiale	Après 1 <sup>ère</sup> récurrence	Après 2 <sup>ème</sup> récurrence	Après 3 <sup>ème</sup> récurrence	
Récurrence post RT	4 (40%)	10 (25,6%)	2 (28,6%)	1 (20%)	17 (27,9%)
Pas de récurrence post RT	6 (60%)	29 (74,4%)	5 (71,4%)	4 (80%)	44 (72,1%)
total	10 (100%)	39 (100%)	7 (100%)	5 (100%)	61 (100%)

Pour les méningiomes de grade II qui ne bénéficient pas de radiothérapie (105 cas – 63,3%), 75 cas (71,4%) ne présentent pas de récurrence et 30 cas (28,6%) récidivent.

**Figure 12 : survenu des récurrences après radiothérapie pour les grade III**

	RT (radiothérapie)				total
	Initiale	Après 1 <sup>ère</sup> récurrence	Après 2 <sup>ème</sup> récurrence	Après 3 <sup>ème</sup> récurrence	
Récurrence post RT	3 (50%)	6 (60%)	2 (67%)	0	11 (55%)
Pas de récurrence post RT	3 (50%)	4 (40%)	1 (33%)	1 (100%)	9 (45%)
total	6 (100%)	10 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	20 (100%)

Les méningiomes de grade III, n'ayant pas bénéficié de radiothérapie, n'ont pas récidivé dans 8 cas (24,2%) et récidivé dans 5 cas (15,2%).

Après récurrence et après traitement par radiothérapie, 2 patients ont bénéficié d'un complément d'irradiation cérébrale avec élargissement du champ et 8 patients ont été traités par radiochirurgie stéréotaxique sur des résidus tumoraux évolutifs.

### **8/ Chimiothérapie**

Peu de patients ont été traités par chimiothérapie au cours de l'évolution de la maladie. Les pratiques sont hétérogènes selon les équipes neuro-oncologiques. Dix sept patients ont été traités par chimiothérapie. Tous les patients avaient déjà bénéficié de radiothérapie cérébrale.

Parmi les méningiomes de grade II, 9 patients ont été traités (5,42%). Ils ont bénéficié de traitement par hydroxycarbamide (Hydréa®) dans 5 cas. D'autres chimiothérapies ont été utilisées : doxorubicine (Caelyx® - agent intercalant dans l'ADN et inhibiteur de la topoisomérase 2) (3 cas) et VP16 (etoposide – inhibiteur de la topoisomérase 2 / Celltop® - 1 cas).

Pour les méningiomes de grade III, 8 patients ont été traités par chimiothérapie (24,2%). La plupart ont reçu de l'hydroxycarbamide (Hydréa®) (6 patients). Un patient a été traité par témozolomide (Témodal® - agent alkylant) et un patient a bénéficié d'une association de chimiothérapies de type cyclophosphamide (Endoxan® – agent alkylant) / Epirubicine® (antibiotique cytotoxique).

La chimiothérapie a été utilisée en cas de récurrence tumorale et après traitements dits classiques comme la chirurgie et la radiothérapie. Pour les méningiomes de grade II, il s'agit essentiellement (6 cas) de méningiomes progressant d'un grade II à III.

### **9/ Suivi et devenir**

Le délai moyen de suivi est de 65 mois ( $\pm$  46,9 mois). Les nouvelles récentes ont été obtenues par contact avec les médecins traitants et les dates de décès recueillies en mairie. 81 patients sont décédés (40,7%).

La différence statistique des patients décédés en fonction du grade OMS est significative ( $p \leq 0,0001$ ). En effet, au cours de l'étude, 57 patients (34,3%) atteints d'un méningiome de grade II sont décédés et 24 patients (72,7%) atteints d'un méningiome de grade 3.

46 patients (56,8% des patients décédés et 23,1% de l'ensemble de la série) sont décédés par évolution tumorale maligne et échappement thérapeutique. Le nombre de patients décédés par évolution tumorale maligne pour les méningiomes de grade II et de grade III sont respectivement de 28 (50% des décès et 16,9% des méningiomes de grade II) et 18 (75% des décès et 54,5% des méningiomes de grade III).

16 patients sont décédés de complications post opératoires (chirurgie initiale ou chirurgie pour récurrence tumorale). Ces complications ont été cardiaques (2 embolies pulmonaires, 2 infarctus du myocarde), infectieuses (4 sepsis), liées au geste chirurgical (4 ischémies cérébrales, 1 tétraplégie, 3 hémorragies cérébrales).

Deux patients sont décédés au cours de traitements complémentaires : ces deux cas ont fait une septicémie sous chimiothérapie avec altération de l'état général.

Dix sept patients sont décédés d'autres causes que la pathologie tumorale étudiée.

Les patients atteints de méningiome de grade III n'ayant pas récidivé sont au nombre de 10. Six patients sont décédés précocement après la chirurgie soit du fait d'une hémorragie cérébrale révélatrice de la tumeur, soit par évolution tumorale rapide, soit pour d'autres causes. Un patient a été perdu de vue (retour dans son pays d'origine) après 3 ans de suivi. Trois patients n'ont pas présenté de récurrence au cours des 3 années de suivi.

Actuellement, 118 patients sont vivants (59,3%). Parmi ceux-ci, 97 patients (48,7% de l'ensemble de la série) ont une évolution tumorale stable dont 6 méningiomes de grade III (18,2%). 13 patients (6,53%) sont en cours de progression de la maladie (9 méningiomes de grade II, 3 méningiomes progressant grade II/III et 1 méningiome de grade III).

Huit patients (4%) ont été perdus de vue dont 2 atteints d'un méningiome de grade III. Tous sont retournés dans leur pays d'origine après s'être fait suivre quelques années (au moins 3 ans) en France. Il n'a pas été possible de trouver de nouvelles à l'étranger.

Parmi les 118 patients vivants, 48 patients présentent des séquelles liées à la prise en charge thérapeutique ou à la pathologie tumorale : comitialité (29,2%), troubles visuels (16,7%), troubles moteurs occasionnant des difficultés motrices (39,6%), troubles phasiques (2,1%), désordres endocriniens (2,1%), troubles des fonctions supérieures (10,4%).

### **10/ Etude spécifique des méningiomes progressant (grade II > III)**

19 patients (9,5%) sont concernés par cette évolutivité tumorale, 12 hommes (63,2%) et 7 femmes (36,8%) avec un âge moyen de 56,7 ans (31 ans – 75 ans).

La pathologie tumorale a été révélée dans 6 cas (31,6%) par une comitialité, dans 4 cas (21,1%) par une hypertension intra crânienne, dans 12 cas (63,2%) par un déficit neurologique et 1 cas (5,3%) a été découvert de façon fortuite.

Les localisations sont les suivantes : 8 cas de méningiomes de la convexité (42,1%), 7 cas de méningiomes para sagittaux (36,8%), 2 cas de méningiomes de la base du crâne (10,5%), 1 cas de méningiome de la faux (5,3%) et 1 cas de méningiome de la fosse postérieure (5,3%).

L'exérèse chirurgicale a été Simpson 1 (9 cas - 47,4%), Simpson 2 (7 cas – 36,8%), Simpson 3 (3 cas - 15,8%).

Ces méningiomes ont tous récidivé, 1 fois (7 cas – 36,8%), 2 fois (10 cas – 52,6%), 3 fois (1 cas – 5,3%) et 5 fois (1 cas – 5,3%).

La radiothérapie cérébrale a été réalisée dans 13 cas (68,4%), après la première récurrence dans 10 cas (76,9%) ou après la deuxième récurrence dans 3 cas (23,1%). Après radiothérapie, 6 patients ont présenté une récurrence tumorale (46,2% des patients ayant bénéficié de radiothérapie).

4 patients ont bénéficié de chimiothérapie (21%). 3 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de type Caelyx® et 1 patient a été traité par Hydréa®.

Le suivi des patients a montré que 10 patients (52,6%) sont décédés dont 8 par évolution tumorale, 1 par sepsis sous chimiothérapie et 1 par complication post opératoire.

6 patients (31,6%) ont une évolution stable et 3 patients (15,8%) présentent une progression tumorale.



**Tableau 2 : résumé des caractéristiques des patients**

	Total (n=199) n (%)	Grade II (n=166) n (%)	Grade III (n=33) n (%)
<b>Age (ans)</b>	57,4 (±13,9)	57,5 (±14,1)	57 (±13,2)
<b>Sexe</b>			
homme	84 (42,2)	97 (58,4)	18 (54,5)
femme	115 (57,8)	69 (41,6)	15 (45,5)
<b>Antécédents cancer</b>	20 (10)	17 (10,2)	3 (9)
<b>Signes cliniques</b>			
HTIC	58 (29)	46 (27,7)	12 (36,4)
Déficit neurologique	107 (53,8)	88 (53)	19 (57,6)
comitialité	70 (35,2)	60 (36,1)	10 (30,3)
asymptomatique	14 (7)	14 (8,4)	0
<b>Localisations</b>			
convexité	93 (46)	74 (44,6)	19 (57,6)
Parasagittal	48 (24)	42 (25,3)	6 (18,2)
Faux	17 (9)	14 (8,4)	3 (9)
Base du crâne	31 (16)	26 (15,7)	5 (15,2)
Fosse postérieure	6 (3)	6 (3,6)	0
autres	4 (2)	4 (2,4)	0
<b>Oedème</b>	112 (56,3)	84 (50,6)	28 (84,8)
<b>Contraste hétérogène</b>	16 (8)	9 (5,4)	7 (21,2)
<b>Chirurgie</b>			
Simpson 1	98 (49,2)	82 (49,4)	16 (48,5)
Simpson 2	76 (38,2)	63 (37,9)	13 (39,4)
Simpson 3	9 (4,6)	8 (4,8)	1 (3)
Simpson 4	15 (7,5)	12 (7,3)	3 (9)
Simpson 5	1 (0,5)	1 (0,6)	0
<b>Radiothérapie</b>	81 (40,7)	61 (36,7)	20 (60,6)
<b>chimiothérapie</b>	17 (8,5)	9 (5,4)	8 (24,2)
<b>Ki67 (moyenne %)</b>	12,6 (±13)	9,9 (±7,5)	28,8 (±24,3)
<b>Récidive</b>	105 (52,8)	82 (49,4)	23 (69,7)
<b>Décès</b>	81 (40,7)	57 (34,3)	24 (72,7)

## **B/ Analyse univariée des facteurs pronostiques**

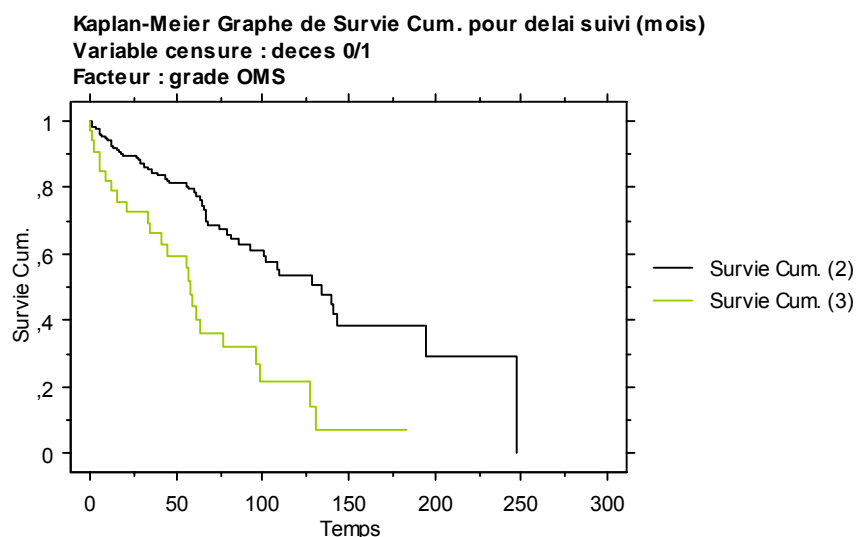
### **1/ Survie globale et sans récurrence**

Pour l'ensemble de la série, la survie globale à 5 ans et 10 ans est respectivement de 72,2 % et de 46,8 %. La survie sans récurrence est de 43,7% à 5 ans et de 6,5% à 10 ans.

Pour les patients atteints de méningiomes de grade II, à 5 ans et 10 ans, la survie globale est respectivement de 78,4% et de 53,3%. La survie sans récurrence est de 48,2% à 5 ans et de 9% à 10 ans.

Pour les patients atteints de méningiomes de grade III, la survie globale est de 44% à 5 ans et de 14,2% à 10 ans. La survie sans récurrence est de 24,1% à 5 ans et de 0% à 10 ans.

La différence statistique des survies globales en fonction du grade est significative ( $p \leq 0,0001$ ).

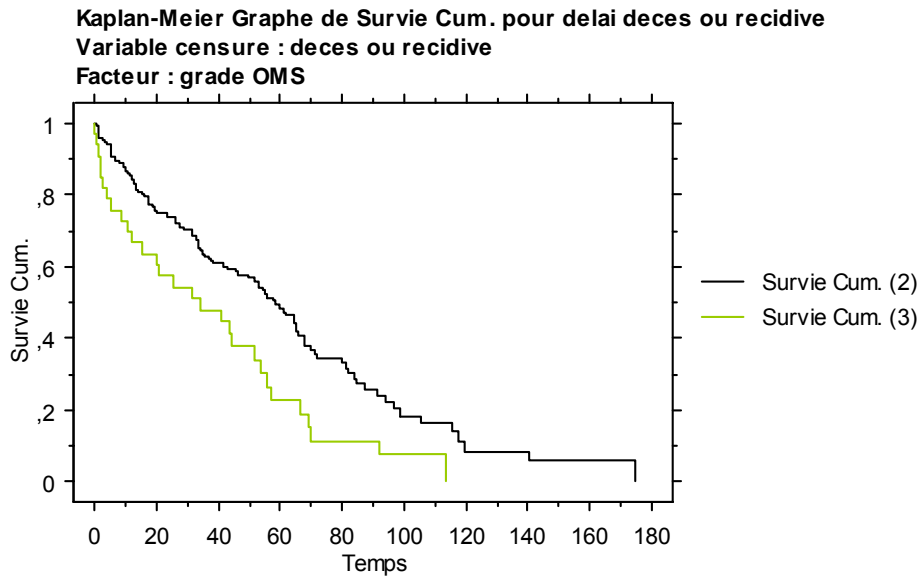


**Figure 13 : survie globale en fonction du grade OMS.**

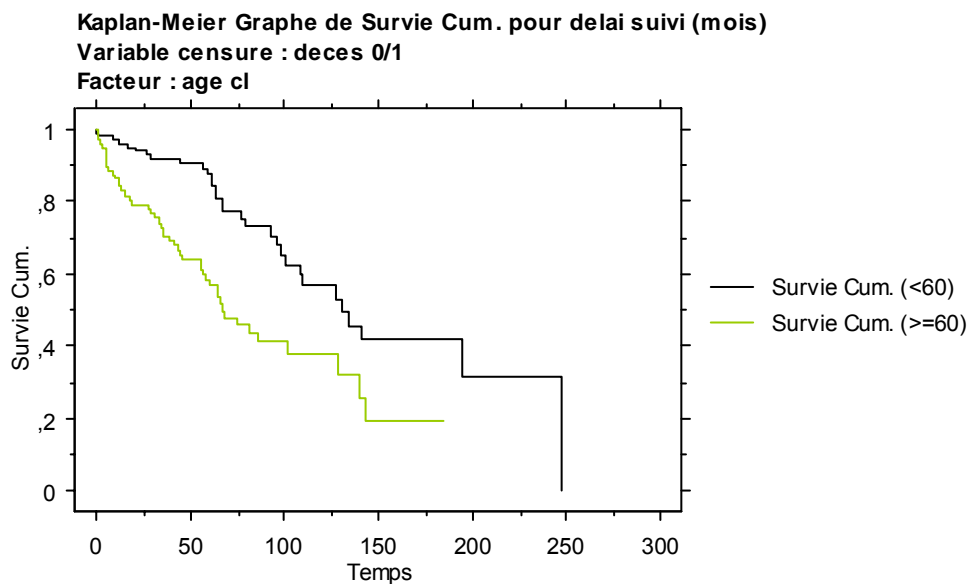
La différence statistique pour la survie sans récurrence en fonction du grade est également significative avec une médiane de survie sans récurrence de 58,4 mois pour

les méningiomes de grade II et de 34 mois pour les méningiomes de grade III ( $p \leq 0,0032$ ).

**Figure 14 : survie sans récidence en fonction du grade OMS**



## 2/ Survie en fonction de l'âge



**Figure 15 : survie globale de toute la série en fonction de l'âge supérieur ou non à 60 ans**

L'âge est un facteur pronostique significatif si 60 ans est l'âge de référence ( $p \leq 0,0001$ ). Pour la série entière, la survie globale à 5 et 10 ans pour les patients dont l'âge est inférieur à 60 ans est respectivement de 90,4% et 57,9%. La survie globale pour les patients dont l'âge est supérieur ou égal à 60 ans est de 63,2% à 5 ans et de 38% à 10 ans.

Le coefficient de risque de survenu du décès si le patient à moins de 60 ans est de 0,351 ce qui signifie que le patient à 0,351 chance de plus de décéder qu'un patient plus âgé.

### 3/ *Survie en fonction de la localisation*

La localisation tumorale n'influence pas le pronostic. En effet, si l'on s'intéresse aux méningiomes de grade II ou III, la différence statistique des survies globales et sans récives en fonction de la localisation (base du crâne, convexité ou para sagittal/faux) n'est pas significative (grade II  $p \leq 0,209$  ; grade III  $p \leq 0,191$ ).

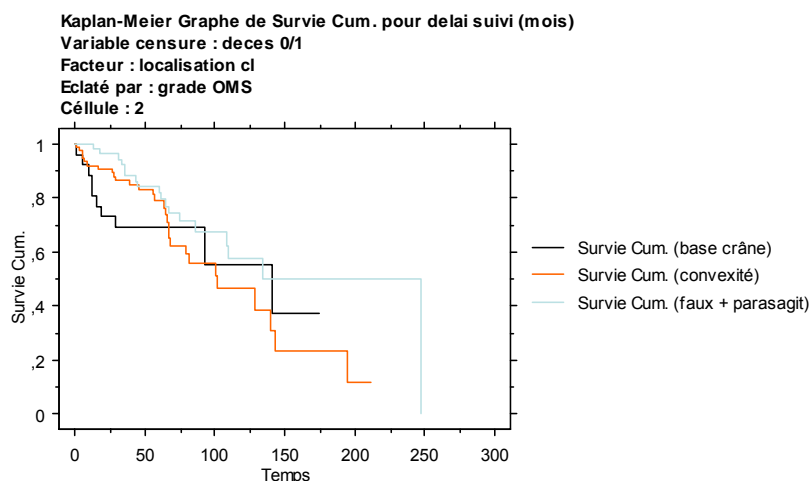
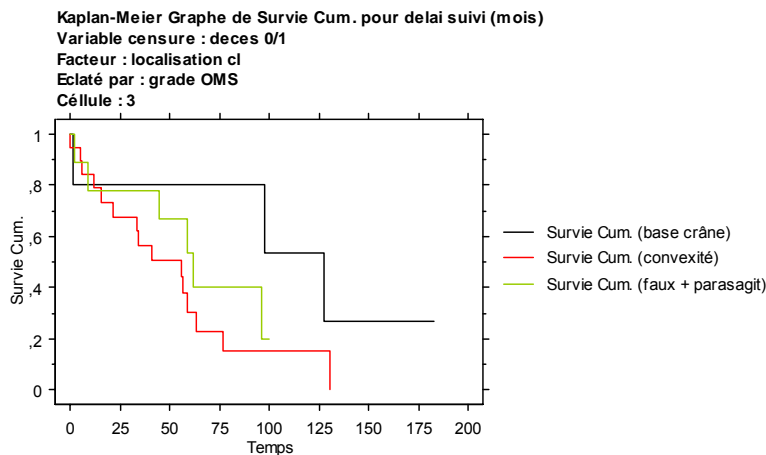


Figure 16 : grade II, survie en fonction de localisation

Pour les tumeurs de grade II, la médiane de survie globale et sans récurrence est respectivement de 140,5 mois et 37,65 mois pour les tumeurs de la base du crâne, de 101,43 mois et 54,45 mois pour les tumeurs de la convexité, de 247,77 mois et 64,7 mois pour les tumeurs parasagittales/ de la faux.

**Figure 17 : grade III, survie en fonction de localisation**

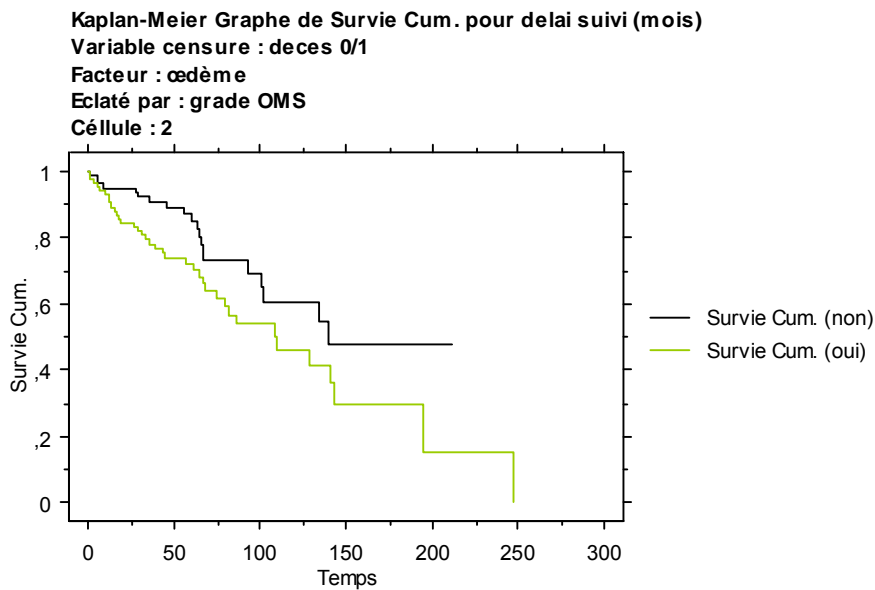


Pour les méningiomes de grade III, la survie globale et sans récurrence est respectivement de 127,7 mois et 57 mois pour les tumeurs de la base du crâne, de 56 mois et 54,5 mois pour les tumeurs de la convexité, de 62 mois et 52 mois pour les tumeurs parasagittales/ de la faux.

#### ***4/ survie en fonction de l'œdème cérébral***

L'analyse des survies en fonction de l'œdème cérébral est à prendre avec prudence compte tenu de l'impossibilité de quantification de celui-ci.

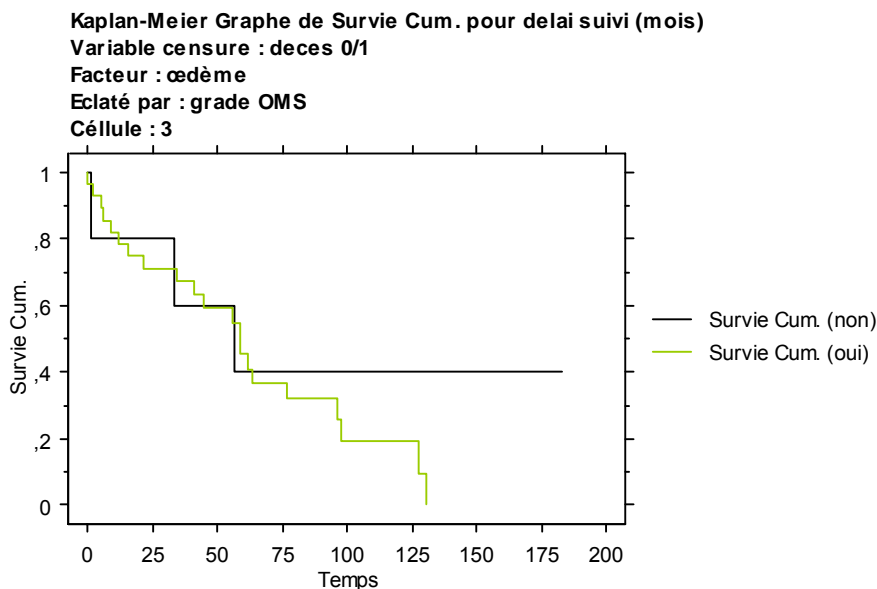
Pour les méningiomes de grade II, la présence d'un œdème cérébral apparaît comme un facteur pronostique défavorable. La médiane de survie globale en présence d'œdème est de 109,5 mois et de 140 mois sans œdème ( $p < 0,0284$ ).



**Figure 18 : survie globale en présence ou non d'œdème péri tumoral (grade II)**

La présence de l'œdème n'influence pas la survie sans récurrence pour les méningiomes de grade II. La médiane de survie sans récurrence est de 58 mois avec œdème et de 58,4 mois sans ( $p \leq 0,3260$ ).

Pour les méningiomes de grade III, la présence de l'œdème cérébral n'influence pas la survie globale ( $p \leq 0,5728$ ). La médiane de survie est de 59,1 mois avec œdème et de 56,6 mois sans.



**Figure 19 : survie globale en fonction de la présence ou non d'œdème péri tumoral (grade III)**

Pour les méningiomes de grade III, la médiane de survie sans récurrence est de 34 mois en présence de l'œdème et de 20,6 mois sans. La différence n'est pas statistiquement significative ( $p \leq 0,5526$ ).

Si on étudie la survenue de récurrence tumorale en fonction de l'œdème, 62 tumeurs (55,4%) entourées d'œdème récidivent pour l'ensemble de la série. La présence de l'œdème n'influence pas la survenue d'une récurrence ( $p \leq 0,4057$ ).

Par contre, les tumeurs présentant de l'œdème péri tumoral présentent un délai de récurrence plus court. Le délai moyen de récurrence est de 33,2 mois  $\pm$  24,9 mois avec œdème et de 52,3 mois  $\pm$  40,1 mois sans ( $p \leq 0,0033$ ).

#### ***5/ Survie en fonction du Ki67***

Pour l'étude spécifique des méningiomes de grade II, l'index de prolifération cellulaire n'apparaît pas comme un facteur pronostique. Nous avons comparé les survies des méningiomes ayant un ki67 supérieur / égal ou inférieur à 10% d'après l'étude de Bruna [25].

La survie globale n'est pas améliorée si le Ki67 est inférieur ou supérieur à 10% ( $p < 0,6079$ ). Pour les méningiomes de grade II, la médiane de survie globale est de 194,6 mois si le Ki67 est inférieur à 10% et de 128,4 mois si le Ki67 supérieur ou égal à 10%. La médiane de survie sans récurrence en fonction du Ki67 ( $\pm$  10%) est de 45,5 mois si le Ki67 est inférieur à 10% et 53,1 mois si le Ki67 est supérieur à 10% ( $p < 0,9256$ ).

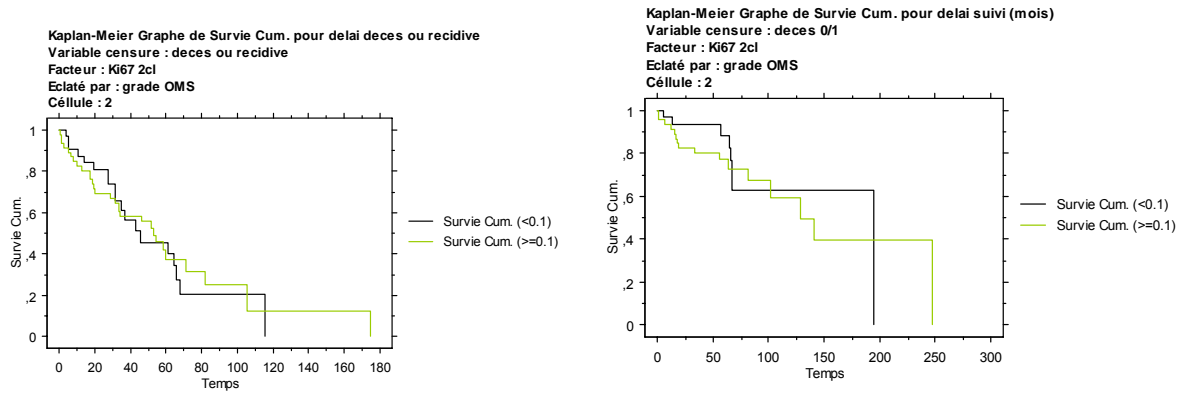


Figure 20 : survie sans récidive en fonction du Ki67 ( $\pm 10\%$ ) et survie globale pour les méningiomes de grade II

L'analyse statistique n'a pas pu être réalisée pour les méningiomes de grade III car le nombre de méningiomes ayant un index de prolifération cellulaire dans cette catégorie est trop faible.

### 6/ Survie en fonction de la chirurgie

Afin d'analyser la survie globale en fonction de la qualité d'exérèse chirurgicale, nous avons regroupé les scores de simpson en 2 catégories : exérèse complète Simpson 1 et Simpson 2 versus exérèse complète sans fulguration de la base Simpson 3 et exérèse partielle Simpson 4-5.

La différence statistique n'est pas significative ( $p \leq 0,762$ ). Cette différence statistique n'est pas non plus significative dans l'étude séparée des grades II ( $p \leq 0,807$ ) et des grades III ( $p \leq 0,453$ ).

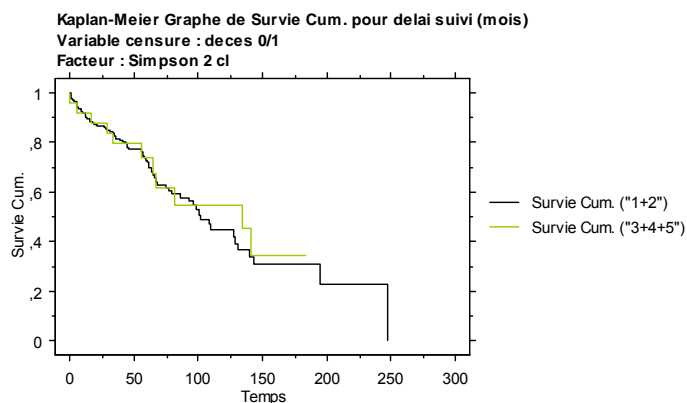


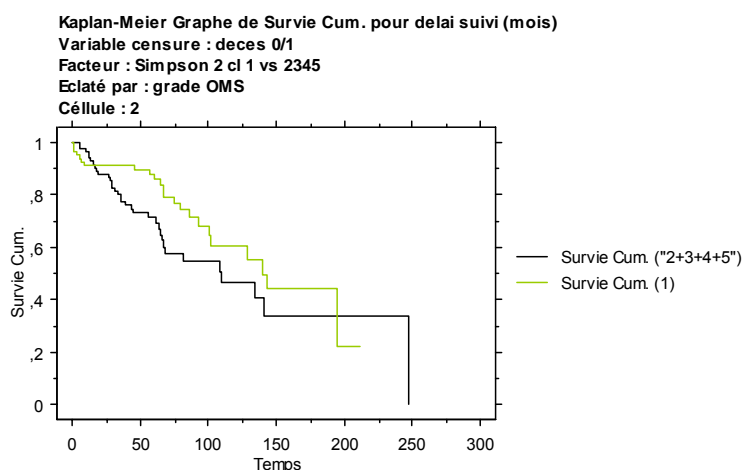
Figure 21 : survie globale en fonction de la chirurgie simpson 1 et 2 versus simpson 3,4 et 5



Devant ces constatations, nous avons comparé la survie des méningiomes ayant bénéficié d'une exérèse Simpson 1 par rapport aux autres Simpson regroupés (2-3-4-5). Pour la série globale, il semblerait que la survie soit meilleure avec le Simpson 1. Le test du Log Rank est non significatif ( $p \leq 0,08$ ) mais d'autres tests statistiques étudiant le début de la courbe le sont (Breslow  $p \leq 0,004$ ).

Dans l'analyse spécifique des méningiomes de grade II, les constatations sont les mêmes. Si on compare l'exérèse Simpson 1 versus Simpson 2-3-4-5, le test du Log Rank est presque significatif ( $p \leq 0,0554$ ). La différence est significative en utilisant les autres tests (Breslow  $p \leq 0,025$  ; Tarone  $p \leq 0,024$ ).

**Figure 22 : grade II, survie globale en fonction simpson 1 versus simpson 2-3-4-5**



Pour les tumeurs de grade II, la médiane de survie globale est de 140,1 mois pour le Simpson 1 et de 109,5 mois pour le Simpson 2-3-4-5.

La médiane de survie sans récurrence avec l'exérèse cotée Simpson 1 est de 65,2 mois et pour l'exérèse Simpson 2-3-4-5 de 50 mois. La différence statistique pour la survie sans récurrence n'est pas significative si on compare le score Simpson 1 par rapport aux autres scores ( $p \leq 0,0763$ ).

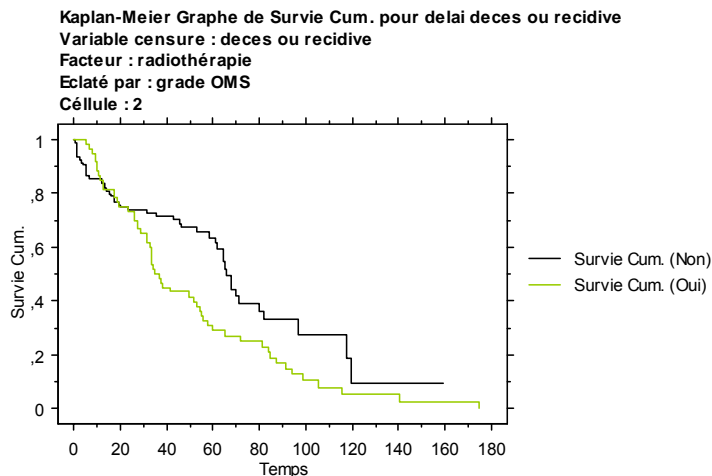
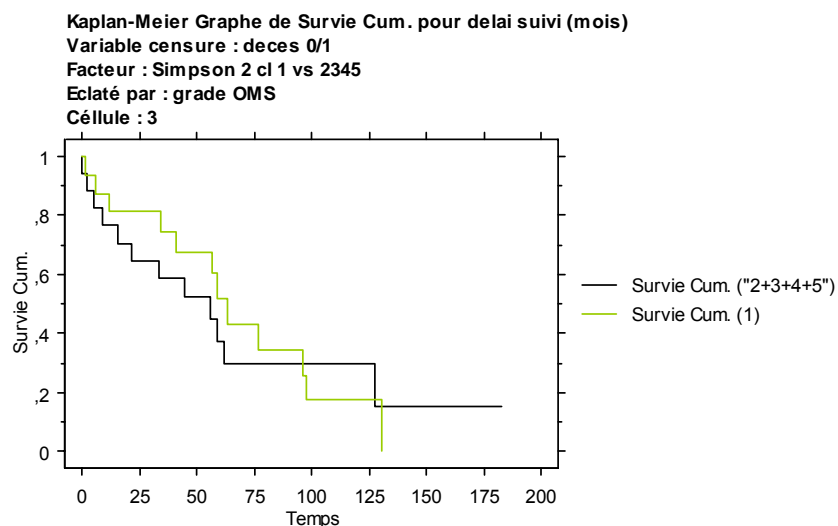


Figure 23 : survie sans récurrence, grade II, en fonction de l'exérèse chirurgicale simpson 1 versus 2-3-4-5

Dans l'analyse spécifique des méningiomes de grade III, la qualité d'exérèse chirurgicale n'intervient pas sur la survie globale puisque la différence statistique entre l'exérèse chirurgicale Simpson 1-2 versus 3-4-5 n'est pas significative ( $p \leq 0,45$ ), pas plus que celle entre Simpson 1 versus 2-3-4-5 (LogRank  $p \leq 0,80$  ; Breslow  $p \leq 0,43$ ). Pour les tumeurs de grade III, la médiane de survie globale est de 63,8 mois



pour le Simpson 1 et de 56 mois pour le Simpson 2-3-4-5.

Figure 24 : grade III, survie globale en fonction simpson 1 versus simpson 2-3-4-5

La médiane de survie sans récurrence pour les méningiomes de grade III avec l'exérèse cotée Simpson 1 est de 41,2 mois et pour l'exérèse Simpson 2-3-4-5 de 25,5 mois.

La différence statistique n'est pas significative ( $p \leq 0,763$ ).

Si on compare la survenue d'une récurrence en fonction de la qualité d'exérèse chirurgicale, pour l'ensemble de la série, 49% des méningiomes récidivent avec une exérèse Simpson 1 et 56,5% des méningiomes récidivent avec une exérèse Simpson 2-3-4-5. Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p \leq 0,2922$ ). Pour les méningiomes de grade II, 46,3% des méningiomes récidivent avec une exérèse Simpson 1 et 52,4% avec une exérèse Simpson 2-3-4-5. Pour les méningiomes de grade III, 75% des méningiomes récidivent avec une exérèse Simpson 1 et 64,7% avec une exérèse Simpson 2-3-4-5. Ces différences n'ont pas de significativité statistique.

Le délai de la survenue de la première récurrence est allongé avec une exérèse Simpson 1 par rapport aux autres exérèses (en moyenne, 48,2 mois  $\pm$  36 mois en cas de Simpson 1 et 35 mois  $\pm$  29 mois en cas de Simpson 2-3-4-5), ( $p \leq 0,0417$ ).

## 7/ Survie en fonction de la radiothérapie

Pour les méningiomes de grade II, la réalisation ou non de la radiothérapie cérébrale n'influence pas la survie globale ( $p \leq 0,4984$ ). La médiane de survie globale est de

109 mois avec radiothérapie et de 194,6 mois sans radiothérapie.

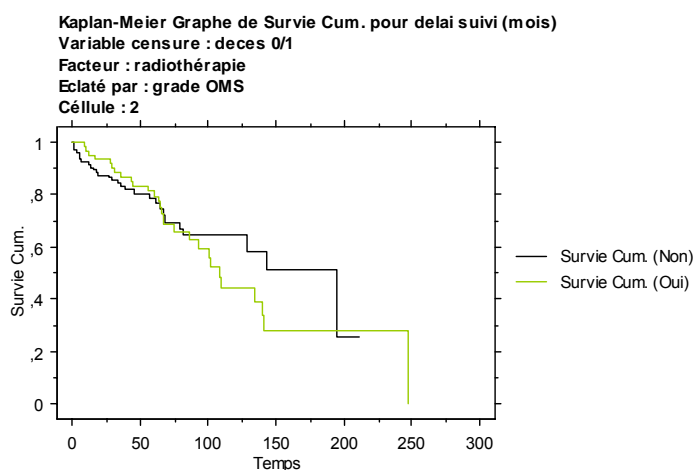


Figure 25: grade II, survie globale en fonction de la réalisation ou non de radiothérapie

La réalisation de la radiothérapie cérébrale n'améliore pas la survie sans récurrence pour les tumeurs de grade II. La médiane de survie sans récurrence avec radiothérapie est de 35,2 mois et sans radiothérapie de 65,7 mois. Au contraire, la radiothérapie semble aggraver la survie sans récurrence de façon significative ( $p < 0,0063$ ).

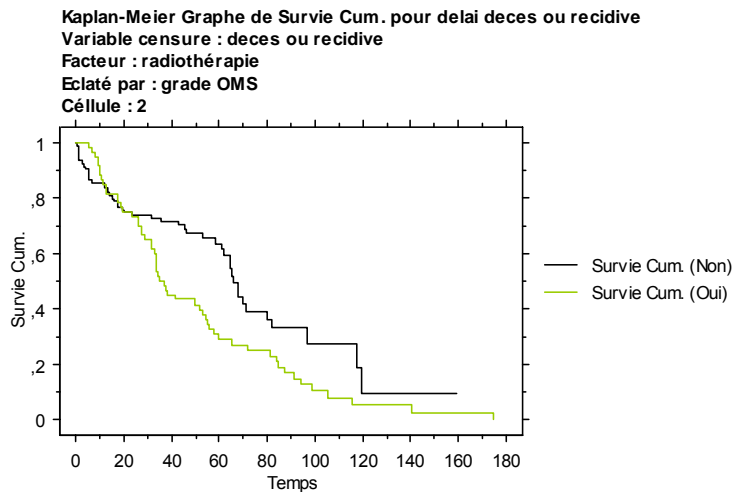


Figure 26 : survie sans récurrence pour les méningiomes de grade II traités ou non par radiothérapie

Pour les méningiomes de grade III, la réalisation d'une radiothérapie cérébrale au cours de l'évolution tumorale améliore la survie globale de façon significative ( $p \leq 0,036$ ). On trouve une médiane de survie globale de 41,2 mois sans radiothérapie et de 62 mois avec radiothérapie.

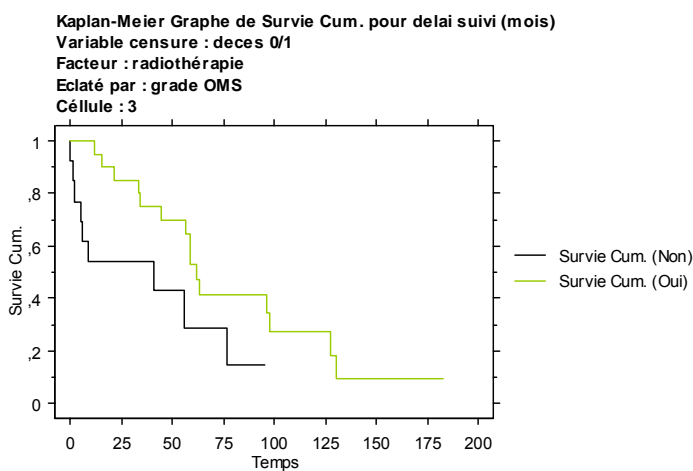


Figure 27 : grade III, survie globale en fonction de la réalisation de radiothérapie

La réalisation de la radiothérapie cérébrale pour les méningiomes de grade III n'améliore pas la survie sans récurrence (médiane 5,6 mois sans et 43,6 mois avec) ( $p \leq 0,1825$ ). Cependant il faut rester prudent dans l'interprétation de la courbe à cause du faible nombre de cas.

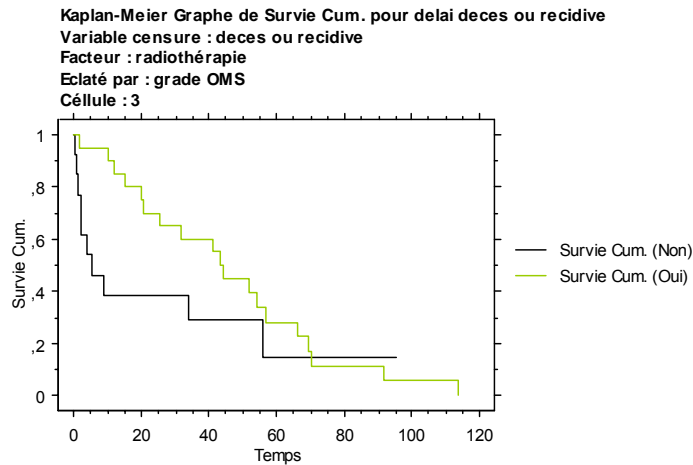


Figure 28 : survie sans récurrence méningiomes de grade III, sans et avec radiothérapie

### 8/ Survie en fonction de la chimiothérapie

L'étude de l'impact de la chimiothérapie sur la survie globale est difficile à réaliser compte tenu du faible nombre de patients ayant bénéficié de ce traitement.

Pour les méningiomes de grade II, la réalisation de la chimiothérapie diminue la survie globale, et ce de façon significative ( $p \leq 0,0187$ ). La médiane de survie globale est de 140,5 mois sans et de 86 mois avec chimiothérapie.

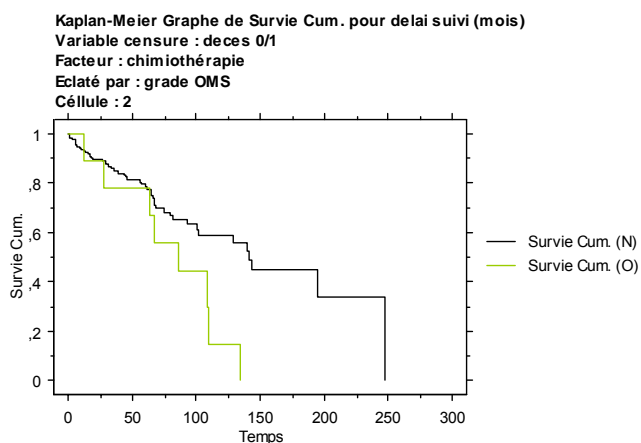


Figure 29 : grade II, survie globale en fonction de la réalisation de la chimiothérapie

La médiane de survie sans récurrence en fonction de la chimiothérapie est de 52 mois avec et de 59,4 mois sans pour les méningiomes de grade II. La différence statistique n'est pas significative ( $p \leq 0,1566$ ).

Pour les méningiomes de grade III, la réalisation de la chimiothérapie diminue également la survie globale ( $p \leq 0,1083$ ) et la survie sans récurrence ( $p \leq 0,4635$ ). La médiane de survie globale et sans récurrence pour ces méningiomes traités par chimiothérapie est respectivement de 63,8 mois et de 31,8 mois. La médiane de survie globale et sans récurrence pour les mêmes méningiomes sans chimiothérapie est de 56 mois et de 34 mois.

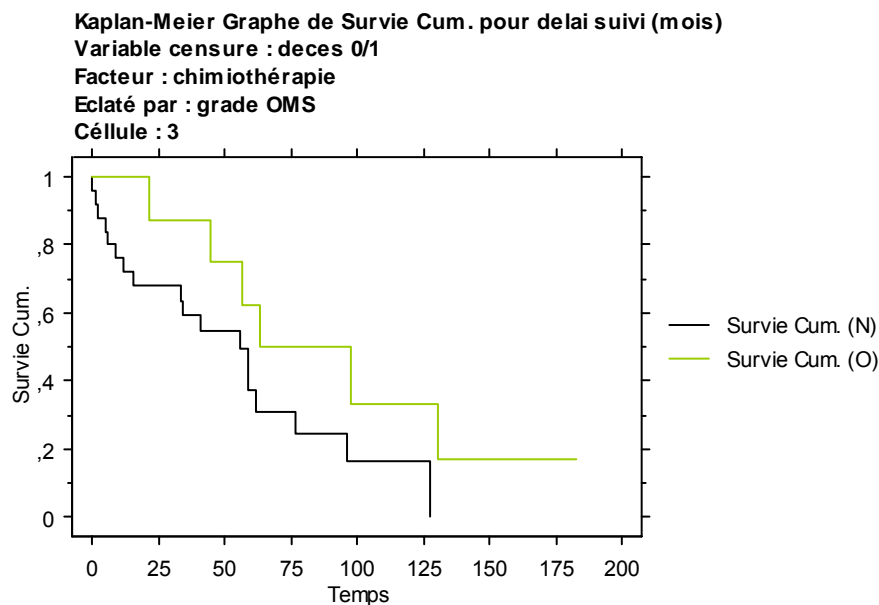


Figure 30 : grade III, survie globale en fonction de la réalisation de la chimiothérapie

Facteur pronostique	Grade II (mois)	Grade III (mois)
<b>Localisation</b>	<b>p&lt; 0,2092</b>	<b>p&lt; 1914</b>
<i>Base du crâne</i>	140,5	127,7
<i>convexité</i>	103,43	56
<i>Faux/ parasagittal</i>	247,77	62
<b>Oedème</b>	<b>p&lt; 0,0284</b>	<b>p&lt; 0,5728</b>
<i>Avec</i>	109,5	59,1
<i>Sans</i>	140	56,6
<b>Ki67</b>	<b>p&lt; 0,6079</b>	
<i>&lt;10%</i>	194,6	NP
<i>≥ 10%</i>	128,4	NP
<b>Chirurgie</b>	<b>p&lt; 0,0554</b>	<b>p&lt; 0,80</b>
<i>Simpson 1</i>	140,1	63,8
<i>Simpson 2-3-4-5</i>	109,5	56
<b>Radiothérapie</b>	<b>p&lt; 0,4984</b>	<b>p&lt; 0,036</b>
<i>Avec</i>	109	62
<i>Sans</i>	194,6	41,2
<b>Chimiothérapie</b>	<b>p&lt; 0,0187</b>	<b>p&lt; 0,1083</b>
<i>Avec</i>	86	63,8
<i>Sans</i>	140,5	56

**Tableau 3 : résumé des médianes de survie globale pour les grade II et III en fonction des facteurs pronostiques**

Facteur pronostique	Grade II (mois)	Grade III (mois)
<b>Localisation</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>
<i>Base du crâne</i>	37,65	57
<i>convexité</i>	54,45	54,5
<i>Faux/ parasagittal</i>	64,7	52
<b>Oedème</b>	<b>p&lt; 0,3260</b>	<b>p&lt; 0,5526</b>
<i>Avec</i>	58	34
<i>Sans</i>	58,4	20,6
<b>Ki67</b>	<b>p&lt; 0,9256</b>	
<i>&lt;10%</i>	45,5	NP
<i>≥ 10%</i>	53,1	NP
<b>Chirurgie</b>	<b>p&lt; 0,0763</b>	<b>p&lt; 0,763</b>
<i>Simpson 1</i>	65,2	41,2
<i>Simpson 2-3-4-5</i>	50	25,5
<b>Radiothérapie</b>	<b>p&lt; 0,006</b>	<b>p&lt; 0,1825</b>
<i>Avec</i>	35,2	43,6
<i>Sans</i>	65,7	5,6
<b>Chimiothérapie</b>	<b>p&lt; 0,1566</b>	<b>p&lt; 0,4635</b>
<i>Avec</i>	52	31,8
<i>Sans</i>	59,4	34

**Tableau 4 : résumé des médianes de survie sans récurrence pour les grade II et III en fonction des facteurs pronostiques**



### **C/ Analyse multivariée**

Trois facteurs étudiés dans l'analyse multivariée sont des facteurs pronostiques de survie indépendants : le grade OMS, l'âge et la qualité d'exérèse chirurgicale.

Les méningiomes de grade II ont un meilleur pronostic que les méningiomes de grade III ( $p \leq 0,0001$ ).

Plus le patient est jeune au moment du diagnostic et de sa prise en charge, meilleure est la survie globale ( $p \leq 0,0001$ ).

L'exérèse chirurgicale simpson 1 est de meilleur pronostic que l'exérèse Simpson 2-3-4-5 ( $p \leq 0,0141$ ).

**Tableau 4 : analyse multivariée des facteurs pronostiques**

<b>Facteurs</b>	<b>Variable</b>	<b>Valeur de p</b>	<b>Risque relatif</b> (intervalle de confiance)
Grade OMS	grade II vs grade III	<0,0001	0,269 ( $\pm 0,254$ )
âge	< 60 ans vs $\geq 60$ ans	< 0,0001	1,063 ( $\pm 0,011$ )
chirurgie	Simpson 1 vs 2-3-4-5	0,0141	1,752 ( $\pm 0,228$ )

Les autres variables étudiées (localisations, œdème, Ki67, radiothérapie et chimiothérapie) ne sont pas significatives dans l'analyse multivariée.

# DISCUSSION

## **1/ Généralités**

Les méningiomes de grade II, dits « atypiques » et de grade III, dits « malins », représentent des entités tumorales rares. Les séries rapportées dans la littérature ne concernent qu'un faible nombre de cas (Ko 49 cas [74] ; Bruna 28 cas [25] ; Palma 71 cas [43]). De plus, elles mélangent souvent les différents types histologiques puisque les études réalisées avant 2000 n'utilisaient pas la nouvelle classification. Il s'agit aussi de séries rétrospectives réalisées avant l'ère de la microchirurgie et des nouvelles techniques d'imagerie. De ce fait l'analyse des facteurs pronostiques reste difficile.

Notre travail permet d'étudier l'évolution sur un grand nombre de tumeurs mais comporte cependant plusieurs points négatifs. D'une part, il s'agit d'une étude rétrospective qui a été limitée du fait de la difficulté à recenser de façon exhaustive les tumeurs. Les classifications anatomopathologiques qui ne distinguaient pas trois grades de méningiomes avant 2000 ont sûrement limité le nombre de tumeurs de grade II qui avaient été classées en méningiome sans précision de malignité. Il n'a pas été possible de revoir en anatomie pathologique tous les méningiomes des différents centres entre 1990 et 2004 du fait du nombre très important de tumeurs, occasionnant un biais de sélection.

D'autre part, la réalisation d'un travail de façon multicentrique n'apporte pas que l'avantage d'augmenter le nombre de cas mais accroît la difficulté d'harmoniser le recueil des données du fait des pratiques locales différentes. L'imagerie n'a pas toujours été disponible (parfois conservée par le patient ou par d'autres services qui pratiquent le suivi). Enfin, nous avons inclus dans cette étude des patients pris en charge entre 1990 et 2004. Durant ces années, les pratiques thérapeutiques ont évolué du fait de nouvelles publications.

Cependant les différentes données collectées nous permettent d'avoir une vue intéressante sur l'épidémiologie, l'évolution tumorale et les pratiques thérapeutiques avec des statistiques interprétables du fait du nombre de cas (166 méningiomes de grade II et 33 méningiomes de grade III).

## ***2/ Epidémiologie et clinique***

La répartition selon le sexe montre une prédominance féminine (57,8%) mais la prévalence chez les hommes (42,2%) paraît plus importante dans les méningiomes de grade II et III que dans les méningiomes de grade I. En effet, le sexe ratio décrit dans la littérature est supérieur à 2 :1 pour les méningiomes de bas grade (I) [35]. On observe même une inversion de la tendance dans les méningiomes progressant (II>III) avec 63,2% d'hommes et 36,8% de femmes.

L'âge de survenu du diagnostic (57,4 ans  $\pm$  13,9 ans) confirme le fait qu'il s'agit bien d'une pathologie de la cinquantaine. Ces constatations attestent que les méningiomes dits « malins » sont une pathologie de la deuxième moitié de vie. Les autres pathologies tumorales cérébrales malignes dont les gliomes sont en général plus précoces. L'âge moyen de découverte d'un astrocytome bénin ainsi que d'un oligodendrogliome se situe aux alentours de 40 ans. Il est de 46 ans pour les astrocytomes anaplasiques et de 56 ans pour les glioblastomes [75].

L'association avec un cancer du sein peut être évoquée puisque nous avons 6 cas de cancers du sein dans la série de 199 patients. 25 000 cancers du sein sont diagnostiqués chaque année en France pour une population d'environ 60 millions d'habitants [76].

Les signes cliniques révélateurs n'ont rien de spécifiques par rapport à ceux présentés lors du diagnostic d'autres types de tumeurs cérébrales et ne permettent pas de définir le caractère agressif de la tumeur. Ce dernier peut simplement être évoqué quand le mode de révélation est brutal (hémorragie cérébrale -2 cas) ce qui est inhabituel pour les méningiomes de grade I.

### ***3/ Pronostic et âge***

L'âge du patient au moment du diagnostic est un facteur pronostique déjà évoqué par certains auteurs [77]. Nous montrons que l'âge égal ou supérieur à 60 ans est un facteur pronostique négatif significatif dans l'analyse multivariée. D'après Kim, la découverte de la tumeur chez des patients de plus de 65 ans est nettement défavorable [77]. Ces constatations sont aussi vraies dans les autres types de tumeurs cérébrales. L'âge est un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale notamment dans les gliomes de bas grade [78]. L'étude rétrospective réalisée par Loiseau montre 3 catégories de patients (inférieur à 50 ans, entre 50 et 60 ans et supérieur à 60 ans) pour lesquels la survie globale diminue avec l'augmentation de l'âge [78].

### ***4/ Pronostic et histopathologie***

L'analyse multivariée montre le grade tumoral comme un facteur pronostique indépendant et significatif. L'évolution des tumeurs de grade III est moins bonne, plus néfaste avec des taux de décès (72,7% versus 34,3%,  $p \leq 0,0001$ ), de récurrences (69,8% versus 49,4%,  $p \leq 0,0329$ ) plus importants que pour les méningiomes de grade II.

L'étude de Palma montre, pour les méningiomes de grade II (42 tumeurs), à 5 et 10 ans, une survie globale de 95% et 79% et une survie sans récurrence de 77% et 55% respectivement. Pour les méningiomes de grade III (29 tumeurs), à 5 et 10 ans, la survie globale est de 64,3% et 34,5% et la survie sans récurrence de 45% et 15% respectivement [43].

Les survies constatées par ces auteurs sont meilleures que les nôtres pour les 2 grades puisque dans notre étude, pour les grade II, à 5 ans et 10 ans, la survie globale est de 78,4% et 53,3% et la survie sans récurrence de 48,2 ans et 9%. Pour les grades III, à 5 ans et 10 ans, la survie globale est de 44% et 14,2% et la survie sans récurrence de 24,1% et 0% respectivement. Le fait de constater des survies différentes et moins bonnes que celles relevées dans la littérature souligne la difficulté de comparer des survies pour des tumeurs qui n'ont pas été classées selon les mêmes critères.

La classification retenue par l'OMS permet la distinction entre les tumeurs de grade II et III qui ont des évolutions différentes.

Cependant cette classification de l'OMS utilisée pour revoir les cas histopathologiques de notre étude soulève quelques problèmes.

D'une part, la caractérisation des critères retenus par l'OMS est subjective. L'interprétation des critères comme la perte de l'architecture normale ou présence de feuillets (« sheet like pattern ») est liée à l'expérience du neuropathologiste. La présence d'une hyperdensité cellulaire est également subjective et liée à l'épaisseur de la coupe. Le critère « nécrose » ne peut être retenu qu'en absence d'embolisation préalable.

D'autre part, la présence de l'envahissement du parenchyme cérébral est discutée comme critère de méningiome de grade II et non retenue par l'OMS. Nous regrettons de n'avoir pu étudier la survie des tumeurs en fonction de ce critère. Les méningiomes envahissant le parenchyme cérébral ont souvent posé le problème de leur classification et de leur potentiel agressif. Les auteurs ont constaté un nombre de récurrences plus important de ces méningiomes et leur évolution est similaire aux tumeurs de grade II [8, 79]. Nos constatations rejoignent ces données puisque l'index mitotique tumoral est plus important dans ces zones et l'architecture moins bien définie. L'envahissement cérébral n'est pas devenu un critère histologique des méningiomes de grade II dans la nouvelle classification de l'OMS 2007 mais est reconnu comme un critère d'évolutivité [12].

Il faut cependant souligner qu'à l'heure actuelle, les recherches en biologie moléculaire ont échoué dans la mise en évidence d'altérations génomiques caractéristiques des méningiomes de haut grade, dans les méningiomes de grade I envahissant le cerveau [13, 35]. Les mécanismes physiopathologiques sont peu clairs.

Un autre problème est posé par l'interprétation de l'immunomarquage anti Ki67. Le marqueur de prolifération cellulaire Ki67 apporte des informations utiles dans le grading histologique des tumeurs cérébrales mais n'appartient pas aux critères retenus par l'OMS dans la classification des méningiomes [25]. Les données sont contradictoires dans la littérature concernant la valeur pronostique du Ki67. Bruna présente, dans une série de 28 patients, que la valeur du Ki67, ayant une valeur pronostique, est supérieure ou égale à 9,9% dans les méningiomes de grade II et III [25].

Dans la littérature, d'autres arguments pour la valeur pronostique du Ki67 sont présentés. Il est montré que les méningiomes qui récidivent tendent à avoir un index de prolifération cellulaire plus élevé que ceux qui ne récidivent pas [32]. Dans une série de 83 patients, aucune tumeur ayant un Ki67 inférieur à 10% ne récidive [80].

De façon contradictoire, d'autres études ont montré l'absence de corrélation avec le grade tumoral et ne présentent pas le Ki67 comme un facteur pronostique indépendant [81, 82]. Roser a travaillé sur la signification du Ki67 dans 600 méningiomes de tous grades [83]. Il arrive à la conclusion que le Ki67 n'est pas un marqueur statistiquement significatif dans la prédiction de la survie globale dans les méningiomes. Il considère que la détermination du Ki67 est subjective, que les techniques de comptage varient, ce qui conduit à des difficultés de comparaison et d'analyse. Ces problèmes de variation interinstitutionnelle et interindividuelle ne permettent pas, pour les différents grades, de déterminer de façon fixe des chiffres paliers classant formellement les tumeurs selon le grade.

La littérature citant fréquemment la valeur de 10% comme valeur pronostique, nous avons pris la même valeur pour étudier l'impact du Ki67 sur la série. Aucune différence statistique sur la survie n'a été mise en évidence dans les méningiomes de grade II. L'étude n'a pas pu être réalisée sur les méningiomes de grade III. L'analyse multivariée n'a pas non plus permis de trouver que le Ki67 est un facteur pronostique indépendant. La significativité aurait pu, peut-être, être trouvée avec une autre valeur moins élevée (4,2% présenté par Perry [8]). La valeur pronostique du Ki67 serait entre tumeurs de grade I et II.

Sans permettre de classer de façon formelle les tumeurs, le Ki67 donne des arguments histopathologiques supplémentaires d'agressivité à corrélérer à d'autres



facteurs pronostiques. Ces données permettent au clinicien d'orienter la prise en charge thérapeutique en fonction du degré de malignité [84].

Les résultats de cet immunomarquage peuvent être une aide diagnostique, au pronostic, sans corrélation au grade tumoral.

### ***5/ Pronostic, localisation et œdème***

Nous souhaitons étudier la valeur pronostique de la localisation et savoir si les tumeurs de grade II et III avaient des localisations préférentielles. Dans l'étude de Maier, les auteurs trouvent que le pourcentage de tumeurs situées au niveau de la faux ou parasagittales est approximativement de 70% pour les méningiomes de grade II et de grade III, ce qui leur semble plus fréquent que pour les méningiomes de grade I (44,2%) [6]. Notre étude montre cette localisation dans 33,7% des cas pour les méningiomes de grade II et dans 27,2% des cas pour les méningiomes de grade III. Nous n'avons pu comparer les autres localisations (base du crâne, convexité) à une étude spécifique de méningiomes de grade II et III. L'OMS décrit pour les méningiomes en général 50% de tumeurs au niveau de la convexité (comprenant la faux et para sagittal), 40% au niveau de la base du crâne [11].

L'exérèse chirurgicale dépendant de l'implantation de la tumeur, les localisations ont été étudiées comme éventuels facteurs pronostiques.

Les méningiomes de la convexité sont en général ceux qui ont le meilleur devenir, car le chirurgien peut souvent garder une marge de sécurité autour de la base d'implantation rendant la récurrence locale rare [43, 85]. Si on considère que les méningiomes de la convexité bénéficient généralement d'une exérèse Simpson 1 par exérèse large de la base d'implantation (69% des cas dans notre série), on pourrait

penser que leur évolution serait meilleure. On pourrait aussi évoquer le fait que l'exérèse chirurgicale dans les localisations au niveau de la base du crâne ou de la faux est plus compliquée, ce qui conduirait à une survie globale et sans récurrence moins bonne que pour les méningiomes de la convexité. Ces constatations sont confirmées dans l'étude de Palma qui montre en analyse uni et multivariée que la localisation tumorale est un facteur pronostique indépendant et que la localisation à la convexité est de meilleur pronostic que les tumeurs parasagittales pour les méningiomes de grade II et III [43]. Or, dans notre étude, la localisation de la tumeur n'influence pas le pronostic et ne modifie pas la survie globale et sans récurrence pour les méningiomes de grade II et III.

On peut penser que l'amélioration des techniques chirurgicales de repérage (navigation, repérage per opératoire utilisant les analogues de la somatostatine)[86], la réalisation d'imagerie spécifique (Octréoscan®) par certaines équipes, l'évolution de la microchirurgie conduit à des exérèses de bonne qualité quelque soit la localisation.

Sur les données radiologiques, nous avons constaté une prise de contraste de toutes les tumeurs mais celle-ci est hétérogène dans plusieurs cas. 21% des méningiomes de grade III et 5,4% des méningiomes de grade II présentent cette prise de contraste hétérogène. Le suivi de ces tumeurs a montré qu'elles ont récidivé dans tous les cas pour les tumeurs de grade III et dans 71,4% des cas pour les tumeurs de grade II. La prise de contraste hétérogène des tumeurs au scanner a été montrée comme un facteur prédictif des récurrences tumorales sur une analyse multivariée réalisée par Ayerbe [87]. Ce facteur semble être un bon facteur pronostic d'évolutivité tumorale.

Nous avons étudié la valeur pronostique de l'œdème cérébral. Les résultats sont à analyser avec précautions compte tenu de l'impossibilité de quantification de l'œdème sur les données en notre possession.

Les méningiomes de tous grades présentent parfois, à des niveaux différents, de l'œdème cérébral péri tumoral. Contrairement aux tumeurs gliales, où les réactions oedémateuses sont très fréquentes dans les hauts grades, aucune corrélation entre l'œdème et le grade tumoral n'a été mise en évidence dans les méningiomes [35]. Certains méningiomes de grade I présentent de l'œdème et d'autres de grade III n'en ont pas. Notre étude permet de mettre en évidence en analyse univariée la valeur pronostique des méningiomes présentant de l'œdème péri tumoral dans la survie globale des tumeurs de grade II.

De plus, même si la survenue d'une récurrence n'est pas corrélée à la présence d'œdème, le délai d'apparition de la première récurrence est plus court et ce, quel que soit la qualité d'exérèse chirurgicale.

Le VEGF (vascular endothelial growth factor), également appelé facteur de perméabilité vasculaire, est considéré comme un facteur de la régulation de l'angiogenèse et de la formation d'œdème [49]. Plusieurs études ont montré que les niveaux de VEGF dans les méningiomes sont associés à la présence d'œdème [88]. Deux études suggèrent le fait que l'expression de l'ARNm de VEGF peut être corrélée à la vascularisation des tumeurs [89, 90]. Une autre étude rapporte le lien existant entre la protéine VEGF et la récurrence des méningiomes bénins [45]. En prenant ensemble ces constatations, il semble logique de penser que le VEGF est probablement impliqué dans l'angiogenèse dans les tumeurs sans facteur prédictif du grade histologique. Les tumeurs présentant de l'œdème péri lésionnel,

récidivantes seraient alors susceptibles d'exprimer fortement le VEGF. Cette constatation permet d'évoquer le fait que les traitements anti VEGF pourraient avoir un intérêt dans le traitement des tumeurs récidivantes quelque soit le grade tumoral. Dans le même sens, la relation entre la densité microvasculaire, les taux d'expression du VEGF et de certains récepteurs à la somatostatine (sst2) a été établie de façon significative [49]. La somatostatine, par le biais de ses récepteurs, a une activité antiproliférative sur de nombreuses cellules [91]. La présence des récepteurs dans les méningiomes entourés d'œdème cérébral ouvre également des perspectives de recherche pour les traitements des tumeurs récidivantes.

#### ***6/ Pronostic et exérèse chirurgicale***

L'importance de la résection chirurgicale est reconnue pour les méningiomes de tous grades. La chirurgie apparaît comme la thérapeutique la plus efficace, réduisant à la fois les récurrences et la mortalité [5, 9, 11, 72, 92, 93].

La qualité de l'exérèse chirurgicale est corrélée à la survenue des récurrences. Après traitement chirurgical, les taux de récurrences tumorales sont élevés pour les méningiomes de grade III : 69,8% dans notre étude, 75% pour l'équipe de Kim [77], 78% pour Jääskeläinen [5] et 72% pour Maier [6]. Bien que les récurrences tumorales surviennent plus souvent dans les méningiomes de grade III que dans les méningiomes de grade II (69,8% versus 49,4%,  $p < 0,0329$ ), la survenue des récurrences est étroitement liée au score de Simpson.

Pour les méningiomes de grade II, l'absence de récurrence est fréquente pour l'exérèse Simpson 1 (44 cas sans récurrence versus 38 avec récurrences). Pour l'exérèse Simpson 2, les récurrences sont plus fréquentes (28 cas sans récurrence et 35 cas avec).

Par contre pour les méningiomes de grade III, même en cas d'exérèse Simpson 1 les récurrences sont fréquentes (4 cas sans récurrences et 12 cas avec récurrences).

Dans l'étude de Jääskeläinen et de Simpson, les récurrences apparaissent aussi plus nombreuses dans les exérèses Simpson 2-3-4-5 par rapport au score Simpson 1 [5, 72].

Palma montre que l'exérèse Simpson 1 améliore le pronostic des méningiomes des 2 grades surtout quand la tumeur est située sur la convexité.

Actuellement, nos analyses constatent que la chirurgie répétée en cas de récurrence tumorale est une des seules armes thérapeutiques efficaces retardant l'évolution tumorale maligne.

La qualité de l'exérèse conditionne le pronostic surtout pour les méningiomes de grade II. L'amélioration des techniques chirurgicales doit aboutir à l'amélioration du devenir des patients atteints de ces tumeurs.

Il faut souligner le fait que la qualité d'exérèse chirurgicale est une caractérisation subjective qui permet difficilement d'interpréter les résultats des publications mentionnant « exérèse complète ». Les résultats doivent être interprétés avec précautions [54].

Nous avons étudié dans un premier temps la valeur pronostique de la chirurgie en considérant initialement l'exérèse complète Simpson 1 et 2. En associant ces 2 scores nous n'avons pas montré d'amélioration du pronostic que cela soit dans les méningiomes de grade II ou III. En revanche, en opposant l'exérèse Simpson 1 aux autres types d'exérèse, la différence statistique sur la survie globale est significative, surtout au début de la courbe, pour les méningiomes de grade II (Logrank  $p < 0,055$  ;

Breslow  $p < 0,0257$  ; Tarone-Ware  $p < 0,0249$ ). Ces tests statistiques sont à analyser avec prudence puisque l'étude, à notre niveau, ne cherche qu'à censurer la survenue d'un décès pour obtenir la survie. Le fait que le début de la courbe présente des résultats significatifs sur la survie pourrait suggérer que la chirurgie complète retarderait la survenue d'un décès précoce. La survie sans récurrence dans les méningiomes de grade II n'est pas modifiée par l'exérèse chirurgicale.

Pour les méningiomes de grade III, la qualité d'exérèse chirurgicale n'intervient pas non plus sur la survie globale ou sans récurrence.

Palma, en analyse univariée, montre aussi que l'exérèse Simpson 1 versus 2-3 améliore la survie globale pour les méningiomes de grade II ( $p < 0,0071$ ) et n'est pas statistiquement significative pour les grades III ( $p > 0,079$ ) [43].

Par contre, notre étude multivariée montre l'exérèse Simpson 1 comme un facteur pronostic indépendant. D'autres auteurs trouvent les mêmes résultats. Kim présente aussi l'exérèse incomplète comme un facteur pronostique défavorable (confirmé par les analyses multivariées) [43, 77].

Cependant et comme le souligne le rapport de l'EORTC, aucune étude randomisée prospective n'a été réalisée pour étudier les effets de la chirurgie sur les méningiomes [54].

L'analyse de nos résultats et la revue de la littérature permettent de penser que la chirurgie est une attitude thérapeutique primordiale à adopter dans la prise en charge des tumeurs surtout pour les méningiomes de grade II. L'attitude est de réaliser une chirurgie invasive avec exérèse large de la base d'implantation durale sans se limiter à la simple fulguration (Simpson 2) [54].

## ***7/ Pronostic et radiothérapie cérébrale***

La réalisation de la radiothérapie cérébrale dans les méningiomes de grade II et III est moins systématique que pour les lésions gliales. Peu d'études se sont intéressées aux indications et à l'impact de la réalisation de ce traitement sur la survie. Les études concernent des séries avec peu de patients inclus et sont dans tous les cas rétrospectives [54]. Les effets de la radiothérapie sur le comportement des méningiomes de grade II et III ne sont pas clairs. La difficulté d'analyser ce traitement repose sur le fait qu'il est proposé dans les cas les plus problématiques : souvent il est proposé après une ou deux récurrences, en cas de chirurgies itératives. Les habitudes cliniques sont liées à l'expérience des thérapeutes et ne font appel à aucun consensus.

L'analyse des pratiques montre que dans la majorité des cas, la radiothérapie est réalisée après l'exérèse chirurgicale de la première récurrence (60,5%). Cependant près de 20% des patients ont bénéficié de radiothérapie après la première chirurgie : soit parce que l'exérèse n'a pas été complète, soit parce que la tumeur envahissait les tissus adjacents, soit parce que la « malignité » a été confirmée par l'anatomie pathologique (grade III).

Après réalisation de la radiothérapie, des récurrences tumorales sont survenues dans 27,9% des cas dans les méningiomes de grade II et dans 55% des cas dans les méningiomes de grade III.

Il aurait été intéressant de comparer la survie chez les patients ayant eu une radiothérapie d'emblée par rapport à ceux qui ont bénéficié de ce traitement après récurrence. Il est probable, vu la taille des échantillons, que les résultats n'auraient pas obtenus la puissance statistique nécessaire à l'interprétation.

L'étude des survies en fonction de la radiothérapie est intéressante. Pour les méningiomes de grade II, la survie globale et sans récurrence n'est pas améliorée par la radiothérapie, voire aggravée. La survie globale est de 109 mois avec radiothérapie et 194,6 mois sans et la survie sans récurrence de 35,2 mois avec radiothérapie et 65,7 mois sans. Cette différence statistique est significative ce qui montre les effets péjoratifs de la radiothérapie dans la prise en charge des méningiomes de grade II. Il faut rester cependant prudent dans l'analyse, en sachant que la radiothérapie, dans les méningiomes de grade II, a été réalisée quand la tumeur présentait une évolution clinique plus agressive que les autres tumeurs.

Pour les méningiomes de grade III, l'étude est délicate car les cas sont moins nombreux (20 cas). La réalisation de la radiothérapie cérébrale améliore la survie globale et ce de façon significative (41,2 mois sans et 62 mois avec,  $p < 0,036$ ). Elle ne modifie pas la survie sans récurrence.

Notre étude n'a pas permis d'étude statistique sur la réalisation de la radiochirurgie stéréotaxique compte tenu d'un faible nombre de cas. Ce traitement semble appartenir au panel des traitements des méningiomes récidivants surtout lorsqu'il existe un résidu tumoral de petite taille [94]. Nous n'avons pas non plus analysé les traitements par protonthérapie par rapport aux autres types de rayonnements du fait d'un nombre de cas limité.

Un paramètre de la radiothérapie conventionnelle est fréquemment discuté par les auteurs. Il s'agit de la dose d'irradiation. Dans notre étude nous avons constaté que la dose moyenne délivrée est de 53,57 grays ( $\pm 6,06$  grays). L'étude de Hug montre un contrôle local dans les méningiomes de grade II et III à 5 ans de 38% et 52% et à



8 ans de 19% et 17% respectivement [21]. Les auteurs montrent aussi que l'amélioration du contrôle local est significative si la dose délivrée est égale ou supérieure à 60 grays. Ils rapportent que pour les méningiomes de grade II, le contrôle local à 5 et 8 ans est de 90% et 45% si la dose est égale ou supérieure à 60 grays alors qu'il est de 0% si la dose est inférieure ( $p=0,025$ ). Pour les méningiomes de grade III, le contrôle local à 5 et 8 ans est de 100% et 33% si la dose est égale ou supérieure à 60 grays mais il est de 0% si la dose est inférieure ( $p=0,0006$ ). Les mêmes auteurs montrent que l'utilisation en association des protons et des photons améliore la survie de façon significative par rapport à l'utilisation des photons seuls.

Dans une autre étude de 1994, Goldsmith montre sur une série de 140 patients (mais seulement 23 de grade II et III) que la survie est améliorée par l'utilisation de doses plus élevées [56]. La survie sans récurrence passe de 17% à 63 % pour les méningiomes de grade III si la dose est égale ou supérieure à 53 grays par rapport à des doses inférieures.

Jaaskelainen, en 1986, étudie 15 patients de grade III. Ces méningiomes récidivent dans 7 cas sur 10 sans traitement complémentaire et dans 4 cas sur 5 après radiothérapie (50-59 grays). Les auteurs concluent que la radiothérapie n'est pas indiquée dans les méningiomes de grade III [5].

Ainsi la réalisation d'une radiothérapie dans la prise en charge des méningiomes de grade II et III est controversée. Le choix de la dose délivrée apparaît comme primordial et semble améliorer le pronostic. Nous n'avons pas analysé ce critère.

Suite à l'analyse, il semble raisonnable de limiter les indications de radiothérapie aux méningiomes de grade III ayant un tel potentiel de récurrence que la chirurgie ne peut être répétée indéfiniment sans occasionner de séquelles.

Pour les méningiomes de grade II, il apparaît prudent de ne proposer ce traitement qu'en cas de tumeur progressant (II > III) ou présentant de multiples récives. Cependant il apparaît primordial de réaliser une étude randomisée prospective avant d'orienter les pratiques cliniques.

Dans cet optique l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) souhaite réaliser dans l'avenir deux essais randomisés afin d'étudier le rôle de la radiothérapie dans la prise en charge des méningiomes de grade II et III ayant bénéficié d'une exérèse incomplète ou ayant récidivé après la chirurgie. Le manque de données sur les effets des traitements complémentaires est aussi lié au fait du long suivi qui est nécessaire pour ce type d'étude sur une tumeur comme le méningiome. Ces travaux sont en cours et ne manqueront pas d'attirer notre attention [54].

Enfin, ce travail permet de conclure qu'il n'est pas intéressant de réaliser une radiothérapie cérébrale après récive (surtout pour les tumeurs de grade II). Peut-être serait-il intéressant de le réaliser d'emblée quel que soit le type d'exérèse chirurgical. Notre étude ne permet pas de répondre à cette question compte tenu du peu de patients qui ont bénéficié d'emblée de la radiothérapie. Aucune étude n'a analysé cette pratique.

En somme, notre travail ne permet pas de répondre à la question essentielle de l'intérêt de la radiothérapie d'emblée ou à la récive dans les tumeurs de grade II, chez tous les patients ou dans des sous-groupes en fonction de l'exérèse chirurgicale. Il semble que la radiothérapie à la récive n'améliore pas la survie globale et sans récive. Seule une étude prospective comparant la survie globale chez les patients opérés et radiothérapés versus opérés seulement en fonction de

l'exérèse chirurgicale pourrait répondre à la question. Faut-il proposer un PHRC national pour ce projet ?

### **8/ Pronostic et chimiothérapie**

Les effets de la chimiothérapie sont difficiles à analyser en raison d'un faible nombre de cas. Notre étude montre que les complications sont fréquentes (sepsis). Il faut cependant souligner le fait que la chimiothérapie est proposée dans tous les cas en dernier recours (après chirurgie et radiothérapie) et pour traiter des tumeurs déjà évoluées.

Notre travail n'a pas montré d'effet positif significatif suite à la réalisation de la chimiothérapie sur la survie des méningiomes de grade II et III. On trouve même une aggravation de la survie globale pour les méningiomes de grade II avec le traitement ( $p < 0,0187$ ). Ces résultats sont à prendre avec précautions du fait du faible nombre de cas.

Pour les méningiomes de grade III, la chimiothérapie améliore la survie globale sans significativité statistique avec une médiane de 63,8 mois avec et 56 mois sans.

Les différentes études cliniques ont montré l'absence d'amélioration du pronostic après réalisation de la chimiothérapie et l'absence du contrôle de l'évolution tumorale. Aucune étude n'a analysé la chimiothérapie seule dans le traitement des méningiomes [74].

Compte tenu de ces constatations, il semble que les indications de chimiothérapie doivent être réservées aux patients jeunes, présentant un méningiome de grade III, récidivant et pour lequel le panel thérapeutique classique (chirurgies – radiothérapie) a été proposé.

Comme pour la plupart des tumeurs cérébrales, les chimiothérapies ne sont réalisées que pour retarder l'évolution mais n'apportent encore pas de guérison. Les recherches sont à poursuivre et différentes voies sont à étudier.

# Conclusions

Bien que les méningiomes ayant des caractères agressifs soient rares, ces tumeurs font l'objet de beaucoup d'études car leur évolution maligne est difficile à prendre en charge par les cliniciens. Ces tumeurs sont associées à un mauvais pronostic clinique même après traitement.

Nous montrons que l'âge du diagnostic ( $\geq 60$  ans), la qualité d'exérèse chirurgicale (Simpson 1) et le grade histologique sont des facteurs pronostiques indépendants.

La valeur pronostique de l'œdème cérébrale encourage les recherches fondamentales et pharmacologiques dans les traitements anti VEGF et les analogues de la somatostatine.

Des études sont à approfondir sur la significativité de certains facteurs dont l'envahissement du parenchyme cérébrale en histopathologie et sur l'hétérogénéité de la prise de contraste en imagerie.

La réalisation de ce travail a permis d'évoquer les principes d'une prise en charge pour les méningiomes de grade II et III.

La chirurgie apparaît comme le seul traitement indiqué dans les méningiomes et particulièrement ceux de grade II et grade III. Elle doit être pratiquée à chaque récurrence et améliore le pronostic des patients quand elle est complète. Le chirurgien doit ainsi s'attacher à réséquer l'ensemble de la lésion et aussi la base d'implantation durale.

La radiothérapie cérébrale semble être une arme thérapeutique pour les tumeurs de grade III. Son utilisation dans les méningiomes de grade II paraît plus controversée et nos résultats montrent un effet péjoratif de celle-ci sur la survie globale des patients. La dose de rayonnement est sûrement à analyser et d'autres études à réaliser pour connaître l'intérêt de la radiothérapie en post opératoire immédiat à long terme.

La réalisation de la chimiothérapie n'apporte aucun argument statistique significatif en faveur d'une amélioration de la survie. Cependant le faible nombre de cas étudiés rend l'interprétation des résultats délicate.

**Annexe 1** : Classement des méningiomes selon le schéma de la Mayo Clinic.

Critères pathologiques pour le diagnostic des méningiomes atypiques (1999) :

- > 4 Mitoses pour 10 champs
- ou au moins trois des critères suivants :
  - perte de la différenciation architecturale
  - macronucléoles
  - rapport nucléo-cytoplasmique élevé
  - hypercellularité
  - envahissement cérébral

Critères pathologiques pour le diagnostic des méningiomes anaplasiques :

- > 20 mitoses pour 10 champs
- ou apparence focale ou diffuse de critères histologiques de sarcome, carcinome ou mélanome avec perte de la différenciation cellulaire



## **ANNEXE 2 : Fiche clinique pour l'étude clinique personnalisée**

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Sexe :

Date de naissance : \_\_\_\_\_

---

### CLINIQUE

Date des premiers signes cliniques

Hypertension intracrânienne

Comitialité

Déficit sensitif / Moteur

Asymptomatique

Autre pathologie tumorale associée

NF2

---

### IMAGERIE

Localisation

Prise de contraste

Infiltration du parenchyme

Hyperostose

Œdème périlésionnel

Localisations multiples

Envahissement

Artériographie / Embolisation

---

### CHIRURGIE

Nom chirurgical

Date Exérèse totale / Partielle / Biopsie

Score Simpson

Récidives Nombre

Dates chirurgie des récurrences

Récurrences unifocales / bifocales / plurifocales

Métastases

---

### NEURO ONCOLOGIE

Nom / Centre

*Radiothérapie*

Dose

Date de début

Date de fin

*Chimiothérapie*

Date début

Type/ Protocole

Nombre de cures

*Autres traitements*

---

### ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nom / Centre

Grade OMS selon les récurrences

Type histologique

Suite fiche

---

SUIVI

Date des dernières nouvelles

Stabilité

Progression

Séquelles

Décès

Cause décès

Nom médecin traitant / Adresse

# Bibliographie

1. Claus, E.B., et al., *Epidemiology of intracranial meningioma*. Neurosurgery, 2005. **57**(6): p. 1088-95; discussion 1088-95.
2. Schrell, U.M., et al., *Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. I. Inhibition of primary human meningioma cells in culture and in meningioma transplants by induction of the apoptotic pathway*. J Neurosurg, 1997. **86**(5): p. 845-52.
3. Russel DS, L.R., *Pathology of Tumors of The Nervous System*, ed. e. 4. 1977, London: Edward Arnold. 66-91.
4. Zulch, K., *Histologic typing of tumors of the Central Nervous System*. 1979, Geneva: World Health Organization.
5. Jaaskelainen, J., M. Haltia, and A. Servo, *Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome*. Surg Neurol, 1986. **25**(3): p. 233-42.
6. Maier, H., et al., *Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance*. J Neurosurg, 1992. **77**(4): p. 616-23.
7. Mahmood, A., et al., *Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review*. Neurosurgery, 1993. **33**(6): p. 955-63.
8. Perry, A., et al., *Meningioma grading: an analysis of histologic parameters*. Am J Surg Pathol, 1997. **21**(12): p. 1455-65.
9. Perry, A., et al., *"Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications*. Cancer, 1999. **85**(9): p. 2046-56.
10. Stafford, S.L., et al., *Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988*. Mayo Clin Proc, 1998. **73**(10): p. 936-42.
11. Louis DN, S.B., Budka H, von Deimling A, Kepes JJ, *Meningiomas. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics. Tumour of the nervous system 2000*. 175-184.
12. Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K., *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Fourth Edition*. IARC WHO Classification of Tumours, 2007.
13. Kleihues, P., et al., *The WHO classification of tumors of the nervous system*. J Neuropathol Exp Neurol, 2002. **61**(3): p. 215-25; discussion 226-9.

14. Kuzeyli, K., et al., *Clear cell meningioma: case report and literature review*. J Clin Neurosci, 2003. **10**(2): p. 264-6.
15. Jain, D., et al., *Clear cell meningioma, an uncommon variant of meningioma: a clinicopathologic study of nine cases*. J Neurooncol, 2007. **81**(3): p. 315-21.
16. Epari, S., et al., *Chordoid meningioma, an uncommon variant of meningioma: a clinicopathologic study of 12 cases*. J Neurooncol, 2006. **78**(3): p. 263-9.
17. Perry, A., et al., *"Rhabdoid" meningioma: an aggressive variant*. Am J Surg Pathol, 1998. **22**(12): p. 1482-90.
18. Kirby, P.A., *Rhabdoid meningioma: intraoperative diagnosis using smear preparation*. Diagn Cytopathol, 2003. **29**(5): p. 292-6.
19. Gladin, C.R., et al., *Loss of heterozygosity studies in extracranial metastatic meningiomas*. J Neurooncol, 2007.
20. Kano, H., et al., *Stereotactic radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas*. J Neurooncol, 2007. **84**(1): p. 41-7.
21. Hug, E.B., et al., *Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy*. J Neurooncol, 2000. **48**(2): p. 151-60.
22. Wende, S., et al., *Lung metastasis of a meningioma*. Neuroradiology, 1983. **24**(5): p. 287-91.
23. Modha, A. and P.H. Gutin, *Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review*. Neurosurgery, 2005. **57**(3): p. 538-50; discussion 538-50.
24. Schiffer, D., C. Ghimentì, and V. Fiano, *Absence of histological signs of tumor progression in recurrences of completely resected meningiomas*. J Neurooncol, 2005. **73**(2): p. 125-30.
25. Bruna, J., et al., *Ki-67 proliferative index predicts clinical outcome in patients with atypical or anaplastic meningioma*. Neuropathology, 2007. **27**(2): p. 114-20.
26. Kim, J.H., et al., *Enhanced expression of the c-myc protooncogene in human intracranial meningiomas*. J Korean Med Sci, 1993. **8**(1): p. 68-72.
27. Nagashima, G., et al., *Different distribution of c-myc and MIB-1 positive cells in malignant meningiomas with reference to TGFs, PDGF, and PgR expression*. Brain Tumor Pathol, 2001. **18**(1): p. 1-5.

28. Nagashima, G., et al., *Involvement of dysregulated c-myc but not c-sis/PDGF in atypical and anaplastic meningiomas*. Clin Neurol Neurosurg, 2001. **103**(1): p. 13-8.
29. Kalamarides, M. and S. Goutagny, *[Meningiomas]*. Rev Prat, 2006. **56**(16): p. 1792-8.
30. Baser, M.E., *The distribution of constitutional and somatic mutations in the neurofibromatosis 2 gene*. Hum Mutat, 2006. **27**(4): p. 297-306.
31. Wellenreuther, R., et al., *Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma*. Am J Pathol, 1995. **146**(4): p. 827-32.
32. Whittle, I.R., et al., *Meningiomas*. Lancet, 2004. **363**(9420): p. 1535-43.
33. Lee, J.H., et al., *Reduced expression of schwannomin/merlin in human sporadic meningiomas*. Neurosurgery, 1997. **40**(3): p. 578-87.
34. Weber, R.G., et al., *Analysis of genomic alterations in benign, atypical, and anaplastic meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(26): p. 14719-24.
35. Lamszus, K., *Meningioma pathology, genetics, and biology*. J Neuropathol Exp Neurol, 2004. **63**(4): p. 275-86.
36. Surace, E.I., et al., *Loss of tumor suppressor in lung cancer-1 (TSLC1) expression in meningioma correlates with increased malignancy grade and reduced patient survival*. J Neuropathol Exp Neurol, 2004. **63**(10): p. 1015-27.
37. Lusi, E. and D.H. Gutmann, *Meningioma: an update*. Curr Opin Neurol, 2004. **17**(6): p. 687-92.
38. Simon, M., J.P. Bostrom, and C. Hartmann, *Molecular genetics of meningiomas: from basic research to potential clinical applications*. Neurosurgery, 2007. **60**(5): p. 787-98; discussion 787-98.
39. Johnson, M. and S. Toms, *Mitogenic signal transduction pathways in meningiomas: novel targets for meningioma chemotherapy?* J Neuropathol Exp Neurol, 2005. **64**(12): p. 1029-36.
40. Al-Mefty, O., et al., *Malignant progression in meningioma: documentation of a series and analysis of cytogenetic findings*. J Neurosurg, 2004. **101**(2): p. 210-8.
41. Pravdenkova, S., et al., *Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas*. J Neurosurg, 2006. **105**(2): p. 163-73.

42. Al-Mefty, O., et al., *Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytokinetic, and cytogenetic characteristics*. J Neurosurg, 2004. **100**(6): p. 1002-13.
43. Palma, L., et al., *Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases*. J Neurosurg, 1997. **86**(5): p. 793-800.
44. Bauchet, L., et al., *French brain tumor data bank: Methodology and first results on 10,000 cases*. J Neurooncol, 2007. **84**(2): p. 189-99.
45. Yamasaki, F., et al., *Recurrence of meningiomas*. Cancer, 2000. **89**(5): p. 1102-10.
46. Cushing H, E.L., *Meningiomas : their classification, regional behavior, life history, and surgical end results*, ed. C.C. Thomas. 1938, Springfield, Illinois. p785.
47. D'Andrea, G., et al., *Thirty-seven cases of intracranial meningiomas in the ninth decade of life: our experience and review of the literature*. Neurosurgery, 2005. **56**(5): p. 956-61; discussion 956-61.
48. Dowd, C.F., V.V. Halbach, and R.T. Higashida, *Meningiomas: the role of preoperative angiography and embolization*. Neurosurg Focus, 2003. **15**(1): p. E10.
49. Pistolesi, S., et al., *The role of somatostatin in vasogenic meningioma associated brain edema*. Tumori, 2003. **89**(2): p. 136-40.
50. Alvernia, J.E. and M.P. Sindou, *Preoperative neuroimaging findings as a predictor of the surgical plane of cleavage: prospective study of 100 consecutive cases of intracranial meningioma*. J Neurosurg, 2004. **100**(3): p. 422-30.
51. Verheggen, R., et al., *Atypical and malignant meningiomas: evaluation of different radiological criteria based on CT and MRI*. Acta Neurochir Suppl, 1996. **65**: p. 66-9.
52. Filippi, C.G., et al., *Appearance of meningiomas on diffusion-weighted images: correlating diffusion constants with histopathologic findings*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(1): p. 65-72.
53. Shino, A., et al., *Noninvasive evaluation of the malignant potential of intracranial meningiomas performed using proton magnetic resonance spectroscopy*. J Neurosurg, 1999. **91**(6): p. 928-34.

54. Weber, D.C. *Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: a Phase-II and observation study*. 2006.
55. Engenhart-Cabillic, R., et al., *Clinicopathologic features of aggressive meningioma emphasizing the role of radiotherapy in treatment*. *Strahlenther Onkol*, 2006. **182**(11): p. 641-6.
56. Goldsmith, B.J., et al., *Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990*. *J Neurosurg*, 1994. **80**(2): p. 195-201.
57. Dziuk, T.W., et al., *Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy*. *J Neurooncol*, 1998. **37**(2): p. 177-88.
58. Milosevic, M.F., et al., *Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. **34**(4): p. 817-22.
59. Milker-Zabel, S., et al., *Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(3): p. 809-16.
60. Vernimmen, F.J., et al., *Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **49**(1): p. 99-105.
61. Weber, D.C., et al., *Spot-scanning proton radiation therapy for recurrent, residual or untreated intracranial meningiomas*. *Radiother Oncol*, 2004. **71**(3): p. 251-8.
62. Hakim, R., et al., *Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas*. *Neurosurgery*, 1998. **42**(3): p. 446-53; discussion 453-4.
63. Kondziolka, D., et al., *Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives*. *J Neurosurg*, 1999. **91**(1): p. 44-50.
64. Bauman, G.S. and E. Wong, *Re: new radiotherapy technologies for meningiomas: 3D conformal radiotherapy? Radiosurgery? Sterotactic radiotherapy? Intensity modulated radiotherapy? Proton beam radiotherapy? Spot scanning proton radiation therapy? Or nothing at all? [Radiother Oncol 2004;71(3):247-249]*. *Radiother Oncol*, 2004. **73**(2): p. 251-2.
65. Mason, W.P., et al., *Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma*. *J Neurosurg*, 2002. **97**(2): p. 341-6.



66. Newton, H.B., M.A. Slivka, and C. Stevens, *Hydroxyurea chemotherapy for unresectable or residual meningioma*. J Neurooncol, 2000. **49**(2): p. 165-70.
67. Newton, H.B., S.R. Scott, and C. Volpi, *Hydroxyurea chemotherapy for meningiomas: enlarged cohort with extended follow-up*. Br J Neurosurg, 2004. **18**(5): p. 495-9.
68. Chamberlain, M.C., D.D. Tsao-Wei, and S. Groshen, *Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma*. Neurology, 2004. **62**(7): p. 1210-2.
69. Smith, J.S., et al., *Association between absence of epidermal growth factor receptor immunoreactivity and poor prognosis in patients with atypical meningioma*. J Neurosurg, 2007. **106**(6): p. 1034-40.
70. Durand, A., *Méningiome : étude des récepteurs à la somatostatine, facteurs pronostiques et perspectives thérapeutiques 2005-2006*, Master de Recherche: Lyon.
71. Nagy A, S.A., *Targeted cytotoxic somatostatin analogs: a modern approach to the therapy of various cancer*. Drugs of the future, 2001. **26**(3): p. 261-270.
72. Simpson, D., *The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1957. **20**(1): p. 22-39.
73. Rohwer, H.B.a.G., *Techniques of Event History Modelling. New Approaches to Causal Analysis*. Lawrence Erlbaum Associates [1er ed. 1995], ed. n.e. Mahwah. 2001, New-Jersey.
74. Ko, K.W., et al., *Relationship between malignant subtypes of meningioma and clinical outcome*. J Clin Neurosci, 2007. **14**(8): p. 747-53.
75. Rougier, A., et al., *[Malignant gliomas. Management and therapeutical results (author's transl)]*. Sem Hop, 1981. **57**(5-6): p. 240-4.
76. Ferlay J, B.F., Pisani P, Parkin DM, *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC CancerBase No. 5, ed. I. Version 2.0. 2004, France,.
77. Kim, Y.J., et al., *Histopathologic indicators of recurrence in meningiomas: correlation with clinical and genetic parameters*. Virchows Arch, 2006. **449**(5): p. 529-38.
78. Loiseau, H., et al., *[Supra-tentorial low-grade astrocytomas in adults. Prognostic factors and therapeutic indications. Apropos of a series of 141 patients]*. Neurochirurgie, 1995. **41**(1): p. 38-50.

79. Perry, A., et al., *Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases*. J Neuropathol Exp Neurol, 2001. **60**(10): p. 994-1003.
80. Ho, D.M., et al., *Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas: a proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma*. Cancer, 2002. **94**(5): p. 1538-47.
81. Aguiar, P.H., et al., *Proliferation rate of intracranial meningiomas as defined by the monoclonal antibody MIB-1: correlation with peritumoural oedema and other clinico-radiological and histological characteristics*. Neurosurg Rev, 2003. **26**(3): p. 221-8.
82. Konstantinidou, A.E., et al., *Mitotin, a novel marker of cell proliferation and early recurrence in intracranial meningiomas*. Histol Histopathol, 2003. **18**(1): p. 67-74.
83. Roser, F., et al., *The Ki-67 proliferation antigen in meningiomas. Experience in 600 cases*. Acta Neurochir (Wien), 2004. **146**(1): p. 37-44; discussion 44.
84. Abramovich, C.M. and R.A. Prayson, *MIB-1 labeling indices in benign, aggressive, and malignant meningiomas: a study of 90 tumors*. Hum Pathol, 1998. **29**(12): p. 1420-7.
85. Kinjo, T., O. al-Mefty, and I. Kanaan, *Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas*. Neurosurgery, 1993. **33**(3): p. 394-9; discussion 399.
86. Gay, E., et al., *Intraoperative and postoperative gamma detection of somatostatin receptors in bone-invasive en plaque meningiomas*. Neurosurgery, 2005. **57**(1 Suppl): p. 107-13; discussion 107-13.
87. Ayerbe, J., et al., *Risk factors predicting recurrence in patients operated on for intracranial meningioma. A multivariate analysis*. Acta Neurochir (Wien), 1999. **141**(9): p. 921-32.
88. Bitzer, M., et al., *Angiogenesis and brain oedema in intracranial meningiomas: influence of vascular endothelial growth factor*. Acta Neurochir (Wien), 1998. **140**(4): p. 333-40.
89. Provias, J., et al., *Meningiomas: role of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in angiogenesis and peritumoral edema*. Neurosurgery, 1997. **40**(5): p. 1016-26.

90. Samoto, K., et al., *Expression of vascular endothelial growth factor and its possible relation with neovascularization in human brain tumors*. *Cancer Res*, 1995. **55**(5): p. 1189-93.
91. Dutour, A., et al., *Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors*. *Int J Cancer*, 1998. **76**(5): p. 620-7.
92. Christensen, D., H. Laursen, and L. Klinken, *Prediction of recurrence in meningiomas after surgical treatment. A quantitative approach*. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1983. **61**(2): p. 130-4.
93. Scheithauer, B.W., *Tumors of the meninges: proposed modifications of the World Health Organization classification*. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1990. **80**(4): p. 343-54.
94. Mattozo, C.A., et al., *Stereotactic radiation treatment for recurrent nonbenign meningiomas*. *J Neurosurg*, 2007. **106**(5): p. 846-54.

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	p 13
<b>Rappels bibliographiques</b> .....	p 15
A- Classifications anatomo-pathologiques.....	p 16
1/ Historique de la classification des méningiomes.....	p 16
2/ Classification OMS – 2000.....	p 20
a – Grade I de l’OMS.....	p 20
b – Grade II de l’OMS.....	p 23
c - Grade III de l’OMS.....	p 24
3/ Métastases.....	p 25
4/ Marqueurs biologiques d’agressivité.....	p 25
B- Tumorigenèse.....	p 27
1/ Etude des gènes impliqués dans la tumorigenèse.....	p 27
2/ Les théories de la progression tumorale.....	p 29
3/ Evolution histopathologique des récurrences tumorales.....	p 29
C- Epidémiologie.....	p 30
1/ Généralités.....	p 30
2/ Statistiques.....	p 30
3/ Survie.....	p 31
4/ Récurrences.....	p 32
D- Facteurs de risque.....	p 34
E- Caractères cliniques.....	p 36
1/ Localisations.....	p 36
2/ Signes cliniques.....	p 37
F- Imagerie des méningiomes.....	p 38
1/ Généralités.....	p 38
2/ Imagerie des méningiomes malins.....	p 40
G- Traitements.....	p 42
1/ Traitement chirurgical des méningiomes de grade II et III.....	p 42
2/ Traitement artériel endovasculaire.....	p 44
3/ Radiothérapie.....	p 45
a – radiothérapie fractionnée conventionnelle.....	p 45

b – radiothérapie conformationnelle.....	p 47
c- radiochirurgie.....	p 48
d- curiethérapie.....	p 49
4/ Chimiothérapie.....	p 50
<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>p 54</b>
A- Données cliniques.....	p 55
1/ Etude.....	p 55
2/ Données cliniques.....	p 56
a – Données épidémiologiques.....	p 56
b – Données cliniques.....	p 56
c – Imagerie.....	p 57
d – Chirurgie.....	p 58
e – Traitements complémentaires.....	p 59
f – Suivi.....	p 59
3/ Données anatomopathologiques.....	p 59
B- Analyse statistique.....	p 60
<b>Résultats.....</b>	<b>p 62</b>
A- Analyse descriptive.....	p 63
1/ Epidémiologie.....	p 63
2/ Clinique.....	p 64
3/ Histopathologie.....	p 65
4/ Localisation, imagerie et œdème.....	p 68
5/ Chirurgie.....	p 69
6/ Récidives tumorales.....	p 72
7/ Radiothérapie.....	p 75
8/ Chimiothérapie.....	p 77
9/ Suivi et devenir.....	p 78
10/ Etude spécifique des méningiomes progressant.....	p 80
B- Analyse univariée des facteurs pronostiques.....	p 82
1/ Survie globale et sans récurrence.....	p 82
2/ Survie en fonction de l'âge.....	p 83
3/ Survie en fonction de la localisation.....	p 84
4/ Survie en fonction de l'œdème cérébral.....	p 85
5/ Survie en fonction du Ki67.....	p 87

6/ Survie en fonction de la chirurgie.....	p 88
7/ Survie en fonction de la radiothérapie.....	p 91
8/ Survie en fonction de la chimiothérapie.....	p 93
C- Analyse multivariée.....	p 97
<b>Discussion</b> .....	p 98
1/ Généralités.....	p 99
2/ Epidémiologie et clinique.....	p 100
3/ Pronostic et âge.....	p 101
4/ Pronostic et histopathologie.....	p 101
5/ Pronostic, localisation et œdème.....	p 105
6/ Pronostic et exérèse chirurgicale.....	p 108
7/ Pronostic et radiothérapie.....	p 111
8/ Pronostic et chimiothérapie.....	p 115
<b>Conclusion</b> .....	p 117
<b>Bibliographie</b> .....	p123
<b>Table des matières</b> .....	p132
<b>Abréviations</b> .....	p135

## Liste des abréviations

**ADC** : Coefficient de diffusion apparente (en imagerie de diffusion)

**ARNm** : Acide Ribonucléique messenger

**EORTC** : Organisation européenne pour la recherche et les traitements des cancers

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**Ki67** : index de prolifération cellulaire

**LCR** : liquide céphalo rachidien

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**RT** : radiothérapie cérébrale

**T1** : séquence en pondération T1 en IRM

**T2** : séquence en pondération T2 en IRM

**VEGF** : vascular endothelial growth factor

## Serment d'Hippocrate

---

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

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

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

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

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