

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BLIDA
SAAD DAHLAB
FACULTE DE MEDECINE DE BLIDA
DEPARTEMENT DE MEDECINE



THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES DES MÉNINGIOMES

Soutenu par le Docteur : Yousfi Yamina
Maître Assistante En Anatomie Pathologique

Directeur de Thèse : Professeur Ayed Belarbi

Membres du Jury

Président : Professeur Kheiredine Bouyoucef

Rapporteur : Professeur Ayed Belarbi

Examineurs : Professeur Souhil Tliba
Professeur Ghania Benkhedda
Professeur Sonia Ait younes

Année : 2018

Sommaire

I. Introduction	1
1-1 Problématique.....	3
1-2 Les objectifs :.....	5
II. Données de la littérature.....	6
2-1 Epidémiologie et facteurs de risque	7
2-1-1 Épidémiologie descriptive	7
2-1-2 Les facteurs de risque intrinsèques.....	10
2-1-2-1 L'âge et le sexe.....	10
2-1-2-2 Le groupe ethnique.....	10
2-1-2-3 Les facteurs génétiques	10
2-1-2-4 L'association avec un cancer du sein	10
2-1-3 Les facteurs extrinsèques :	11
2-1-3-1 Les méningiomes radio induits	11
2-1-3-1-1 Faibles doses d'irradiation, inférieures à 10 Gy:	11
2-1-3-1-2 Fortes doses d'irradiation, supérieures à 20 Gy.....	11
2-1-3-2 Les hormones et récepteurs hormonaux :.....	11
2-1-3-3 Les champs électromagnétiques	12
2-1-3-4 Les traumatismes crâniens :	12
2-1-3-5 L'allergie, les maladies auto-immunes, la prédisposition personnelle :	12
2-2 Clinique.....	13
2-2-1 Épilepsie :	13
2-2-1-1 Épidémiologie :	14
2-2-1-2 Pathogenèse :	14
2-2-2 L'œdème péri-tumoral	14
2-2-3 Symptomatologie en fonction de la topographie	16
2-2-3-1 Les méningiomes de la convexité 25% à 30%	17
2-2-3-1-1 En région frontale	17
2-2-3-1-2 En région temporale :.....	17
2-2-3-1-3 En région occipitale :	18
2-2-3-1-4 En région juxta-rolandique :.....	18
2-2-3-2 Les méningiomes para sagittaux et de la faux 10% 20%	18
2-2-3-2-1 Les méningiomes de la faux	18
2-2-3-2-2 Les méningiomes parasagittaux.....	18
2-2-3-3 Les méningiomes supra tentoriels de la base : 20%	19
2-2-3-3-1 Les méningiomes de l'étage antérieur :.....	19
2-2-3-3-1 Les méningiomes de la petite aile du sphénoïde :	20
2-2-3-4 Les méningiomes " en plaque " :	21
2-2-3-4-1 Les méningiomes en plaque de la petite aile du sphénoïde	21
2-2-3-4-2 Les méningiomes en plaque de la grande aile du sphénoïde	22
2-2-3-5 Les méningiomes de la tente du cervelet :	22
2-2-3-5-1 Les méningiomes des plis pétro-clinoïdiens :.....	23
2-2-3-5-2 Les méningiomes du bord libre de la tente :.....	23
2-2-3-5-3 Les méningiomes du sinus droit et du confluent postérieur des sinus :	24
2-2-3-5-4 Les méningiomes de l'arête supérieure du rocher :	24
2-2-3-5-5 Les méningiomes de la tente du cervelet proprement dits :	24
2-2-3-6 Les méningiomes falco-tentoriels et de la région pinéale :	25
2-2-3-7 Les méningiomes de la fosse cérébrale postérieure :	25
2-2-3-7-1 Les méningiomes de la convexité cérébelleuse :	25
2-2-3-7-2 Les méningiomes de la face postérieure du rocher :	26
2-2-3-8 Les méningiomes pétro-clivaux :	26
2-2-3-9 Les méningiomes du foramen magnum	27
2-2-3-10 Les méningiomes du foramen jugulaire	27
2-2-3-11 Les méningiomes spinaux.....	27

2-2-3-12 Les méningiomes sans attache durale.....	28
2-2-3-12-1 Les méningiomes intra-ventriculaires :.....	28
2-2-3-12-2 Les méningiomes du nerf optique :.....	28
2-2-3-12-3 Les méningiomes intra-osseux :.....	29
2-2-3-12-4 Les méningiomes ectopiques :.....	29
2-2-4 Les formes cliniques	29
2-2-4-1 Méningiomes pédiatriques :.....	29
2-2-4-2 Les méningiomes du sujet âgé :.....	30
2-2-4-3 Méningiome et grossesse	31
2-2-4-4 Les méningiomes multi-récidivants	31
2-2-4-5 Les méningiomes multiples versus multicentrique	32
2-3 Radiologie	32
2-3-1 La TomoDensitoMétrie (TDM).....	33
2-3-1-1 La TDM sans injection de produit de contraste	33
2-3-1-2 La TDM avec injection de produit de contraste.....	34
2-3-1-2-1 Calcifications	34
2-3-1-2-2 Hyperostose	34
2-3-1-2-3 Endostose.....	34
2-3-1-2-4 Lyse osseuse	34
2-3-1-3 La concordance TDM-histologie.....	35
2-3-2 L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	35
2-3-2-1 L'IRM conventionnelle	35
2-3-2-2 L'angio-IRM	37
2-3-2-3 L'IRM Spectroscopique (H-MRS ou IRMs)	37
2-3-2-4 L'IRM fonctionnelle.....	37
2-3-2-4-1 L'IRM de perfusion.....	37
2-3-2-4-2 L'IRM de diffusion.....	38
2-3-2-5 La concordance IRM-Histologie.....	39
2-3-3 Le PET scan	41
2-3-4 La scintigraphie nucléaire	41
2-3-5 L'angiographie cérébrale.....	41
2-4 Anatomopathologie.....	43
2-4-1 Concepts et classification	43
2-4-2 La macroscopie.....	44
2-4-3 La microscopie.....	45
2-4-3-1 Les variantes histologiques reconnues par l'OMS	45
2-4-3-1-1 Le méningiome méningothélial.....	45
2-4-3-1-2 Le méningiome fibroblastique	45
2-4-3-1-3 Le méningiome transitionnel	46
2-4-3-1-4 Le méningiome psammomateux.....	46
2-4-3-1-5 Le méningiome angiomateux.....	46
2-4-3-1-6 Le méningiome micro-kystique.....	46
2-4-3-1-7 Le méningiome sécrétoire.....	47
2-4-3-1-8 Le méningiome lympho-plasmocytaire.....	47
2-4-3-1-9 Le méningiome métaplasique.....	48
2-4-3-1-10 Le méningiome à cellules claires.....	48
2-4-3-1-11 Le méningiome chordoïde	49
2-4-3-1-12 Le méningiome papillaire.....	49
2-4-3-1-13 Le méningiome rhabdoïde :.....	50
2-4-3-2 Les entités non reconnues comme variante par l'OMS.....	51
2-4-3-2-1 Le méningiome d'aspect oncocytaire	51
2-4-3-2-2 Le méningiome « sclérosant » ou « sclérosant spiralé ».....	51
2-4-3-2-3 Le méningiome mucineux :.....	51
2-4-3-3 L'infiltrat inflammatoire.....	51
2-4-3-4 L'hyperplasie méningothéliale	52
2-4-3-5 La méningio-angiomatose	52
2-4-4 Le système de grading des méningiomes.....	52
2-4-4-1 Le méningiome de grade I.....	52

2-4-4-2 Le méningiome atypique (grade II).....	53
2-4-4-3 Le méningiome anaplasique (grade III)	54
2-4-5 L'immunohistochimie (IHC).....	55
2-4-6 Cytogénétique	55
2-4-7 Données ultra structurales	56
2-5 <i>Pronostic et facteurs prédictifs</i>	56
2-5-1 Les facteurs sociodémographiques	56
2-5-1-1 L'âge.....	56
2-5-1-2 Le sexe :	56
2-5-2 Les facteurs cliniques.....	57
2-5-2-1 La topographie :.....	57
2-5-2-2 L'infiltration de l'os, des parties molles, de la dure-mère et des structures vasculo-nerveuses :.....	57
2-5-2-3 Le statut hormonal :	57
2-5-3 Les facteurs radiologiques.....	57
2-5-4 La qualité de l'exérèse chirurgicale	57
2-5-5 Les facteurs histo-pronostiques	58
2-5-5-1 Le grading histologique.....	58
2-5-5-1-1 L'index mitotique	58
2-5-5-1-2 Les macronucléoles	59
2-5-5-1-3 La nécrose tumorale spontanée.....	59
2-5-5-1-4 La perte de l'architecture, l'aspect lymphocytoïde et l'hypercellularité	60
2-5-5-1-5 L'invasion microscopique cérébrale.....	60
2-5-5-1-6 La variante histologique :	61
2-5-5-2 Les facteurs immunohisto-chimiques	61
2-5-5-2-1 La Phospho-histone 3 (PHH3).....	61
2-5-5-2-2 Le marqueur de prolifération Ki-67.....	62
2-5-5-2-3 Le marqueur de prolifération MCM6	63
2-5-5-3 Les facteurs moléculaires	63
2-5-5-3-1 La Neurofibromatose de type 2(NF2)	63
2-5-5-3-2 Les altérations chromosomiques	63
2-6 <i>Le paysage génétique et épigénétique</i>	64
2-6-1 Les altérations génétiques germinales.....	64
2-6-1-1 Neurofibromatose de type 2	64
2-6-1-2 Autres syndromes héréditaires.....	65
2-6-2 Les altérations génétiques somatiques.....	66
2-6-2-1 Les altérations chromosomiques.....	66
2-6-2-1-1 La monosomie du chromosome 22.....	66
2-6-2-1-2 La perte des chromosomes 1p et 14q.....	67
2-6-2-1-3 Les aberrations du chromosome 9p	67
2-6-2-1-4 La perte du chromosome 10	67
2-6-2-1-5 Les mutations du chromosome 22.....	67
2-6-2-2 Les altérations révélées par le séquençage de nouvelle génération	68
2-6-2-2-1 Les mutations du gène TRAF7	68
2-6-2-2-2 Les mutations du gène AKT1	68
2-6-2-2-3 Les mutations du gène SMO.....	68
2-6-2-2-4 Les mutations du gène KLF4.....	69
2-6-2-2-5 Les mutations du gène (PI3K).....	69
2-6-2-2-6 Les mutations du gène POLR2A	69
2-6-3 Les anomalies épigénétiques	70
2-6-3-1 La méthylation aberrante d'ADN.....	70
2-6-3-1-1 L'hyper-méthylation de l'inhibiteur tissulaire de la métallo-protéase 3 (TIMP3).....	70
2-6-3-1-2 L'hyper-méthylation de HOXA7, de HOXA9 et de HOXA10.....	70
2-6-3-2 Les mutations liées aux modifications des histones	70
2-6-3-3 Le rôle des microARN dans les méningiomes	70
2-6-3-4 Le système de grading basés sur la méthylation de l'ADN.....	71
2-6-4 Association génotype-phénotype	72
2-6-5 Les signatures génétiques spécifiques de la localisation	74
2-6-6 Base génétique des méningiomes de haut grade	74

2-6-6-1 Les altérations chromosomiques.....	75
2-6-6-2 L'activation des télomérasés	75
2-6-6-3 Les altérations épigénétiques	75
2-6-7 Les voies de signalisationmoléculaire	75
2-6-7-1 Les récepteurs de facteurs de croissance	75
2-6-7-2 La voie de signalisation PI3K – AKT – S6K1	75
2-6-7-3 La voie de signalisation mTOR	76
2-6-7-4 La voie de signalisation Hedgehog (Hh).....	76
2-6-7-5 Autres voies	76
2-7 Traitement	77
2-7-1 L'approche « wait and see ».....	77
2-7-2 La chirurgie	77
2-7-2-1 Les principes généraux.....	77
2-7-2-2 Les techniques chirurgicales	78
2-7-2-2-1 La chirurgie guidée	78
2-7-2-2-2 La neuro-endoscopie.....	78
2-7-2-3 Les indications	79
2-7-3 La radiothérapie.....	79
2-7-3-1 Les différentes techniques de radiothérapie.....	79
2-7-3-1-1 La radiothérapie classique	79
2-7-3-1-2 La radio-chirurgie	80
2-7-3-2 Choix de la technique d'irradiation.....	81
2-7-3-2 -1 La radiothérapie en première ligne de traitement.....	81
2-7-3-2 -2 La radiothérapie en traitement adjuvant	82
2-7-3-3 Les complications.....	83
2-7-4 Traitement artériel endo-vasculaire	83
2-7-5 Le traitement médical.....	83
2-7-5-1 La chimiothérapie	84
2-7-5-1-1 La chimiothérapie classique	84
2-7-5-1-2 Les thérapeutiques ciblées	84
2-7-5-1-3 Les nouvelles voies thérapeutiques.....	85
2-8 Evolution-pronostic	86
2-8-1 Evolution immédiate	86
2-8-1-2 La morbidité.....	86
2-8-1-3 La mortalité.....	86
2-8-2 Évolution à longterme.....	86
2-8-2-1 La croissance tumorale	86
2-8-2-2 La récurrence.....	87
2-8-2-2-1 La récurrence et localisation tumorale	87
2-8-2-2-2 La récurrence et radiologie	87
2-8-2-2-3 La récurrence et grading histopathologique	87
2-8-2-2-4 La récurrence et potentiel biologique.....	87
2-8-2-3 La métastase	88
III. Matériel et Méthodes	89
3-1 Les critères d'inclusion :	90
3-2 Les critères d'exclusion :	90
3-3 Matériel.....	90
3-3-1 Source et recueil de données.....	90
3-3-2 Définitions des variables et catégories.....	90
3-3-2-1 Les données épidémiologiques :	90
3-3-2-2 Les données cliniques	91
3-3-2-3 Les données radiologiques :	91
3-3-2-4 La chirurgie	91
3-3-2-5 Données anatomo-pathologiques	91
3-3-2-5-1 Une étude macroscopique des pièces de résection.....	92
3-3-2-5-2 Une étude histopathologique	92

3-3-2-5-3 Une 'étude immunohistochimique (IHC)	93
3-4 L'analyse statistique.....	95
IV. Résultats	96
4-1 Résultats globaux.....	111
4-1-1 Sociodémographiques:	111
4-1-1-1 Le recrutement en fonction du centre préleveur :	111
4-1-1-2 La répartition des cas en fonction des années	112
4-1-1-3 Répartition en fonction de l'âge :	113
4-1-1-3-1 Données globales	113
4-1-1-3-2 Répartition par classe d'âge	113
4-1-1-3-3 Répartition en fonction de l'âge chez les femmes.....	114
4-1-1-3-4 Répartition en fonction de l'âge chez les hommes.....	115
4-1-1-4 Répartition en fonction du sexe	116
4-1-1-4-1 Corrélation de l'âge en fonction du sexe	116
4-1-2 Clinique.....	117
4-1-2-1 Répartition en fonction des antécédents :	117
4-1-2-1-1 Pathologie tumorale associée	117
4-1-2-1-2 NF2	117
4-1-2-1-3 Traitement hormonal.....	117
4-1-2-2 Répartition des cas en fonction de la date d'apparition des symptômes.....	117
4-1-2-3 Répartition en fonction des symptômes révélateurs	118
4-1-3 Radiologie.....	120
4-1-3-1 Répartition en fonction de la taille tumorale	120
4-1-3-2 Répartition en fonction de la localisation anatomique	121
4-1-3-2-1 Répartition au niveau de l'étage antérieure	123
4-1-3-2-2 Répartition au niveau de la fosse postérieure	124
4-1-3-2-3 Répartition au niveau de la convexité.....	126
4-1-3-2-4 Répartition au niveau spinal.....	126
4-1-3-2-5 Répartition des localisations anatomiques rares	128
4-1-3-2-6 Corrélation de la localisation anatomique-âge	129
4-1-3-2-7 Corrélation de la localisation en fonction du sexe	130
4-1-3-2-8 Corrélation de la localisation en fonction de la taille.....	131
4-1-3-3 Répartition en fonction de L'hydrocéphalie.....	132
4-1-3-4 Répartition en fonction de la prise de contraste.....	132
4-1-3-5 Répartition en fonction de l'œdème péri lésionnel	133
4-1-3-6 Répartition en fonction de l'infiltration du parenchyme.....	135
4-1-3-7 Répartition en fonction de L'hyperostose.....	136
4-1-3-8 Répartition en fonction de la présence de calcifications.....	137
4-1-3-9 Répartition en fonction de la localisation multiple.....	138
4-1-3-10 Répartition en fonction de l'envahissement des structures vasculaires.....	139
4-1-3-11 Répartition en fonction des signes radiologiques rares.....	141
4-1-3-12 Répartition en fonction du coefficient de diffusion apparent (ADC)	142
4-1-4 La chirurgie	143
4-1-4-1 Répartition en fonction de la qualité d'exérèse	143
4-1-4-1-1 Corrélation score de Simpson localisation anatomique.....	143
4-1-4-1-2 Corrélation score de Simpson grade tumoral	144
4-1-4-1-3 Corrélation score de Simpson type histologique	144
4-1-5 Anatomopathologie	145
4-1-5-1 Répartition en fonction de la nature du prélèvement.....	145
4-1-5-2 Caractéristiques de la taille des résections fragmentées	152
4-1-5-3 Caractéristiques de la taille des résections nodulaires.....	153
4-1-5-4 Répartition en fonction de la présence macroscopique de dure mère	153
4-1-5-5 Répartition en fonction de la présence macroscopique de l'os.....	154
4-1-5-6 Répartition globale selon le type histologique	154
4-1-5-7 Répartition en fonction du grade histologique.....	166
4-1-5-8 La répartition en fonction de l'index mitotique.....	172
4-1-5-9 La répartition en fonction des classes des mitoses.....	173

4-1-5-10 Répartition de l'index mitotique en fonction des classes grade	174
4-1-5-11 Répartition en fonction de la cellularité	174
4-1-5-12 Répartition en fonction de l'aspect lymphocytoïde	175
4-1-5-13 La répartition en fonction de la présence d'un macronucléole.....	175
4-1-5-14 La répartition en fonction de la présence de nécrose	176
4-1-5-15 La répartition en fonction de la présence de nécrose	177
4-1-5-16 Répartition en fonction de la présence microscopique de parenchyme cérébral.....	180
4-1-5-17 Répartition en fonction de l'invasion du parenchyme cérébral	180
4-1-5-18 La répartition en fonction de la présence microscopique de la dure mère	182
4-1-5-19 Répartition en fonction de l'extension tumorale dure-mérienne	182
4-1-5-20 Répartition en fonction de l'extension osseuse	184
4-1-6 Marqueurs immunohistochimiques de prolifération	185
4-1-6-1 L'étude de la Phospho-histone H3(PHH3)	185
4-1-6-1-1 Répartition en fonction de la valeur de la Phospho-histone H3(PHH3)	185
4-1-6-1-2 Corrélation de la PHH3 en fonction du grade	186
4-1-6-1-3 Quel est le seuil discriminant ?	187
4-1-6-2 L'étude du Ki67	188
4-1-6-2-1 Répartition en fonction des valeurs du Ki67	188
4-1-6-2-2 Corrélation du ki67 en fonction du grade	188
4-1-6-2-3 Quel est le seuil discriminant ?	189
4-1-6-3 L'étude de la protéine MCM6	190
4-1-6-3-1 Répartition en fonction des valeurs de MCM6	190
4-1-6-3-2 Corrélation MCM6 et grade	190
4-1-6-3-3 Quel est le seuil discriminant ?	191
4-1-6-4 Corrélations et Accord entre index mitotique-PHH3-ki67-MCM6	192
4-1-6-4-1 Accord entre KI67-MCM6.....	194
4-1-6-4-2 Accord entre KI67-PHH3	194
4-1-6-4-3 Accord entre MCM6-PHH3.....	194
4-1-6-5 Autres marqueurs immunohistochimiques	196
4-1-7 Suivre et devenir	199
4-1-7-1 Répartition en fonction de la durée desuivi	199
4-1-7-2 La mortalité	200
4-1-7-3 Les récidives tumorales.....	200
4-1-7-3-1 Facteurs pronostiques de la récurrence	201
4-1-7-3-2 Survie sans récurrence en fonction du type de résection.....	202
4-1-7-3-3 Survie sans récurrence en fonction de l'invasion cérébrale.....	203
4-1-7-3-4 Survie sans récurrence en fonction du sexe ajusté au type de résection	203
4-1-7-3-5 Survie sans récurrence en fonction de la localisation tumorale ajustée au type de résection	203
4-1-7-3-6 Survie sans récurrence en fonction du grade ajusté au type de résection	204
4-1-7-3-7 Survie sans récurrence en fonction des mitoses ajustées au type de résection.....	205
4-1-7-3-8 Survie sans récurrence en fonction de la cellularité ajustée au type de résection	205
4-1-7-3-9 Survie sans récurrence en fonction de la perte de l'architecture (sheeting) ajustée au type de résection.....	206
4-1-7-3-10 Survie sans récurrence en fonction de la présence d'un macronucléole ajusté au type de résection.....	206
4-1-7-3-11 Survie sans récurrence en fonction de la présence d'un aspect lymphocytoïde ajusté au type de résection.....	207
4-1-7-3-12 Survie sans récurrence en fonction de la présence de nécrose ajustée au type de résection	207
4-1-7-3-13 Survie sans récurrence en fonction de l'index mitotique /PHH3 ajusté au type de résection ...	208
4-1-7-3-14 Survie sans récurrence en fonction du taux du Ki67 ajusté au type de résection	208
4-1-7-3-15 Survie sans récurrence en fonction du taux de MCM6 ajusté au type de résection	209
V. Discussion.....	210
4-1 Résultats globaux	211
4-2 L'étude des Marqueurs de Prolifération	229
4-3 L'étude des Facteurs Pronostiques.....	232
4-4 Conclusion	237

4-5 <i>Les perspectives</i>	239
VI. Annexe	240
<i>Annexe 01</i>	241
<i>Annexe 02</i>	243
<i>Annexe 03</i>	245
<i>Annexe 04</i>	246
<i>Annexe 05</i>	247
<i>Annexe 06</i>	248
<i>Annexe 07</i>	249
<i>Annexe 08</i>	250
VII. Bibliographie	258

Liste des abréviations :

ADC :	Coefficient de diffusion apparente
AKT1 :	Proto-oncogène v-Akt murin classique thymome viral oncogène 1
ARNm :	Acide Ribonucléique messenger
CBTRUS :	Central Brain Tumor Registry in the United States
CFG :	Champs au fort grandissement
EORTC :	Organisation européenne pour la recherche et les traitements des cancers
HE :	Hématéine-éosine.
HIC :	Hypertension intracrânienne
IHC :	Immunohistochimie.
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
Ki67 :	Index de prolifération cellulaire
KLF4 :	Facteur de transcription de pluripotence, Kruppel-like factor 4
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
MCM6 :	Maintenance des mini-chromosomes 6
m-TOR :	mechanistic target of rapamycin
NAA :	N-acetyl-aspartate
NF2 :	Neurofibromatose de type 2
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PETscan :	Tomodensitométrie par émission de positons
PHH3 :	Phospho-histone H3
PI3K :	Phosphoinositide-3-kinase (PI3K)
POLR2A :	La polymerase (ARN) II (ADN dérigé) polypeptide A
ROC :	receiver operating characteristic
SMARCB1 :	SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1
SMARCE1 :	SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily E member 1
SMO :	Membre Smoothened de la voie de signalisation Hedgehog
SNC :	Système nerveux central
T1 :	Séquence en pondération T1 en IRM
T2 :	Séquence en pondération T2 en IRM
TDM :	Tomodensitométrie
TRAF7 :	La proapoptotic E3 ubiquitin ligase associé au récepteur TNF
VEGF :	Vascular endothelial growth factor
VPP :	Valeur prédictive positive.

Liste des tableaux

Tableau 1 : signes IRM des méningiomes	40
Tableau 2 : les mutations génétique germinales	66
Tableau 3 : Mutations génétiques spécifiques du phénotype	73
Tableau 4 : Anticorps utilisés et siège de marquage.....	94
Tableau 5 : Recrutement en fonction du centre	111
Tableau 6 : Répartition des cas en fonction des années.....	112
Tableau 7 : Répartition par classe d'âge	113
Tableau 8: Répartition en fonction de l'âge chez les femmes	114
Tableau 9: Répartition en fonction de l'âge chez les hommes	115
Tableau 10 : Répartition en fonction du sexe	116
Tableau 11 : Corrélation de l'âge en fonction du sexe.....	116
Tableau 12 : Répartition des cas en fonction de la date d'apparition des symptômes	117
Tableau 13: Répartition en fonction des symptômes révélateurs.....	118
Tableau 14 : Répartition en fonction de la taille tumorale	120
Tableau 15: Répartition en fonction de la localisation anatomique.....	121
Tableau 16: Répartition au niveau de la fosse antérieure	123
Tableau 17: Répartition au niveau de la fosse postérieure	124
Tableau 18: Répartition au niveau de la convexité	126
Tableau 19: Répartition au niveau médullaire	126
Tableau 20: Corrélation siège médullaire sexe	127
Tableau 21: Répartition des localisations anatomiques rares	128
Tableau 22: Corrélation de la Localisation anatomique et l'âge.....	129
Tableau 23: Corrélation de la localisation en fonction du sexe	130
Tableau 24: Corrélation de la Localisation en fonction de la taille	131
Tableau 25: Répartition en fonction de L'hydrocéphalie.....	132
Tableau 26: Répartition en fonction de la Prise de contraste.....	132
Tableau 27: Répartition en fonction de l'œdème péri lésionnel	133
Tableau 28: Corrélation entre œdème péri-lésionnelle et localisation	134
Tableau 29: Corrélation œdème perilesionnel et type histologique	135
Tableau 30: Répartition en fonction de l'Infiltration du parenchyme	135
Tableau 31: Répartition en fonction de L'hyperostose.....	136
Tableau 32: Corrélation hyperostose localisation anatomique	136
Tableau 33: Répartition en fonction de la présence de calcifications	137
Tableau 34: Corrélation calcifications localisation anatomique	137
Tableau 35: Répartition en fonction de la localisation multiple	138
Tableau 36: Corrélation localisation multiple et variante histologique.....	138
Tableau 37: Corrélation localisation multiples et localisation anatomique.....	139
Tableau 38: Répartition en fonction de l'envahissement des structures vasculaires.....	139
Tableau 39: Corrélation envahissement localisation	140
Tableau 40: Corrélation envahissement vasculaire grade	140
Tableau 41: Répartition en fonction des signes radiologiques rares	141
Tableau 42: Corrélation lyse osseuse siège anatomique	141
Tableau 43: Corrélation lyse osseuse hyperostose	141
Tableau 44: Corrélation lyse osseuse grade	142
Tableau 45: Répartition en fonction du coefficient de diffusion apparent (ADC)	142
Tableau 46: Corrélation ADC grade.....	142
Tableau 47: Répartition en fonction de la qualité d'exérèse.....	143
Tableau 48: Corrélation score de Simpson localisation anatomique.....	143
Tableau 49: Corrélation score de Simpson grade tumoral	144
Tableau 50: Corrélation score de Simpson type histologique	144
Tableau 51: Répartition en fonction de la nature du prélèvement	145

Tableau 52: Corrélation nature des prélèvements (résection nodulaire) et localisation anatomique .	151
Tableau 53: Corrélation nature des prélèvements (os) et localisation.....	151
Tableau 54: caractéristiques taille des résections fragmentés.....	152
Tableau 55 : caractéristiques taille tumorale des résections nodulaires.....	153
Tableau 56 : Répartition en fonction de la présence macroscopique de dure mère	153
Tableau 57 : Répartition en fonction de la présence macroscopique de l'os.....	154
Tableau 58 : Répartition globale selon le type histologique.....	154
Tableau 59 : Corrélation entre les variantes histologiques et l'âge.....	162
Tableau 60 : Corrélation variante histologique et sexe	164
Tableau 61: Corrélation entre le type histologique et la localisation anatomique	165
Tableau 62 : Répartition en fonction du grade histologique	166
Tableau 63 : Corrélation grades des méningiomes- années.....	167
Tableau 64 : Corrélation entre le grade histologique et l'âge	167
Tableau 65 : Corrélation entre le grade histologique et le sexe	168
Tableau 66 : Corrélation entre le grade, sexe et l'âge	169
Tableau 67 : Corrélation entre le grade histologique et la localisation	170
Tableau 68 : La répartition en fonction de l'index mitotique	172
Tableau 69 : La répartition en fonction des classes des mitoses.....	173
Tableau 70 : Répartition de l'index mitotique en fonction des classes grade	174
Tableau 71 : Répartition en fonction de la cellularité.....	174
Tableau 72: Répartition en fonction de l'aspect lymphocytoïde	175
Tableau 73 : : La répartition en fonction de la présence d'un macronucléole	175
Tableau 74 : La répartition en fonction perte de l'organisation architecturale	176
Tableau 75 : La répartition en fonction de la présence de nécrose.....	177
Tableau 76 : : Corrélation des signes histologiques mineurs en fonction du grade	179
Tableau 77 : : Répartition en fonction de la présence microscopique de parenchyme cérébral	180
Tableau 78 : Répartition en fonction de l'invasion du parenchyme cérébral.....	180
Tableau 79 : La répartition en fonction de la présence microscopique de la dure mère	182
Tableau 80 : Répartition en fonction de l'extension tumorale dure-mérienne.....	182
Tableau 81 : Corrélation Extension dure mère - Grade	184
Tableau 82 : Répartition en fonction de l'extension osseuse	184
Tableau 83 : Corrélation entre l'extension osseuse et le grade.....	184
Tableau 84 : Répartition en fonction de la valeur de Phospho-histone H3(PHH3).....	185
Tableau 85 : Corrélation de la PHH3 en fonction du grade	186
Tableau 86 : caractéristiques duKi67	188
Tableau 87 : Corrélation du ki67 en fonction du grade	188
Tableau 88 : Caractéristiques du MCM6.....	190
Tableau 89 : Corrélation MCM6 et grade.....	190
Tableau 90 : Corrélations index mitotique-PHH3-ki67-MCM6	192
Tableau 91: les autres marqueurs immunohistochimiques.....	196
Tableau 92 : Répartition en fonction de la durée de suivi	199
Tableau 93: Délai de la récurrence	200

Listes des illustrations et des figures

Figure 1 : Distribution histologique des tumeurs du système nerveux central	9
Figure 2 : Distribution des méningiomes par tranche d'âge (Ostrom et al. CBTRUS statistical report 2018). ...	9
Figure 3 : Localisation des méningiomes (Health Sciences Center)	16
Figure 4 : marquage des différentes phases du cycle cellulaire par PHH3.	62
Figure 5 : Bases moléculaires de la tumorigénèse méningiomateuse (Clark et all 2013)	69
Figure 6 : Classification des anomalies épigénétiques des méningiomes (Sahm et all 2017)	71
Figure 7 : Mutations génétiques spécifiques de localisation (Preusser et all 2017).	74
Figure 8 : Les voies de signalisations impliquées dans les méningiomes et leurs cibles thérapeutiques ((Preusser et all 2017)).	76
Figure 9 : Recrutement en fonction du centre.....	111
Figure 10 : Répartition des cas en fonction des années	112
Figure 11 : Répartition en fonction de l'âge ; données globales.....	113
Figure 12 : Répartition en fonction de l'âge chez les femmes	114
Figure 13: Répartition en fonction de l'âge chez les hommes	115
Figure 14: Répartition en fonction du sexe	116
Figure 15: Répartition des cas en fonction de la date d'apparition des symptômes.....	118
Figure 16 : Répartition en fonction des symptômes révélateurs.....	119
Figure 17: Répartition en fonction de la taille tumorale.....	121
Figure 18: Répartition en fonction de la localisation anatomique.....	122
Figure 19: IRM coupes axiale et coronale : méningiome parasagittal droit (flèche)	122
Figure 20: IRM coupe axiale : volumineux méningiome de la convexité pariétale droite.....	123
Figure 21: IRM coupes coronale et sagittale : méningiome olfactif	124
Figure 22: Répartition au niveau de la fosse postérieure	124
Figure 23: IRM coupe axiale: méningiome de la tente du cervelet	125
Figure 24: IRM coupe axiale : méningiome de siège pétroclival.....	125
Figure 25: Répartition au niveau de la convexité.....	126
Figure 26: Répartition au niveau médullaire.....	127
Figure 27: Corrélation siège médullaire sexe	128
Figure 28: Corrélation de la localisation en fonction du sexe	130
Figure 29: Corrélation de la Localisation en fonction de la taille.....	131
Figure 30 : Répartition en fonction de la Prise de contraste	132
Figure 31: Répartition en fonction de l'œdème péri lésionnel.....	133
Figure 32: Corrélation entre œdème péri-lésionnel et localisation.....	134
Figure 33: Pièce de résection fragmentée	145
Figure 34: Pièce de résection nodulaire en monobloc avec la dure-mère	146
Figure 35: Tranche de section d'une pièce de résection nodulaire qui montre le point d'attache durale ...	146
Figure 36: Résection tumorale accompagnée de la dure-mère.....	147
Figure 37: Résection nodulaire dépourvue de dure- mère.....	147
Figure 38: Résection nodulaire, remaniements kystiques	148
Figure 39: Méningiome microkystique réalisant macroscopiquement la tumeur humide de Masson.....	148
Figure 40: Pièce de résection osseuse	149
Figure 41: Pièce de résection osseuse après décalcification	149
Figure 42: Pièce de résection nodulaire d'un méningiome médullaire.	150
Figure 43: Pièce de résection dure mérienne	150
Figure 44: Répartition en fonction de la taille tumorale de résections fragmentées.....	152
Figure 45 : Caractéristiques taille des résections nodulaires.....	153
Figure 46 : HEX100 : Méningiome méningothéliomateux, lobules de cellules d'aspect épithéloïde à disposition syncytiale.....	155
Figure 47 : HEX100 : Méningiome fibroblastique, cellules tumorales fusiformes à disposition fasciculaire.	155
Figure 48 : HEX200 : Méningiome transitionnel, nombreux enroulements cellulaires.	

Limites cytoplasmiques imprécises	156
Figure 49 : HEX100 : Méningiome psammomateux, nombreux «Whorls» centrés de calcifications.....	156
Figure 50 : 47 HEX100 : Méningiome microkystique, aspect trompeur avec un astrocytome pilocytique...	157
Figure 51 : HEX100 : Méningiome métaplasique, métaplasie osseuse.	157
Figure 52: HEX200 : Méningiome métaplasique, métaplasie lipomateuse.	158
Figure 53 : HEX100 : Méningiome angiomateux, nombreux vaisseaux à paroi épaissie.....	158
Figure 54 : HEX200 : Méningiome angiomateux, atypies nucléaires de nature dystrophique.....	159
Figure 55 : HEX100: Méningiome riche en lymphocytes de petite taille avec rares ilots méningiomateux .	159
Figure 56: HEX200 : Méningiome d'aspect oncocytaire, nombreuses atypies nucléaires de nature dystrophique.....	160
Figure 57 : HEX200 : Méningiome chordoïde, travées de cellules arachnoïdiennes séparées par un stroma mucineux.	160
Figure 58 : HEX200 : Méningiome à cellules claires, lobules de cellules à cytoplasme clair séparés par des septa fibreux.	161
Figure 59: HEX200: Méningiome anaplasique, aspect pseudo-carcinomateux, nombreuses figures mitotiques.....	161
Figure 60 : Corrélation entre les variantes histologiques et l'âge	163
Figure 61 : Répartition en fonction du grade histologique	166
Figure 62 : Corrélation entre le grade histologique et l'âge	168
Figure 63 : Corrélation entre le grade histologique et le sexe	168
Figure 64 : Corrélation entre le grade, sexe et l'âge	169
Figure 65 : Corrélation entre le grade histologique et la localisation.....	171
Figure 66 : La répartition en fonction l'index mitotique.....	173
Figure 67 : HEX400: Méningiome atypique, foyers d'hypercellularité >53 noyaux / champs X40.....	174
Figure 68 : HEX200 : Méningiome atypique, majoration du rapport nucléo-cytoplasmique réalisant un aspect lymphocytaire-like.....	175
Figure 69 : HEX400 : Méningiome atypique, présence d'un macronucléole visible au grandissement 100.	176
Figure 70 : HEX100 : Méningiome atypique, désorganisation architecturale. Perte des formations fasciculaires et des Whorls.	177
Figure 71 : HEX200 : Méningiome atypique, nécrose spontanée palissadique	178
Figure 72 : HEX100 : Méningiome atypique, plages de nécrose ischémique	178
Figure 73 : Corrélation des signes histologiques mineurs en fonction du grade	179
Figure 74 : HEX100: Méningiome atypique invasif, invasion du parenchyme cérébelleux.	181
Figure 75 : HEX100 : Méningiome invasif, protrusions en doigt de gant dans le parenchyme cérébral gliotique	181
Figure 76 : HEX100 : Foyer d'infiltration tumorale d'une pièce de résection dure-mérienne	183
Figure 77 : HEX100 : Foyer d'infiltration dure-mérienne de découverte microscopique	183
Figure 78 : Répartition en fonction de la valeur de Phospho-histone H3(PHH3)	185
Figure 79 : Courbe ROC PHH3	187
Figure 80 : répartition en fonction des valeurs du Ki67	188
Figure 81 : La courbe ROC KI67	189
Figure 82 : Répartition en fonction des valeurs de MCM6	190
Figure 83 : La courbe ROC MCM6	191
Figure 84: Corrélation linéaire mitoses PHH3	193
Figure 85 : Corrélation linéaire mitoses KI67.....	193
Figure 86: Corrélation linéaire mitoses MCM6	194
Figure 87: IHCX400 : Immunomarquage par les anticorps anti-PHH3-KI67-MCM6 pour des méningiomes de grade I-II-III. Immuno- réactivité minime des 03 marqueurs pour les méningiomes de grade I, modérée pour les méningiomes de grade II, élevée pour les méningiomes de grade III.....	195
Figure 88 : IHCX200 : Positivité cytoplasmique diffuse à l'anticorps anti EMAF	197
Figure 89 : IHCX200 : Positivité cytoplasmique diffuse à l'anticorps anti- vimentine	197
Figure 90 : IHCx100 : Infiltration du parenchyme cérébral visible par l'anticorps anti- GFAP.....	198
Figure 91: IHCX200 : Positivité nucléaire diffuse à l'anticorps anti-progestérone	198

Figure 92: Répartition en fonction de la durée de suivi.....	199
Figure 93: Délai de la récurrence	200
Figure 94: Facteurs pronostiques (analyse multivariée).....	201
Figure 95: Survie sans récurrence en fonction du type de résection	202
Figure 96: Survie sans récurrence en fonction de l'invasion cérébrale	203
Figure 97: Survie sans récurrence en fonction du sexe ajusté au type de résection.....	203
Figure 98: Survie sans récurrence en fonction de la localisation tumorale ajustée au type de résection	204
Figure 99: Survie sans récurrence en fonction du grade ajusté au type de résection.....	204
Figure 100: Survie sans récurrence en fonction des mitoses ajustées au type de résection	205
Figure 101: Survie sans récurrence en fonction de la cellularité ajustée au type de résection	205
Figure 102: Survie sans récurrence en fonction de la perte de l'architecture ajustée au type de résection	206
Figure 103: Survie sans récurrence en fonction de la présence d'un macronucléole ajusté au type de résection.	206
Figure 104: Survie sans récurrence en fonction de la présence de l'aspect lymphocytaire ajusté au type de résection	207
Figure 105: Survie sans récurrence en fonction de la présence de nécrose ajustée au type de résection	208
Figure 106 : Survie sans récurrence en fonction de L'index mitotique par / PHH3 et ajusté au type de résection	208
Figure 107: Survie sans récurrence en fonction du KI 67 ajusté au type de résection.....	208
Figure 108: Survie sans récurrence en fonction du taux de MCM6 ajusté au type de résection	209
Figure 109: grading OMS 2007.....	245
Figure 110 : grading OMS 2016.....	246
Figure 111 : classification OMS des tumeurs du système nerveux central.....	248

I. Introduction

Les méningiomes sont les plus fréquentes tumeurs intracrâniennes extra cérébrales, développées au dépend des cellules arachnoïdiennes dérivant de la crête neurale.

Ils constituent 20% à 34% des tumeurs primitives du système nerveux central dans les séries hospitalières (Ce qui les place en 2^{ème} position après les gliomes)(1,2).

Actuellement, on estime que 2 % à 3% de la population générale présente des méningiomes asymptomatiques dont 8% des cas sont multiples (1–3).

Tumeurs de la deuxième moitié de la vie (76 % des cas sont observés après 50 ans avec un âge médian de 61 ans) montrent une nette prédominance féminine particulièrement entre la 3^{ème} et la 6^{ème} décade avec un sexe ratio de 2(1). Ils sont rares chez l'enfant et l'adulte jeune (0,4% 4,6%) mais volontiers plus agressifs (1–3).

La majorité des méningiomes sont sporadiques; les formes familiales impliquent certaines phacomatoses(4,5), Les facteurs étiologiques ne sont que partiellement élucidés, néanmoins certains facteurs de risque ont été incriminés:facteurs génétiques (notamment la neurofibromatose type2); facteurs hormonaux (progestérone, œstrogènes, stéroïdes); l'irradiation encéphalique ; les traumatismes cérébraux et l'utilisation de téléphone portable(6,7).

Les méningiomes peuvent se développer tout le long du névraxe ; la topographie de leur base d'implantation est à l'origine de diverses classifications anatomo-cliniques ; ils peuvent siéger au niveau de la convexité cérébrale hémisphérique (35%), la base du crâne (30%), ils sont parasagittaux ou de la faux du cerveau dans (25%) des cas ; dans (2%) des cas ils occupent la tente du cervelet ou la fosse postérieure, ils sont intraventriculaires dans 2% des cas(6,7).

Les localisations spinales sont moins fréquentes et représentent (11% à 12%) des cas [1]. Leur sémiologie clinique est conditionnée par leur topographie anatomique(6,7).

La performance de l'exploration radiologique basée sur la TDM et l'IRM ayant contribué à augmenter l'incidence, permet également d'apporter les éléments de diagnostic et de pronostic (8,9).

Sur le plan anatomopathologique, les méningiomes présentent un large éventail de formes histologiques : La classification OMS actuelle (Edition 2016) largement utilisée en pratique clinique courante énumère 16 sous types différents classés en 3 grades, chaque grade étant corrélé à un potentiel de croissance, de récurrence et de dissémination métastatique différent (10,11).

Les critères de classification incluent le type cellulaire, l'activité mitotique, les modifications architecturales, la cellularité, la nécrose et l'invasion cérébrale (10,12). Les méningiomes sont de grade I dans 75% à 80 % des cas, de grade II ou atypiques dans 15% à 25%, les grades III sont estimés à 2% des cas (10,12).

Les développements techniques réalisés en biologie moléculaire ont permis la découverte de nouvelles voies de tumorigénèse méningée autres que les mutations du gène NF2 ou les délétions du chromosome 22 notamment au niveau de la base du crâne (mutations des gènes AKT1, KLF4, TRAF7, SMO, PI3K, POLR2A). La classification basée sur le statut de méthylation représente une voie prometteuse pour une stratification pronostique correcte(13).

Ces différentes découvertes moléculaires soutiennent l'approche du diagnostic intégré pour une classification pronostique optimale (14). En absence d'une ligne thérapeutique consensuelle, l'exérèse chirurgicale complète reste le traitement de référence à visé curative (6,15,16).

Les progrès techniques réalisés en radiothérapie ont permis d'élargir ses indications. Bien que la radiothérapie permet un contrôle local, ses indications restent controversées et ses résultats discutés. Elle concerne essentiellement les méningiomes incomplètement réséqués, inaccessibles, récurrents, atypiques et anaplasiques. (17–19).

L'utilisation d' autres armes thérapeutiques notamment la chimiothérapie reste sans bénéfices (17).

Le pronostic des méningiomes est généralement bon. Le risque de récurrence et de survie dépendent de plusieurs facteurs essentiellement la qualité de l'exérèse chirurgicale et le grade histologique (10,20)[12].

1-1 Problématique

Le méningiome est la plus fréquente tumeur intra crânienne extra axiale dont la prise en charge est pluridisciplinaire et dans laquelle le pathologiste joue un rôle important. Elle nécessite une étroite collaboration entre neurochirurgiens, pathologistes et thérapeutes. En considérant les données de l'organisation mondiale de la santé (OMS) et les chiffres publiés par le registre central des tumeurs cérébrales des états unis (CBTRUS) en 2017 : l'incidence annuelle (âge et sexe standardisés) des méningiomes entre 2010 et 2014 est en recrudescence, elle varie de 1.28 /100,000 à 7.80/100,000. Les taux de prévalence varient de 50,4/100000 à 70.7/100000 (1,21).

En Algérie nous ne disposons pas de données épidémiologiques fiables, l'incidence est estimée à 0,8 /1000000 d'après les registres des cancers d'Alger (2005, 2006, 2007), cette incidence est très probablement sous-évaluée (institut national de santé publique, INSP).

Une étude anatomopathologique méthodique et rigoureuse est déterminante pour la prise en charge optimale des méningiomes.

L'évolution agressive des méningiomes et le risque de récurrence sont liés à plusieurs facteurs : Cliniques : le sexe masculin et l'âge inférieur à 40 ans. Topographiques : La localisation anatomique est considérée comme un facteur de pronostic clinique ; les méningiomes de la convexité hémisphérique présentent une évolution agressive, ceux de la base du crâne sont réputés avoir une évolution indolente (13,21).

La qualité de l'exérèse : dépendante du site anatomique et de l'expérience du Chirurgien, elle est appréciée selon le grade de Simpson (1957) (6).

Un grading histologique fiable est le seul garant d'une appréciation pronostique correcte : en effet, la récurrence est estimée à 7- 25% pour le grade I ; 29-52% pour le grade II et 50-90% pour le grade III (10) La classification actuelle des méningiomes dénombre de multiples sous types histologiques dont certains sont de diagnostic délicat et posent des problèmes de diagnostic différentiel avec des tumeurs cérébrales et extra cérébrales de pronostic variable, le recours à l'immunohistochimie est d'un grand apport dans ces situations(22,23). Le comptage des mitoses est au cœur du système de classification de l'OMS : c'est une méthode quantitative qui dépend de nombreux facteurs liés à la technique, à la qualité du prélèvement et aux variations du nombre de mitoses d'un champ à un autre (caractère hétérogène) ; il s'agit d'une méthode qui souffre d'un certain degré de subjectivité avec une variation inter- observateur non négligeable.

Pour l'index de prolifération Ki67, les différents auteurs s'accordent à le considérer comme un facteur histo-pronostique indépendant significatif de récurrence et de courte survie mais, restent prudents quant à son interprétation. Celle-ci est réduite aux méningiomes présentant quelques atypies ou aux formes frontières(24–26).

L'anticorps antiphospho-histone H3 qui marque isolément les cellules en mitoses et proposé par certains auteurs et a permis dans l'étude de Ribalta de redresser le grade réel dans 17% des cas (26–29).

L'expression immunohistochimique de la protéine de maintenance des minichromosomes (MCM6) montre une très bonne corrélation avec le grade histologique (notamment les méningiomes de grade I) et l'évolution clinique des méningiomes avec une reproductibilité inter-observateur supérieure celle du Ki67(30). Cette protéine joue un rôle clé dans l'initiation de la synthèse et la réplication de l'ADN des cellules tumorales, elle est impliquée dans le grading de nombreuses tumeurs cérébrales telles que les astrocytomes et les oligodendrogliomes(30–32).

En absence de profil moléculaire concordant, des conclusions définitives concernant la signification de l'invasion cérébrale ne sont pas encore tirées. Celle-ci est considérée par la Mayo Clinique et acceptée par l'OMS comme un puissant facteur prédictif de récurrence. Considérée dans la classification (OMS) 2007 comme facteurs pronostique d'agressivité, elle a été acceptée pour la révision 2016 comme critère majeur d'atypie.

L'appréciation des récepteurs à la progestérone est un bon indice de l'évolutivité des méningiomes à condition de la corrélent au grade et à l'index mitotique.

La microscopie électronique est un précieux outil diagnostique des méningiomes anaplasiques lorsque les résultats de l'immunohistochimie sont discordants

1-2 Les objectifs :

- **L'objectif principal**
 - Étude des aspects anatomo-pathologiques et des facteurs histo-pronostiques des méningiomes
- **Les objectifs secondaires**
 - Étudier le profil épidémiologique des méningiomes
 - Analyser les corrélations entre les facteurs histo-pronostiques des méningiomes et leurs localisations anatomiques.
 - Apprécier la valeur histo-pronostique de l'invasion du parenchyme cérébral et de l'extension osseuse.
 - Contribuer au diagnostic des syndromes héréditaires

II. Données de la littérature

2-1 Epidémiologie et facteurs de risque

Bien que représentant plus d'un tiers des tumeurs primitives du système nerveux central (SNC), les données épidémiologiques concernant les méningiomes (chiffres d'incidence et facteurs de causalité) demeurent réduites comparativement à celles disponibles dans les gliomes.

Un nombre limité de registres de cancers, à travers le monde, enregistrent les méningiomes. Leur pertinence et la qualité du recueil ont été l'objet de discussions importantes.

2-1-1 Épidémiologie descriptive

Les méningiomes sont les tumeurs cérébrales les plus fréquemment rapportées, représentant **36,8%** de l'ensemble des tumeurs (figure1). 79,0% des méningiomes sont de siège cérébral, 4,2% sont situés dans la colonne vertébrale, et environ 16,0% n'ont pas de site méningé spécifique(1).

Les méningiomes bénins avec un code pronostique ICD-O-3 /0 (Bénin) ou/1 (incertain) représentaient 98,7% des méningiomes rapportés à CBTRUS(1).

Les méningiomes avec un grade OMS documenté histologiquement représentent (79,0%), 81,3% grade I, 16,9% grade II et 1,7% de grade III.

Les méningiomes sont les plus fréquentes tumeurs chez les adultes âgés de 65 ans et plus, ils sont rares chez les enfants âgés de 0 à 14 ans (figure 1).

Les taux de prévalence des méningiomes ne sont pas disponibles et doivent être estimés en combinant l'âge, la survie et les populations âgées. Les taux de prévalence varient de **50,4/100000** à **70.7/100000**(1,3).

Les taux d'incidence montrent des variations importantes avec le sexe et l'âge, ce qui est cohérent entre diverses études (1,3).

Les taux d'incidence disponibles (ajustés au sexe et l'âge, généralement sur la population américaine ou mondiale) varient de **1,28/100000** à **7.80/100000**, ce sont les tumeurs cérébrales les plus signalées au registre central des tumeurs cérébrales des États-Unis (CTBRUS) avant les gliomes (6/100000). Les données sur les méningiomes spinaux sont rares, mais le taux d'incidence est estimé à 0,32/100000 par le registre américain (1,3).

Ces chiffres sont plus élevés dans les registres que dans les séries chirurgicales rapportées ; car les registres collectent tous les cas avec ou sans preuves histologiques.

Ce qui explique l'incidence élevée des méningiomes dans les registres : 7.22/100,000 personne/ année aux États-Unis, 5.23/100,000 personne/ année en Australie, 5.30/100,000 personne/ année au Royaume-Uni, et 5.63/100,000 personne/ année en France(3).

En France l'incidence brute des méningiomes avec validation histologique est de 4.2/100000 personne/année. Selon le registre de la Gironde, environ 30% des méningiomes ne sont pas validés histologiquement(3).

Cette incidence est maximum dans la tranche d'âge 55-64 ans concernant les séries chirurgicales. Dans les registres, cette incidence augmente avec l'âge, elle est plus importante après 65 ans. Même parmi les populations dont l'âge est > 85 ans, ces taux continuent à augmenter (figure2).

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 56,4 ans chez l'homme et de 55,9 ans chez la femme. Les méningiomes non malins sont 2,3 fois plus fréquents chez les femmes comparativement aux mâles(1,3).

Le ratio des taux d'incidence entre les hommes et les femmes est plus faible chez les personnes de < 20 ans (où les taux d'incidence pour les hommes et les femmes sont approximativement égaux), et plus élevé de 35 à 54 ans, où les taux d'incidence sont approximativement 3 fois plus élevé chez les femmes.

Ce ratio varie en fonction du registre international des tumeurs du système nerveux central utilisé : Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) : 0.35, the Scandinavian registries, and the Austrian registry (ABTR) : 0.44, Gironde registry France 0.33(1,3).

De grandes variations géographiques ont été observées dans l'incidence des méningiomes fournie par les registres des populations : de 1,28 à 7,8/100 000(3) .

Concernant la compilation des données provenant de l'Europe occidentale, d'Israël et de l'Amérique du Nord, Christensen et coll. ont signalé une incidence allant de 0,6 à 7,8/100 000 [4]. Même au sein des populations comparables à l'aide des procédures d'enregistrement similaires comme les pays scandinaves, pour les années 1968-1997, l'incidence des méningiomes en Suède semble être 50 % plus élevée(21,33).

La survie à 10 ans passe de 78,0% pour le groupe d'âge de 20 à 44 ans à 39,5% pour l'âge de 75 ans et plus. La survie relative à dix ans pour les méningiomes non malins est de 81,4%(1,21).

L'âge a un effet important sur la survie relative après le diagnostic pour les méningiomes non malins : la survie à 10 ans est de 97,1% chez les enfants de 0 à 14 ans, 94.2% chez adolescents et adulte jeunes et 80,4% chez les adultes âgés de 40 ans et plus(1,3).

La localisation à un effet sur la survie relative après le diagnostic[1]. Pour les méningiomes non-malins la survie à 10 ans est de 80,7% pour les tumeurs de siège cérébral, mais elle est de 94.1% pour les tumeurs de siège spinal (21).

La survie est également plus élevée pour les méningiomes malins de siège spinal, où la survie relative à 10 ans est de 70,2%, comparativement avec 55,4% pour les tumeurs de siège cérébral.

Le premier problème posé par les méningiomes est celui de la récurrence tumorale après exérèse chirurgicale complète(1,21).

L'âge inférieur à 40 ans, la localisation à la base du crâne, le sexe masculin et l'envahissement cérébral sont des critères associés à des récurrences tumorales plus fréquentes dans les méningiomes bénins ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale complète(34).

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(12).

L'étude des facteurs de risque de méningiome reste un domaine difficile et largement inexploré.

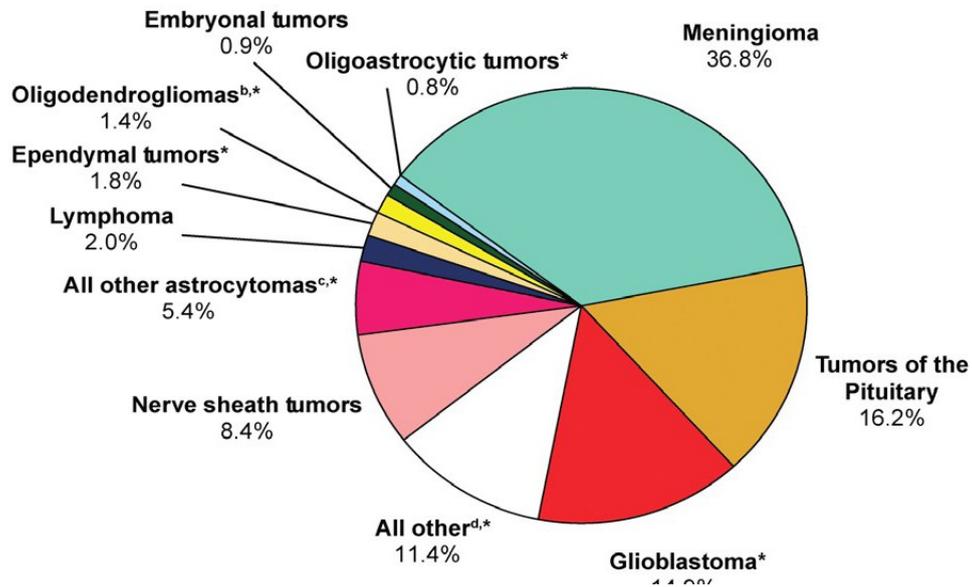


Figure 1 : Distribution histologique des tumeurs du système nerveux central (Ostrom et al. CBTRUS statistical report 2018)[1].

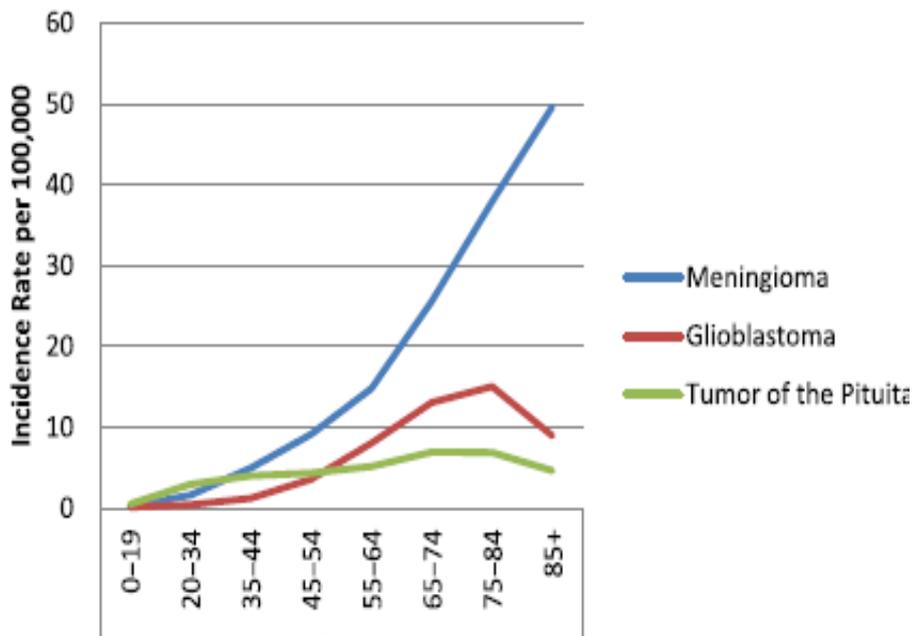


Figure 2 : Distribution des méningiomes par tranche d'âge (Ostrom et al. CBTRUS statistical report 2018)[1].

2-1-2 Les facteurs de risque intrinsèques

2-1-2-1 L'âge et le sexe

La prédominance féminine de méningiomes a été identifiée par Harvey Cushing(35), il y a près d'un siècle et a montré qu'elle apparaissait après l'âge de 10 à 14 ans (début des menstruations) et qu'elle diminuait après la ménopause(1,35).

2-1-2-2 Le groupe ethnique

CBTRUS a fait des comparaisons pour les différents types de tumeurs entre les différents groupes ethniques vivant aux États-Unis. Les taux d'incidence pour la plupart des sous-types histologiques semblent plus élevés chez les blancs que dans d'autres groupes ethniques. En revanche, pour les méningiomes et les tumeurs de l'hypophyse, les taux d'incidence des noirs dépassent significativement ceux observés chez les blancs [49]. L'incidence des méningiomes varie de 5,10 chez les Américains indiens et les natifs de l'Alaska à 8,81/100000 chez les noirs (1–3).

2-1-2-3 Les facteurs génétiques

Les méningiomes peuvent se développer dans un cadre familial, en particulier en association avec la neurofibromatose type 2 (NF2), et plus rarement dans le cadre de pathologies syndromiques telles que le syndrome de Cowden, le syndrome de Gorlin, le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Turcot- Gardner et la maladie de Von Hippel-Lindau.

Le syndrome de Turcot se caractérise par des mutations du gène PTEN et une prédisposition à faire des méningiomes et de neurofibromes cutanés, le syndrome de Gorlin de distingue par des mutations du gène PTCH avec développement de méningiomes et de neurofibromes. Des altérations du gène P53 avec développement de nombreuses tumeurs tels que les astrocytomes et les glioblastomes caractérisent le syndrome de Li Fraumeni. Des mutations du gène APC, une prédisposition à faire des hémangioblastomes et des méningiomes distingue le syndrome de Von Hippel-Lindau(12).

Ailleurs, plusieurs cas de méningiomes familiaux sans NF2 ont été rapportés. Dans la littérature, plusieurs études génétiques ont permis de démontrer l'existence d'aberrations chromosomiques fréquentes et caractéristiques des méningiomes(33,34,36).

En effet, la monosomie du chromosome 22 initialement découverte en 1972 est détectée dans jusqu'à 70 % des cas. Ces études ont également permis de démontrer que la tumorigenèse des méningiomes est étroitement liée à l'inactivation d'un ou plusieurs composants de la protéine 4.1 qui participe dans le cytosquelette et joue le rôle d'un suppresseur de tumeur (4).

2-1-2-4 L'association avec un cancer du sein

L'association entre le cancer du sein et les méningiomes a été examinée dans plusieurs études(37) Plusieurs explications ont été proposées pour cette association, y compris la présence de facteurs de risque communs, tels que les hormones endogènes et exogènes ainsi que la prédisposition génétique partagée. Custer et al ont fourni une revue de la littérature et une analyse de l'association entre le cancer du sein et les méningiomes utilisant les données du Registre du cancer de l'état de l'ouest de Washington(38). Les risques relatifs

observés dans les études existantes varient entre 1,5 et 2,0, la majorité statistiquement significative. La plupart de ces études ont été menées avec données de registres des tumeurs et ont des tailles d'échantillon relativement petites. De nouvelles données intrigantes rassemblées d'une analyse de cinq séries de cas-témoins suggèrent que la variation du gène de susceptibilité au cancer du sein 1 (BRCA1) -protéine d'interaction 1 (BRIP1) est associé au risque de méningiomes(39).

2-1-3 Les facteurs extrinsèques :

Plusieurs facteurs environnementaux ont été incriminés dans la genèse des méningiomes. Parmi eux, le traumatisme crânien fût le premier à être suggéré par Cushing et Eisenhardt en 1938. De la même façon, l'effet des radiations ionisantes a été établi et le rôle de certains virus a été évoqué après la découverte de leur potentiel tumorigène expérimental.

2-1-3-1 Les méningiomes radio induits

L'exposition aux radiations ionisantes a été associée à une incidence importante et un risque élevé de développement de méningiomes. Ceci a été conforté par les données de l'étude d'une cohorte d'enfants irradiés en Israël pour une teigne du cuir chevelu (faibles doses) et par le suivi des survivants de la bombe de et de Nagasaki (fortes doses)(40)

On distingue deux grands groupes selon les doses d'irradiation reçues :

2-1-3-1-1 Faibles doses d'irradiation, inférieures à 10 Gy:

La latence d'apparition est grande, entre 20 et 35 ans. Le ratio F/H tend à s'égaliser, voire même à s'inverser. La localisation au niveau de la convexité est la plus fréquente (> 80%).

2-1-3-1-2 Fortes doses d'irradiation, supérieures à 20 Gy

Les méningiomes sont apparus essentiellement après radiothérapie pour adénomes de l'hypophyse et médulloblastomes, ce qui, pour ce dernier point, peut expliquer l'âge jeune de ces patients par rapport à la population générale. La latence d'apparition est plus courte, entre 12 et 25 ans. Le ratio F/H est respecté, même s'il est un peu plus faible que dans la population générale (1.58/1 contre 2/1). La localisation se fait préférentiellement à la convexité, mais de façon moins constante que pour les faibles doses [50], [51]. Néanmoins, toutes doses confondues, on ne retrouve que de 4 à 19 % de méningiomes radio induits au niveau de la base contre 30% ou plus dans la population générale. La multiplicité de ces méningiomes est très significativement plus importante que dans la population générale (23 à 29 % contre 1 à 2 %).

L'histologie fait apparaître une très grande prépondérance de méningiomes atypiques, sans augmentation des méningiomes malins. Cette large prédominance de méningiomes atypiques expliquerait leur très grande propension à la récurrence (40,41).

2-1-3-2 Les hormones et récepteurs hormonaux :

Le rôle possible des hormones a d'abord été suggéré par l'incidence des méningiomes étant deux fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes, en particulier pendant la période de vie reproductive. Des études épidémiologiques ont également montré une association entre les méningiomes et le cancer du sein, les fibromes utérins et les endométrioses, maladies pour lesquelles le rôle des hormones est clairement démontré(42). En outre, des cas rapportés ont montré l'exacerbation des symptômes dus à la progression des méningiomes après la mise en place d'implants contraceptifs, pendant la phase lutéale du cycle menstruel et de la grossesse.

Des études in vitro ont montré une prolifération de cellules méningothéliales lorsqu'elles sont exposées à la progestérone ou aux œstrogènes. L'hypothèse du rôle des hormones a été renforcée par l'identification des récepteurs hormonaux dans les tissus tumoraux : environ 80% des méningiomes ont des récepteurs de la progestérone, 40% des récepteurs d'œstrogènes et 40% des récepteurs d'androgènes(43). Pourtant, le rôle de ces récepteurs reste controversé car leur fonctionnalité n'est pas prouvée, et les thérapies hormonales se sont avérées inefficaces.

Des études épidémiologiques ont été menées ces dernières années à la recherche d'une association entre les hormones sexuelles et l'apparition de tumeurs cérébrales.

Pour les méningiomes, les résultats les plus consistants concernaient une augmentation du risque avec le traitement hormonal de substitution et la ménopause (43).

La preuve d'une association avec des contraceptifs oraux, le nombre d'enfants, l'âge d'allaitement maternel et la ménopause est limitée(44).

Dans une étude cas-témoin récente, l'utilisation actuelle de contraceptifs oraux chez les femmes en pré- ménopause était significativement associée au risque de méningiome, mais il y avait peu de preuves d'une association entre les variables reproductrices (42).

Dans une autre, les cancers hormonaux et les thérapies n'ont pas été associés aux méningiomes chez les femmes, mais certains risques ont été observés chez les hommes qui utilisaient des analogues androgènes ou de l'acétate de cyprotérone à forte dose(43).

2-1-3-3 Les champs électromagnétiques

La question de savoir si l'utilisation du téléphone portable constitue un facteur de risque des méningiomes demeure d'un grand intérêt pour le public. Au moins 10 études ont examiné l'Association entre l'utilisation de téléphone cellulaire et les tumeurs cérébrales.

À l'heure actuelle, Il existe peu de preuves pour une association entre le deux, bien que les tailles d'échantillon spécifiques aux méningiomes étaient relativement faible, le temps de suivi depuis le début d'utilisation de téléphone cellulaire relativement courte, et, dans certains cas, la mesure de l'utilisation de téléphone cellulaire un peu approximative(45).

2-1-3-4 Les traumatismes crâniens :

Le rôle du traumatisme crânien dans la genèse des méningiomes demeure incertain.

C'est Cushing qui fut le premier à émettre l'hypothèse d'une relation de cause à effet et rapporte dans sa monographie un constat de traumatisme crânien révélateur chez 93 malades sur 295 méningiomes opérés (32%).

Cependant, une étude épidémiologique ultérieure réalisée à la Mayo Clinic portant sur 2953 traumatisés crâniens suivis de façon prospective n'a montré aucune augmentation de l'incidence de survenue de méningiomes(34).

2-1-3-5 L'allergie, les maladies auto-immunes, la prédisposition personnelle :

Le rôle de l'allergie dans les tumeurs en général reste controversé.

Les études sur les gliomes ont établi une association inverse avec les antécédents d'allergie. L'association de l'allergie avec les méningiomes est moins cohérente.

Une méta-analyse incluant six études sur les méningiomes ne trouvent aucune association claire entre allergie et méningiome(46).

Cependant, les plus récentes études, explorant la relation entre les méningiomes et maladies auto- immunes(46,47), pointe le doigt vers l'association potentielle entre ces tumeurs et la fonction immunitaire. L'existence d'une réponse sérologique anti-méningiome a été proposée comme un mécanisme sous- jacent qui serait différent entre les hommes et les femmes. Si elle est confirmée, ce phénomè ne peut affecter les taux d'incidence entre les 02 sexes (48).

2- 2 Clinique

Les méningiomes intracrâniens sont ubiquitaires et peuvent se localiser sur n'importe quelle structure dure mérienne ou sous arachnoïdienne.

Le siège précis de leur base d'insertion constitue le renseignement primordial à donner au neurochirurgien qui va aborder la tumeur ; c'est tout l'intérêt de mettre en place une classification topographique. Celle-ci est utile et va permettre au chirurgien de choisir une voie d'abord chirurgicale adéquate.

Les méningiomes produisent de nombreux symptômes neurologiques par le biais de mécanismes variés, en fonction de leur localisation, de leur taille et de la fonction de la zone en question.

Leurs symptômes et signes incluent : des céphalées, de l'épilepsie, des troubles de la personnalité, parkinsonisme et des troubles neurologiques focaux tels que l'hémi-parésie, l'altération du champ visuel et la perturbation des nerfs crâniens.

S'agissant de tumeurs extra cérébrales lentement évolutives, leur révélation est souvent tardive et de valeur localisatrice parfois imprécise, particulièrement si elles sont insérées à la convexité.

La valeur localisatrice de l'atteinte de nerfs crâniens sera plus précise pour les méningiomes de la base. Les céphalées sont fréquentes dans les méningiomes, quelles que soient leurs localisations. Elles sont probablement autant dues à l'innervation même de la dure-mère qu'à l'hypertension intra crânienne.

Ceci expliquerait le fait qu'elles soient parfois aussi présentes dans les cas de petits méningiomes ne générant aucune hypertension intra crânienne.

L'étude du mode de révélation et de l'expression séméiologique des méningiomes ne peut se faire sans les distinguer en fonction de leurs localisations.

Les localisations et les manifestations cliniques des méningiomes pédiatriques sont différentes de ceux de l'adulte.

En raison de leur croissance lente, le cerveau s'adapte aux changements progressifs. Les mécanismes compensatoires échouent au cours des stades avancés de la croissance tumorale. Les méningiomes dont la taille est inférieure à 2,0 cm de diamètre sont généralement découverts en post-mortem. Jusqu'à un tiers des méningiomes sont asymptomatiques au moment de leur découverte est fortuite.

2-2-1 Épilepsie :

L'épilepsie est considérée comme un symptôme révélateur de tumeur primitive ou secondaire du cerveau. Plusieurs hypothèses ont été avancées tels que : l'hypoxie

cérébrale focale, l'effet de masse direct, l'œdème cérébral péri-lésionnel et l'altération de l'architecture corticale péri-lésionnelle, ainsi que les variations du taux des acides aminés telles que l'augmentation des glutamates extracellulaires.

2-2-1-1 Épidémiologie :

Environ 3% à 12% de l'âge adulte et de 0,2% à 6% des cas d'épilepsie infantile sont causés par les néoplasmes du système nerveux central (SNC) (49).

La fréquence de l'épilepsie au cours des méningiomes supratentoriels varie entre 29% à 67%. Le type d'épilepsie est lié souvent à la partie du cerveau impliquée par la tumeur(6). Les lésions du lobe temporal causent fréquemment des crises partielles, des absences, une aura gustative et olfactive. Les crises motrices ou sensorielles partielles sont fréquentes avec les lésions péri-rolandiques. Des crises de type tonico-clonique généralisées peuvent se produire sous forme d'une généralisation d'une crise partielle.

Parmi les tumeurs primitives du SNC, les localisations tumorales associées à une tendance au risque de convulsion : pariétal (80%), temporal (74%) et frontal (62%).

La plupart des patients atteints de méningiomes (86%), d'astrocytomes (80%) présentent une crise convulsive focale.

Cependant, dans près d'un tiers des patients atteints de tumeurs cérébrales, le foyer épileptogène ne correspond pas à localisation tumorale. Ce phénomène est appelé épilepto-genèse secondaire, ce qui implique qu'une région épileptogène activement déchargée induit une activité paroxystique similaire dans des régions éloignées du site d'origine(49,50).

2-2-1-2 Pathogenèse :

L'origine des crises convulsives est probablement multifactorielle, et l'incidence dépend du type de tumeur et de sa localisation. Les changements pathophysiologiques liés à l'activité épileptique dans les tissus péri-et intra-tumorale sont complexes et ne sont que partiellement élucidés.

Plusieurs mécanismes sont responsables de l'épilepsie liée à la tumeur. Il s'agit notamment d'un déséquilibre métabolique, des anomalies du pH, des perturbations des acides aminés et des neurorécepteurs, des changements enzymatiques et de l'activité immunologique (50).

2-2-2 L'œdème péri-tumoral

Le méningiome s'accompagne d'un œdème péri-tumoral conséquent dont la présence peut entraîner l'apparition d'autres symptômes ou la majoration de l'hypertension intracrânienne et éventuellement une adhérence plus importante au cortex cérébral, ceci rend plus difficile le geste chirurgical.

Cet œdème est lié au type de la variante et son grade, effectivement certaines variantes de bas grade sont particulièrement (angiomateuse et microkystique). L'œdème est l'un des éléments clés du diagnostic radiologique, son abondance a des répercussions clinico-thérapeutiques.

La présence de l'œdème péri-tumoral influence l'évolution clinique des patients de plusieurs façons différentes :

- Diminuer les chances de résection complète du méningiome,
- L'absence de ce plan arachnoïdien rend le geste de dissection et d'exérèse plus

difficile et plus dangereuse dans les zones éloquentes,

- Un risque plus important de récurrence.

Quant à la question de savoir si la localisation de certains méningiomes est plus pourvoyeuse d'œdème, la preuve reste quelque part équivoque. En effet, quelques études ont observé une fréquence plus élevée d'œdème dans quelques localisations alors que d'autres ont montré l'absence de corrélation.

Gilbert et al. ont montré que les méningiomes supra-sellaires n'entraînent pas d'œdème même quand ils sont volumineux. Ceci serait dû à l'abondance des membranes arachnoïdiennes à ce niveau. D'autre part, on a noté l'association fréquente d'œdème en cas de méningiome basi-frontal qui a tendance à atteindre un volume considérable avant d'être diagnostiqués.

Pendant ces dernières années, beaucoup de travaux ont été consacrés à la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ce phénomène. De récentes études ont permis d'établir une relation étroite entre trois facteurs : l'apport sanguin pial, l'adhésion au cerveau et l'œdème péri-tumoral. D'autres ont montré une forte association entre l'expression du VEGF par la tumeur et la genèse de l'œdème(51).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la présence d'œdème péri-tumoral associé aux méningiomes :

- L'ischémie par compression mécanique :
 - La compression du tissu cérébral adjacent engendre une augmentation de la pression locale responsable de l'ischémie de ce tissu, celle-ci entraînant ensuite un œdème vasogénique dans la zone péri-tumorale. Des études par IRM confirment que les altérations ischémiques peuvent être considérées comme un phénomène secondaire dans la pathogenèse de l'œdème péri-tumoral des méningiomes(52).
- La stase veineuse par la compression veineuse :
 - Plusieurs études ont montré que la présence d'œdème n'est pas nécessairement corrélée avec une obstruction des grosses veines corticales et des sinus.
- Les phénomènes sécrétoires et excrétoires :
 - Philippon et al. ont rapporté une étude ultra-structurale de 12 méningiomes présentant un œdème important et qui ont montré des éléments en faveur d'un phénomène de sécrétion excrétion méningiomes.
- L'œdème cérébral vasogénique :
 - L'article classique de Klatzo décrivait deux types d'œdème cérébral : vasogénique et cytotoxique. Environ 40 ans après sa publication, cette classification est toujours valide et prévalente.
 - Dans l'œdème vasogénique, l'augmentation de la perméabilité des capillaires entraîne une exsudation de plasma vers le milieu extracellulaire de la lésion et le tissu cérébral adjacent. Ce type d'œdème est prédominant dans la substance blanche et éventuellement absente de la substance grise. La raison paraît être le fait que la structure de soutien au niveau de la substance grise réduit la libre circulation liquidienne dans l'espace extracellulaire. Quant à l'œdème cytotoxique, le liquide est

accumulé dans l'espace intracellulaire essentiellement les cellules gliales et n'épargne pas la substance grise(51,52).

– Théorie hydrodynamique :

- En 1988, Go et al ont proposé une hypothèse similaire à l'œdème péri-tumoral des gliomes : l'exsudat plasmatique depuis les vaisseaux tumoraux des méningiomes se propage dans le tissu péri-tumoral adjacent par un mécanisme de pression hydrostatique entre la tumeur et le tissu cérébral. Cette hypothèse a été supportée par l'étude de Bitzer et al. qui montre le processus de rehaussement au niveau de l'œdème péri-tumoral sur les séquences IRM après injection de Gadolinium(51,52).

– Le VEGF :

- En 1983, Senger et al. ont découvert une substance à partir du liquide tumoral et qui possède une grande capacité d'augmenter la perméabilité vasculaire : ils l'ont nommée VPF (vascular permeability factor). Cette protéine a également été isolée à partir de cellules hypophysaires et alors nommée VEGF.
- Le rôle du VEGF dans l'angiogenèse et la formation de l'œdème péri-tumoral des méningiomes a été largement étudié dans la littérature (51,53).

Les études neuroradiologiques ont montré que l'œdème est présent dans 40 à 60 % des méningiomes. La taille du méningiome ainsi que sa vitesse de croissance semblent être corrélées à la présence d'œdème péri-tumoral et à son importance. Bitzer et al ont montré que l'incidence de l'œdème était de 20,7 % pour les tumeurs inférieures à 10 ml, et passe à 92,3% si le volume dépasse 10 ml.

Une autre étude a démontré une corrélation entre un délai symptomatique court et la présence d'œdème. Ceci suggère que les méningiomes ayant une croissance rapide sont plus souvent associés à de l'œdème.

2-2-3 Symptomatologie en fonction de la topographie

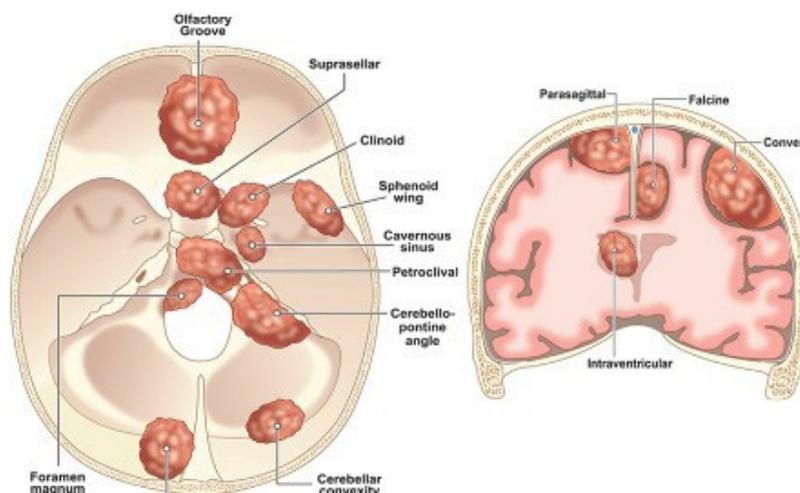


Figure 3 : Localisation des méningiomes (Nanda et al, 2016)[15].

Les méningiomes ne montrent pas de présentation clinique univoque, toute la sémiologie neurologique intracrânienne peut être décrite, celle-ci dépend surtout de la taille et du siège de la tumeur.

2-2-3-1 Les méningiomes de la convexité 25% à 30%

Ce sont les méningiomes supra-tentoriels développés à partir de la convexité de la voûte crânienne, entre la face externe du cortex hémisphérique et la face profonde de la dure mère de la voûte sur laquelle ils s'insèrent, à l'exclusion de la ligne médiane (sinus sagittal supérieur et faux de cerveau).

Environ 90% des méningiomes sont supra-tentoriels et 15 à 19% sont localisés au niveau de la convexité. Ces méningiomes sont deux à trois fois plus fréquents chez la femme (54).

Les méningiomes de la convexité peuvent être classés en fonction de leur siège en méningiome : pré-coronal, coronal, post-coronal, para-central, pariétal, temporal et occipital.

La tolérance et la plasticité du parenchyme cérébral permettent le développement d'une tumeur pouvant occuper les 2/3 de l'espace réservé à l'un des lobes, et ce d'autant qu'elle se développe au contact d'une zone dépressible (pôle frontal ou temporal) ou peu fonctionnelle (lobe frontal antérieur ou temporal mineur). Dans ces cas, ce sont des phénomènes compressifs mécaniques qui amèneront, à la phase de décompensation : la symptomatologie. Ailleurs, c'est l'œdème parenchymateux péri tumoral, en regard d'un méningiome moins volumineux, qui parle cliniquement :

2-2-3-1-1 En région frontale

Les symptômes psychiques viennent au premier plan à type d'apathie, d'hypokinésie, d'indifférence et de perte d'initiative. Ces signes neuropsychiques sont retrouvés dans environ 50% des cas et sont responsables dans 30 % d'une hospitalisation dans un service de psychiatrie (15,54).

Les céphalées aussi fréquentes que les troubles mentaux, parfois très anciennes mais de plus en plus tenaces ; de grandes valeurs si nocturnes ou matinales même en l'absence de nausées ou de vomissements, elles peuvent signer l'hypertension intracrânienne.

Les symptômes moteurs réalisent une hémiparésie qui, discrète, pourra être un signe retrouvé à l'examen, s'il n'a pas été un motif de consultation.

Les crises comitiales sont moins fréquentes, généralisées (30 % des cas) ou focale (15%) des cas.

Les troubles du langage n'apparaissent qu'en cas d'œdème associé ou si le volume de la tumeur, développée du côté dominant, est important.

Cliniquement, hormis les signes frontaux classiques (grasping, altération des fonctions supérieures) on attachera une valeur à la douleur localisée révélée par la pression d'une fosse temporale et à une dilatation unilatérale de l'artère temporale superficielle, témoin d'une augmentation de débit carotidien externe (15,54).

2-2-3-1-2 En région temporale :

Les signes d'appel dépendront du côté de l'hémisphère intéressé. Tous confondus, les symptômes initiaux seront faits de céphalées (60 % des cas), de troubles psychiques (45 % des cas), de troubles moteurs dans un cas sur trois et de troubles du langage une fois sur trois également ; ces derniers étant essentiellement dus aux méningiomes développés du côté dominant, comprimant ou occasionnant un œdème en région temporale ou frontale postérieure.

Les méningiomes temporaux sont responsables de comitialité (généralisée ou focale)

dans une même proportion que les méningiomes frontaux antérieurs.

Cliniquement, en dehors des troubles du langage et des fonctions supérieures, l'existence d'une hémiparésie brachio-faciale ou de troubles sensitifs discrets témoigne d'une souffrance rolandique inférieure. Les signes moteurs sont retrouvés une fois sur deux.

Dans 10 % des cas, il existe une hémianopsie latérale homonyme, par compression ou œdème temporal postérieur ou du carrefour. L'examen clinique est normal dans 4 % des cas (6,15)[8].

2-2-3-1-3 En région occipitale :

Les troubles visuels dominant, à type d'hémianopsie latérale homonyme. Pourtant celle-ci n'est pas un motif de consultation très fréquent ; mais au stade des céphalées (40 % des cas) ou de troubles moteurs ou sensitifs associés (60 % des cas), voire de troubles psychiques (40 % des cas), l'hémianopsie latérale homonyme est constante (6,15).

2-2-3-1-4 En région juxta-rolandique :

Ces méningiomes sont d'expression clinique différente. Les crises comitiales sont inaugurales dans plus de la moitié des cas et les troubles moteurs dans 45 % des cas. D'autres signes moins fréquents peuvent être observés (troubles phasiques : 12 %, hypertension intracrânienne : 8 %, céphalées isolées : 7 %, signes frontaux : 6 %, hémianopsie : 2 %). De plus, et du fait du caractère hautement fonctionnel de cette région, le délai diagnostique est plus court (inférieur à 3 mois dans 25 % des cas, entre 3 mois et 1 an dans 41 % des cas) (6).

2-2-3-2 Les méningiomes para sagittaux et de la faux 10% 20%

Tous deux sont paramédians, ces localisations sont en rapport avec la face interne du ou des hémisphères cérébraux.

2-2-3-2-1 Les méningiomes de la faux

10 % de la totalité des méningiomes intracrâniens, s'insèrent sur la lame dure inter-hémisphérique. Par définition, ils n'atteignent pas le sinus sagittal supérieur, ni le sinus droit ou le confluent postérieur des sinus. Ils se développent dans la scissure inter-hémisphérique de façon uni-ou bilatérale et peuvent comprimer en bas le corps calleux (55).

2-2-3-2-2 Les méningiomes parasagittaux

Dans la littérature, leur pourcentage varie de 16,8 à 25,6%. Ils s'insèrent sur la paroi latérale du sinus sagittal supérieur.

L'insertion peut déborder soit à la convexité, soit à la faux. Ainsi, si ces deux types de localisation refoulent, comme les méningiomes de la convexité, la corticalité hémisphérique, ils en diffèrent par les problèmes qu'ils engendrent vis-à-vis du système veineux superficiel encéphalique

Les signes communs aux méningiomes de la faux et parasagittaux sont ceux témoignant du retentissement sur le cortex et la pression intracrânienne.

Olivecrona était le premier à décrire une classification basée sur la localisation du méningiome par rapport au sinus sagittal supérieur en distinguant trois groupes :

- **Le tiers antérieur** allant de l'apophyse crista galli à la suture coronale (37%).
- **Le tiers moyen** de la suture coronale à la suture lambdoïde (52%).
- **Le tiers postérieur** entre la suture lambdoïde et le torcular (11%).

Les données de plusieurs publications confirment la prédominance de ces méningiomes au niveau du tiers moyen du sinus sagittal.

En fonction de leurs localisations, on distingue les tableaux cliniques suivants :

- **Antérieure**

Entre les deux lobes frontaux, la faible largeur de la faux favorise le développement bilatéral de ces tumeurs dont les symptômes ne diffèrent en rien des méningiomes frontaux antérieurs de la convexité (prédominance des signes psychiques).

- **Moyenne**

Leur développement juxta rolandique (lobule paracentral) est plus fréquemment unilatéral, la faux, plus large à ce niveau, constituant plus longtemps un obstacle à leur extension controlatérale. S'ils traversent la faux, leur développement est le plus souvent asymétrique.

Leur symptomatologie est identique à celle des méningiomes juxta rolandiques à la différence que la comitialité (communément de type Bravais-Jacksonienne), précédant en général un déficit moteur progressive, touchant particulièrement la région brachiale proximale pour les méningiomes parasagittaux et la région crurale pour les méningiomes de la faux (homonculus de Penfield)(6).

- **Postérieure**

Leur symptomatologie est alors très voisine des méningiomes occipitaux de la convexité. L'épilepsie dont ces tumeurs sont responsables peut être à type d'hallucinations ou d'illusions visuelles, de grande valeur localisatrice lorsqu'elles surviennent dans un héli-champ.

Pour ces trois localisations, les céphalées ont la même fréquence que pour les méningiomes de la convexité, et l'importance de l'hypertension intracrânienne dépend essentiellement du volume tumoral(6,55).

2-2-3-3 Les méningiomes supra tentoriels de la base : 20%

Ces méningiomes sont caractérisés par le taux de récurrence élevé qui est plus en rapport avec l'accessibilité chirurgicale qu'aux propriétés biologiques de ces tumeurs.

2-2-3-3-1 Les méningiomes de l'étage antérieur :

On distingue parmi eux :

1. Les méningiomes ethmoïdaux,
2. Les méningiomes du jugum sphénoïdal,
3. Les méningiomes du tubercule de la selle et du diaphragme sellaire.

Les méningiomes ethmoïdaux (Fronto-ethmoïdaux)

Ils s'insèrent sur la lame criblée de l'ethmoïde et sont le plus souvent bilatéraux et asymétriques.

Ils retentissent ainsi sur le ou les bulbes olfactifs, mais aussi sur la face inférieure des lobes frontaux. Leur symptomatologie est dominée par des signes identiques à ceux provoqués par les méningiomes frontaux antérieurs, mais les troubles de l'odorat ne constituent pas un motif de consultation. Unilatérale, l'anosmie ne sera détectée qu'à

l'examen clinique. Bilatérale, l'anosmie complète est soit non perçue par le patient, soit rétrospectivement perçue comme une atteinte gustative.

L'association d'un syndrome frontal et d'une anosmie signe le méningiome dit « olfactif » ou « de la gouttière olfactive ». L'extension aux fosses nasales de ces tumeurs reste rare(6,55)

Les méningiomes du jugum du sphénoïde :

À mi-chemin anatomiquement entre les bulbes olfactifs en avant, les lobes frontaux en haut et les voies optiques en arrière, entraînent une symptomatologie en rapport avec ces structures, selon leur développement antérieur, supérieur et / ou postérieur. Ils compriment les voies optiques de haut en bas et les refoulent vers l'arrière.

Ainsi, aux signes des méningiomes olfactifs, s'ajoutent des signes visuels parfois inauguraux : baisse de l'acuité visuelle et amputations du champ visuel(6,55).

Les méningiomes du tubercule de la selle et du diaphragme sellaire :

Ils représentent environ 10 % de l'ensemble des méningiomes intracrâniens. Ces méningiomes se développent à partir des cellules arachnoïdiennes de la région tubercule de la selle, de la gouttière chiasmatique, du limbus sphénoïdal et du diaphragme sellaire.

Ces régions, situées entre les deux nerfs optiques, seront le point de départ de tumeurs dont la symptomatologie est essentiellement visuelle. Ils compriment les voies optiques vers l'arrière en les soulevant, entraînant :

- Une hémianopsie bitemporale en cas de développement symétrique,
- Une hémianopsie temporale d'un côté et une baisse d'acuité visuelle (voire une cécité) avec atrophie optique de l'autre, en cas de développement asymétrique.

Les céphalées sont fréquentes (50% des cas), isolées au début, retardant le diagnostic.

Des signes endocriniens cliniques sont parfois retrouvés, à type d'aménorrhée secondaire, de galactorrhée, de baisse de la libido ou d'insuffisance antéhypophysaire globale.

Les signes frontaux ou olfactifs sont plus rares, dépendant de l'extension de la tumeur. L'ensemble de ces signes évolue selon les cas de quelques mois à plusieurs années.

L'exérèse chirurgicale est l'option thérapeutique de choix pour ce type de méningiome. L'embolisation préopératoire n'est pas réalisable, vu que l'apport vasculaire se fait à partir de l'artère ethmoïdale postérieure(6,56).

2-2-3-3-1 Les méningiomes de la petite aile du sphénoïde :

Nommés aussi méningiomes de l'arête sphénoïdale, insérés le long du bord postérieur de la petite aile, à cheval sur l'étage antérieur et moyen, ils représentent 20% des méningiomes intracrâniens et on distingue trois variétés :

Variété médiale ou méningiomes du processus clinéoïde antérieur

Ils sont particuliers par leur expression clinique en rapport avec les éléments anatomiques avoisinants qu'ils compriment : le nerf optique, l'artère carotide interne supra-caverneuse et l'artère ophtalmique, l'artère sylvienne, les nerfs oculomoteurs au niveau de la fissure orbitaire supérieure.

Les signes ophtalmologiques sont les plus fréquents (50% des cas) : c'est surtout une baisse progressive de l'acuité visuelle avec, à l'examen, un déficit

campimétrique, parfois une atrophie optique. Rarement, la taille de la tumeur est responsable d'une hypertension intracrânienne avec œdème papillaire controlatéral réalisant le classique syndrome de Foster-Kennedy.

Les céphalées sont fréquentes, sans valeur localisatrice.

En fonction du développement de la tumeur, celle-ci se révèle par des crises comitiales (temporales ou généralisées), une paralysie oculomotrice (nerf moteur oculaire notamment), une exophtalmie (si la tumeur déborde vers la fisure orbitaire supérieure et compromet le retour veineux orbitaire) ou des épisodes ischémiques d'allure carotidienne (6,57,58).

Variété latérale :

Ils s'insèrent à la jonction de la petite aile sphénoïdale, de la face temporale de la grande aile et de l'os frontal (ptérior). Aussi fréquents que ceux de la région clinoidienne, ces méningiomes se développent entre lobes frontal et temporal, vont « ouvrir » le sillon latéral et refouler l'artère cérébrale moyenne et ses branches.

Leur découverte souvent tardive, au stade où leur volume est important, par des céphalées (tenaces, parfois localisatrices), des crises comitiales, des troubles psychiques ou un déficit moteur et / ou phasique. La constatation clinique d'une hyper-pulsatilité de l'artère temporale superficielle ou d'une douleur localisée à la pression d'une fosse temporale est de grande valeur.

Variété moyenne :

Insérés à la concavité de l'arête sphénoïdale, ils sont dans leur forme pure, moins fréquents. Leur symptomatologie diffère peu de celle de la variété latérale, pouvant se compléter de signes identiques aux méningiomes de la clinioïde antérieure si leur développement est médial.

Insertion sur l'arête sphénoïdale

Enfin, dans 20 % des cas, le méningiome s'insère sur toute l'arête sphénoïdale.

2-2-3-4 Les méningiomes " en plaque " :

A côté des méningiomes « en masse, on peut isoler un type particulier de tumeurs dont la participation osseuse sous forme d'ostéome domine sur la composante charnue méningiomateuse. Il s'agit des méningiomes dits « en plaque », particuliers par leur localisation préférentielle aux ailes du sphénoïde et leur prédominance presque exclusive chez la femme.

2-2-3-4-1 Les méningiomes en plaque de la petite aile du sphénoïde

Ce sont des méningiomes du ptérior. Ils se caractérisent par une remarquable tolérance cérébrale.

Les céphalées vont dominer la symptomatologie. Elles sont souvent unilatérales, localisées à la région temporale, parfois d'allure migraineuse, évoluant depuis des mois ou des années. Parfois, elles revêtent le caractère des céphalées d'hypertension intracrânienne.

Le second symptôme est l'apparition d'une bosse temporale réalisant un comblement induré, parfois douloureux à la pression d'une fosse temporale.

Des crises comitiales généralisées ou focales peuvent survenir(57,58).

2-2-3-4-2 Les méningiomes en plaque de la grande aile du sphénoïde

On peut en distinguer 2 types :

Les méningiomes sphéno-orbitaires

Leur épïcêtre se situant communément au niveau de la face orbitaire de la grande aile sphénoïdale. Ils se développent aux bordures de l'orbite, du pôle de la fosse temporale et de la fissure orbitaire supérieure, et ils peuvent s'étendre au sinus caverneux, au canal optique, aux trous grand rond et ovale, voire à l'espace ptérygo-mandibulaire et au maxillaire.

Les signes cliniques découlent de l'extension de la tumeur, s'enrichissant de symptômes ophtalmologiques : une exophtalmie irréductible (80 % des cas), même si l'extension intra orbitaire de la tumeur est modérée, une baisse progressive de l'acuité visuelle (40 % des cas) par compression du nerf dans le cône orbitaire, un ptosis, une ou plusieurs paralysies oculomotrices (20 % des cas) responsables de diplopie par envahissement de la fissure orbitaire supérieure, des céphalées (30 à 40 % des cas), des névralgies faciales touchant un ou plusieurs territoires selon l'extension tumorale. Les céphalées rétro-orbitaires sont fréquentes, les crises temporales ou généralisées sont plus rares(58,59).

Les méningiomes du sinus caverneux

Les méningiomes localisés strictement au sinus caverneux sont rares (moins de 1 % de la totalité des méningiomes intra crâniens) que les méningiomes sphénoïdaux (petite ou grande aile, jugum, diaphragme sellaire) et de la pointe du rocher étendus à ce sinus.

Considérée comme une zone de convergence des nerfs oculomoteurs, la loge caverneuse ne tolèrera pas son envahissement par une volumineuse tumeur sans s'exprimer cliniquement.

Ainsi, les symptômes initiaux sont essentiellement : Un ptosis ou une diplopie (65 % des cas), une névralgie faciale (branche ophtalmique 16 % des cas) ou des céphalées rétro-orbitaires (16 % des cas), plus rarement des crises temporales (8%) Cliniquement : ptôsis et / ou paralysies oculomotrices sont quasi constants, l'exophtalmie (par blocage du retour veineux) est présente une fois sur deux et une hypo ou une anesthésie du territoire du VI voire du V2 est notée dans 16 % des cas. Malgré le retentissement fréquent de ces méningiomes sur la carotide intra-caverneuse (40% des cas), la lenteur évolutive tumorale explique la bonne tolérance vasculaire habituelle(60) .

2-2-3-5 Les méningiomes de la tente du cervelet :

La tente du cervelet a la particularité de « contenir » le sinus droit sur la ligne médiane drainant le sang veineux encéphalique profond, les sinus latéraux à la convexité drainant de plus le sang veineux périphérique du cerveau et le confluent postérieur des sinus drainant les sinus précédents.

La thrombose d'un seul des deux sinus latéraux étant, contrairement à celle du sinus droit ou du confluent postérieur des sinus, généralement sans conséquence, les implications cliniques et thérapeutiques conduisent à distinguer 5 types de méningiomes de la tente :

1. Les méningiomes des plis pétro-clinoïdiens,
2. Les méningiomes du bord libre de la tente,
3. Les méningiomes du sinus droit et du confluent postérieur des sinus,
4. Les méningiomes de l'arête supérieure du rocher,
5. Les méningiomes de la tente proprement dits (supra et/ou infra tentoriels). Ils représentent environ 5 % de la totalité des méningiomes intracrâniens.

2-2-3-5-1 Les méningiomes des plis pétro-clinoïdiens :

La situation anatomique particulière des replis durs - qui sont l'insertion antérieure de la tente du cervelet - fait que les méningiomes dont ces replis seront l'épicentre vont s'insérer sur l'apex pétreux, se développer dans la fossette trigéminal, le sinus caverneux et déborder sur le clivus. On parlera alors de méningiome pétro-clival ou pétro-clivo-caverneux.

Leur symptomatologie révélatrice, hormis les céphalées, est avant tout une atteinte des nerfs abducens et trijumeau, plus tardivement du nerf oculomoteur et des voies longues.

2-2-3-5-2 Les méningiomes du bord libre de la tente :

Ils se développent dans l'incisure tentorielle. Ils représentent environ 5,2 % de l'ensemble des méningiomes intracrâniens. En moyenne un méningiome de la tente sur trois est inséré sur le bord libre. Cette insertion peut se situer en n'importe quel point de ce bord libre : latéral, paramédiane ou médiane (région falco-tentorielle et région pinéale, Leur développement de part et d'autre de la tente est en général symétrique. Leur retentissement est triple :

- Sur le système ventriculaire par compression de l'aqueduc du mésencéphale
- Sur le tronc cérébral (jonction mésencéphalo-pontique),
- Sur le système veineux profond en cas de développement médian (grande veine cérébrale).

La durée moyenne de l'évolution des symptômes est de 20 mois. L'élément le plus constant est l'hypertension intracrânienne, liée à l'hydrocéphalie marquée par des céphalées mais aussi des troubles psychiques.

L'atteinte de nerfs crâniens (diplopie par atteinte du nerf oculomoteur ou du nerf trochléaire, névralgie faciale en cas de développement tumoral antérieur) associée à une atteinte des voies longues peut orienter vers une tumeur du tronc cérébral.

La proximité du mésencéphale est à l'origine de cette atteinte des voies longues : hémiparésie progressive par compression du pédoncule cérébral (insertion latérale antérieure), hémi-hypoesthésie lemniscale par compression latérale postérieure, syndrome cérébelleux par compression du pédoncule cérébelleux supérieur (insertion paramédiane).

L'existence d'un syndrome de Parinaud, plus rare que lors des tumeurs pinéales (dont on connaît la prédominance masculine), témoigne d'une localisation tumorale postérieure médiane. A ce niveau, la compression de la lame tectale peut entraîner des troubles oculomoteurs (trouble de la poursuite oculaire d'origine colliculaire et paralysie du nerf trochléaire, gênant tous deux la lecture). L'existence d'une hémianopsie latérale homonyme par atteinte des radiations optiques témoigne d'une extension supra-tentorielle mais est très inconstante.

Le refoulement du vermis supérieur provoquera tardivement un syndrome cérébelleux statique, mais la compression de la grande veine de Galien est généralement asymptomatique du fait de la lenteur évolutive tumorale et pose essentiellement des problèmes chirurgicaux (6,61).

2-2-3-5-3 Les méningiomes du sinus droit et du confluent postérieur des sinus :

Ils constituent, dans la littérature, des cas isolés mais doivent être remarqués à plusieurs titres :

- Aux bordures de la scissure inter occipitale et de la fosse postérieure, ils sont souvent diagnostiqués tardivement et seulement devant l'apparition de céphalées isolées.
- Seul l'examen met parfois en évidence une hémianopsie latérale homonyme ou un trouble de la statique.
- Certains d'entre eux se révèlent par une hypertension intracrânienne d'origine veineuse (particulièrement lorsqu'une thrombose du confluent postérieur des sinus bloque le drainage veineux encéphalique superficiel et profond, et pouvant entraîner à l'extrême une cécité avec atrophie optique.
- Leur situation inter occipitale peut, particulièrement en post opératoire, être à l'origine d'une cécité corticale (hémianopsie bilatérale).

Ainsi, en pratique, ces tumeurs posent essentiellement **des problèmes visuels** (6).

2-2-3-5-4 Les méningiomes de l'arête supérieure du rocher :

Il s'agit de cas isolés. Ces tumeurs, insérées le long du sinus pétreux supérieur, sur l'insertion pétreuse de la tente, se développent à la jonction de la fosse postérieure et de l'étage moyen.

On en distingue trois localisations :

- **Antérieure** : développés au-dessus de la fossette trigéminal, ils se révèlent essentiellement par une atteinte du nerf trijumeau (névralgie ou hypoesthésie faciales) et pourront s'étendre vers le sinus caverneux en avant ou la fosse temporale en bas. Ils sont proches des méningiomes des plis pétro-clinoïdiens.
- **Moyenne** : ils se développent au-dessus du porus du méat auditif interne, abaissant le paquet cochléo-vestibulo-facial, révélés alors par une hypoacousie ou des vertiges, rarement une parésie faciale.
- **Postérieure** : ils envahissent le sinus latéral, compriment l'hémisphère cérébelleux en bas et la face inférieure du cortex temporo-occipital en haut, autant de structures dont la tolérance est telle que le diagnostic tardif est souvent posé sur des céphalées isolées, rarement des troubles de l'équilibre.

Enfin, pour ces trois localisations, des crises comitiales peuvent survenir.

2-2-3-5-5 Les méningiomes de la tente du cervelet proprement dits :

Ils représentent 2 à 6% des méningiomes intracrâniens. Ils sont latéraux, insérés sur la tente qu'ils peuvent traverser. Environ 60 % d'entre eux sont en effet à la fois supra et infra tentoriels, 20 % strictement infra-tentoriels, 20 % supra-tentoriels. Leur développement postérieur peut thromboser partiellement ou totalement le sinus latéral. Ils peuvent se développer à partir de la portion postérieure ou latérale de la tente proche des sinus veineux, ou médiale de la tente proche des structures neuro-vasculaires adjacentes à l'incisure de la tente.

Strictement infra-tentoriels, leur symptomatologie est celle des méningiomes de la fosse postérieure faite de céphalées révélatrices dans plus de la moitié des cas, et d'un syndrome cérébelleux cinétique présent dans deux tiers des cas.

Strictement supra tentoriels, leur symptomatologie est celle des méningiomes de la fosse occipitale, associant céphalées et hémianopsie latérale homonyme.

Supra et infra tentoriels, leur expression associant syndrome cérébelleux et hémianopsie latérale homonyme est rare. Communément, c'est une hypertension intracrânienne associée à un syndrome cérébelleux qui révèle la tumeur (6,61).

2-2-3-6 Les méningiomes falco-tentoriels et de la région pinéale :

Ils naissent au niveau de la jonction falco-tentorielle et la région pinéale et représentent environ 1% des méningiomes intracrâniens.

L'origine des méningiomes de la région pinéale reste sujet à controverses, et il convient de distinguer les méningiomes qui naissent de la jonction falco-tentorielle et occupent secondairement la région pinéale, de ceux qui naissent à partir du velum interpositum et envahissent ensuite la région pinéale sans avoir d'attache dure.

Le tableau clinique est dominé par des céphalées, des troubles de la marche, d'œdème papillaire et moins fréquemment on peut observer des troubles auditifs et visuels, un déficit moteur, une incontinence urinaire et très rarement un syndrome de Parinaud.

L'hydrocéphalie obstructive est souvent rencontrée au moment du diagnostic vu que ces méningiomes de cette région peu fonctionnelle peuvent atteindre une taille considérable avant de donner les premiers symptômes (62).

2-2-3-7 Les méningiomes de la fosse cérébrale postérieure :

De l'ensemble des séries rapportées dans la littérature, on peut chiffrer leur fréquence à environ 10 % des méningiomes intracrâniens. Pour Cushing, cette faible fréquence s'expliquerait par la pauvreté des cellules arachnoïdiennes des formations sinusiennes de l'étage sous-tentoriel.

Parmi l'ensemble de tumeurs de la fosse postérieure, les méningiomes en représentent 7 à 12%. La prédominance féminine est la même que pour l'étage supra-tentoriel, et l'âge moyen de découverte de cette localisation est la 5ème décennie. Tous les méningiomes de la fosse postérieure sont susceptibles de présenter initialement des signes cliniques communs, cependant leur symptomatologie bruyante est responsable d'un diagnostic précoce.

- Des céphalées qui prédominent, souvent en région occipitale, mais peuvent être beaucoup moins localisatrices. Ces troubles sont souvent plus précoces que pour les méningiomes supra-tentoriels, précédant de loin les manifestations objectives de l'hypertension intra crânienne (œdème papillaire, troubles visuels).
- L'atteinte des nerfs crâniens est en fait le symptôme initial le plus fréquent (1 fois sur 3 environ) mais son caractère insidieux (hypoesthésie faciale, hypoacousie unilatérale, vertiges) retarde le diagnostic.
- La survenue d'un déficit moteur ou cérébelleux est rare (3 à 5 % des cas).

2-2-3-7-1 Les méningiomes de la convexité cérébelleuse :

Les méningiomes de la convexité cérébelleuse sont rares et représentent 8 à 18% des méningiomes de la fosse postérieure et 1,5% de tous les méningiomes intracrâniens Ils sont classés en quatre groupes :

- Méningiomes de la convexité pur, naissant à partir de la dure-mère de la convexité du cervelet sans attache sinusienne ni tentorielle.
- Méningiomes péri-torculars inférieur, naissant à partir ou envahissant la paroi inférieure du torcular ou du segment médial du sinus latéral.
- Méningiomes para-sinusals, naissant dans l'angle de Citelli, et pouvant envahir la paroi des sinus sigmoïdes et latéral.
- Méningiomes envahissant secondairement la convexité de la fosse postérieure.

Ces méningiomes sont peu différents sur le plan clinique des méningiomes de la tente exclusivement infra-tentoriels. Le tableau clinique est souvent non spécifique et comporte des signes d'hypertension intracrânienne et d'atteinte cérébelleuse souvent ipsi-latérale.

L'atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens y est en général tardive, touchant plus souvent le nerf cochléo-vestibulaire et paradoxalement le trijumeau que les nerfs mixtes.

Latéralement, ces méningiomes peuvent envahir le sinus latéral sans conséquences cliniques le plus souvent (63).

2-2-3-7-2 Les méningiomes de la face postérieure du rocher :

Malgré l'étroitesse de la région pétreuse, les méningiomes pétreux représentent un groupe hétérogène du point de vue considérations chirurgicales, risques postopératoires et nature histologique. Les méningiomes pétreux peuvent être classés en trois groupes en fonction de leur localisation par rapport au conduit acoustique interne : (1) ventral, (2) postérieur, (3) supérieur.

Ces méningiomes sont les plus fréquents parmi ceux de la fosse postérieure et sont particuliers par la fréquence de l'atteinte initiale des paires crâniennes, atteinte évoquant une tumeur de l'angle ponto-cérébelleux et dont l'étendue dépendra de l'insertion et du volume tumoral :

- L'atteinte du trijumeau (dysesthésies, névralgies ou hypoesthésie faciale) est présente deux fois sur trois,
- L'atteinte cochléaire est présente dans 2/3 des cas, vestibulaire dans 3/4 des cas,
- Une parésie faciale périphérique est plus fréquente qu'au cours des neurinomes de l'acoustique,
- Enfin les autres nerfs crâniens (nerfs mixtes, nerf hypoglosse, nerf bulbaire) sont plus rarement atteints, mais toutefois plus volontiers que lors des neurinomes de l'acoustique.

L'association à ces symptômes d'une atteinte des voies longues (pyramidale ou cérébelleuses) dépend du volume tumoral. On peut, selon l'insertion de ce méningiome, en distinguer trois grands types : antérieurs au porus du conduit auditif interne, au niveau du porus, et postérieur à celui-ci, cette classification ayant essentiellement un intérêt chirurgical(6,64).

2-2-3-8 Les méningiomes pétro-clivaux :

Ce sont des tumeurs qui prennent origine au niveau de la partie apicale du clivus et de la jonction pétro-clivale médialement au nerf trijumeau.

Initialement, ils sont situés au niveau de la fosse postérieure et peuvent avoir une extension vers la fosse cérébrale moyenne. Ils peuvent aussi envahir le sinus caverneux à travers le cavum de Meckel. Ces méningiomes représentent 3 à 10% des méningiomes de la fosse postérieure. L'âge moyen de découverte est de 40 ans. Les signes cliniques s'installent de façon insidieuse et traduisent quatre groupes de symptômes :

- L'atteinte des nerfs crâniens : souvent présente au moment du diagnostic, avec une atteinte des nerfs trigéminal et cochléo-vestibulaire prédominante. La paralysie faciale est présente dans environ la moitié des cas. Souvent, une névralgie faciale controlatérale est observée. Les nerfs mixtes sont atteints dans environ un tiers des cas. Par contre, et malgré leur proximité, les nerfs oculomoteurs ne sont atteints que dans moins de la moitié des cas.
- L'atteinte cérébelleuse est observée dans environ 70% des cas.
- Les céphalées sont le signe le plus fréquent, en rapport avec l'hypertension intracrânienne due au volume tumoral ou à l'hydrocéphalie associée.
- L'atteinte des voies cortico-spinales en rapport avec la compression du tronc cérébral est variable. Le déficit moteur est observé dans 15 à 57% des cas et le déficit sensitif dans 15 à 20% des cas (65).

2-2-3-9 Les méningiomes du foramen magnum

On regroupe sous ce terme les méningiomes situés en avant entre le tiers inférieur du clivus et le bord supérieur du corps de C2 et latéralement du tubercule jugulaire jusqu'à la lame de C2, et en arrière du bord antérieur de la lame occipitale jusqu'à l'apophyse épineuse de C2.

Ces méningiomes sont divisés en groupe antérieur et groupe postérieur par rapport au ligament dentelé. Seulement 1,8 à 3,2 % des méningiomes intracrâniens se développent au niveau du foramen magnum. Dans 70% des cas, l'insertion durale se fait au niveau de la face antérolatérale, antérieure dans 15%, postéro-latérale dans 10% et au niveau de la face postérieure dans seulement 5% des cas. L'âge moyen de découverte varie de 40 à 60 ans, cependant, quelques rares cas pédiatriques ont été rapportés. Ils sont rares et se révèlent habituellement par des céphalées postérieures, une parésie des membres supérieurs et/ou inférieurs, ou des troubles sensitifs (paresthésies)(66).

2-2-3-10 Les méningiomes du foramen jugulaire

Ils sont très rares et représentent environ 0,7% de tous les méningiomes, et 4,3% de ceux de la fosse postérieure. Les méningiomes du foramen jugulaire sont souvent agressifs et infiltrant les structures adjacentes de façon centrifuge. L'extension durale en plaque est caractéristique et l'envahissement de l'artère carotide et l'occlusion de la veine jugulaire sont habituels.

Le tableau clinique de l'atteinte du foramen jugulaire est non spécifique et comprend des signes d'atteintes des nerfs crâniens V au XII, hypoacousie, acouphènes pulsatiles (67).

2-2-3-11 Les méningiomes spinaux

Les méningiomes de la colonne vertébrale sont un peu moins fréquents que leurs homologues intracrâniens, ils représentent environ 12% de tous les méningiomes et 25% de toutes les tumeurs de la colonne vertébrale.

Pour des raisons inexplicables, la prédominance féminine est particulièrement frappante à cet endroit, le sexratio femme/homme se rapproche de 10 : 1 dans certaines séries.

En général, le risque de récurrence postopératoire est plus faible, ce qui reflète probablement la possibilité d'une résection totale.

Tous les types histologiques et tous les grades peuvent se voir, mais à croissance lente, les méningiomes psammomateux bénins sont particulièrement fréquents chez les femmes âgées.

Les méningiomes du sujet jeune sièges essentiellement au niveau de la moelle cervicale, avec présence de facteurs prédisposant tels que la NF2 (12,5 %), une histoire d'irradiation ou notion de traumatisme antérieur (Gadol-Cohen et al, 2003).

Ils présentent également un taux de récurrence plus élevé. La variante à cellule claires (OMS Grade II) est connue pour avoir une prédilection pour la moelle et la fosse cérébrale postérieure (Zorludemir et coll., 1995) (6,68).

Le symptôme prédominant est représenté par la douleur.

Les méningiomes spinaux peuvent être responsable de l'apparition d'un syndrome de Brown Sequard traduit une lésion d'une hémimoelle. Il comprend : du côté de la lésion, un syndrome pyramidal et un syndrome cordonal postérieur ; de l'autre côté, un syndrome spino-thalamique.

2-2-3-12 Les méningiomes sans attache durale

Ils sont rares et doivent être connus car ils représentent un diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs de la région où ils peuvent se développer.

On en décrit trois types :

2-2-3-12-1 Les méningiomes intra-ventriculaires :

Le premier cas fût décrit par Shaw en 1854 après une autopsie, mais c'est Harvey Cushing qui réalisa le premier l'exérèse d'un méningiome intra-ventriculaire en 1916.

Une revue de la littérature a montré qu'il s'agit du ventricule latéral dans 80% des cas, du troisième ventricule dans 15% et du quatrième ventricule dans les 5% des cas restants.

Ces méningiomes prennent origine soit à partir du plexus choroïde et donnent alors une lésion purement intra-ventriculaire, soit de la toile choroïdienne et donnent ainsi une lésion partiellement intra-ventriculaire qui envahit le parenchyme cérébral adjacent.

Leur localisation préférentielle est l'atrium ou le corps ventriculaire. Cette localisation explique la longue tolérance du parenchyme adjacent.

En moyenne, le délai diagnostique est de 36 mois. Le tableau clinique est fait de céphalées banales (50%), d'une détérioration neuropsychologique (30%), moins souvent d'un déficit moteur, visuel (hémianopsie latérale homonyme) ou phasique (15%). Les crises comitiales sont exceptionnelles (69).

2-2-3-12-2 Les méningiomes du nerf optique :

Ils représentent 1 à 2% des tous les méningiomes intracrâniens et 35% des tumeurs du nerf optique. Il faut distinguer les méningiomes primitifs du nerf optique qui naissent des cellules méningothéliales issues de la membrane arachnoïdienne entourant le nerf optique intra-orbitaire et qui peuvent s'étendre le long du canal optique vers l'espace intracrânien, des méningiomes secondaires qui naissent au niveau du planum sphénoïdal, de la tubercule de la selle ou de l'apophyse clinéoïde antérieure et qui envahissent secondairement le canal optique.

Leur qualification de « méningiome sans attache durale » est en réalité discutable, puisque la gaine intra-orbitaire du nerf optique est une expansion durale sur laquelle ces

tumeurs peuvent s'insérer. Ces méningiomes sont rencontrés chez la femme jeune et l'enfant. Le tableau clinique est dominé par l'atteinte visuelle. En effet, la baisse progressive non douloureuse de l'acuité visuelle et l'exophtalmie représentent des signes très suggestifs du diagnostic.

Stafford et ses collègues (Stafford et coll., 1998) ont identifié un certain des facteurs de risque potentiels qui peuvent contribuer au taux de récurrence élevé : le jeune âge, baisse de la probabilité de résection complète et les fréquences élevées du mode de croissance en plaque et l'invasion des tissus mous et os environnants (6).

2-2-3-12-3 Les méningiomes intra-osseux :

Les méningiomes purement intra-osseux sont rares et doivent être distingués des méningiomes intracrâniens avec invasion osseuse, particulièrement ceux avec une fine plaque (Crawford 1995 ; Kuzeyli 1996 ; Daffner 1998). Les méningiomes primitifs intra-osseux provoquent une importante réaction hyper-ostotique et peuvent entraîner la formation des foyers ostéolytiques qui miment radiologiquement la dysplasie fibreuse, une maladie de Paget. Ils siègent souvent au niveau des sutures crâniennes, menant à l'hypothèse que ces tumeurs peuvent survenir à partir de villosités arachnoïdiennes piégées dans les sutures crâniennes pendant le remodelage crânien à la naissance. Une autre hypothèse est le piégeage dural dans les lignes de fracture, bien que la notion de traumatisme crânien est rare (Crawford et coll, 1995)(6,57).

2-2-3-12-4 Les méningiomes ectopiques :

Le premier cas de méningiome extradural fût décrit en 1730 par Johann Salzman et depuis plusieurs cas de méningiome ectopique extraduraux ont été décrits. Dans les plus larges séries décrites, le méningiome extradural représente moins de 2% de tous les méningiomes.

Quatre types de méningiomes ectopiques sont rencontrés :

- **Les méningiomes primitivement intracérébraux** : étendus secondairement aux tissus péri-cérébraux : voûte, périoste, scalp, l'envahissement ne préjuge pas du caractère malin ou non de la lésion. L'origine de cette extension est incertaine (granulations arachnoïdienne, sutures ou diploé). Les méningiomes intra/extra-crâniens de la voûte sont souvent parasagittaux, bilatéraux une fois sur deux, et plus fréquents en région frontale.
- **Les méningiomes naissant des cellules arachnoïdiennes** : situées le long des nerfs crâniens, au-delà de leur émergence à la base du crâne, comme le sont ceux développés dans l'orbite à distance du nerf optique ou au niveau du cou.
- **Les méningiomes sans connexion apparente avec le trajet des nerfs crâniens** : parenchyme cérébral, périoste de la voûte, diploé, scalp, parotide, maxillaire. Ils naîtraient de cellules arachnoïdiennes embryonnaires ectopiques.

Dans environ 18% des cas ces méningiomes ectopiques sont multiples.

2-2-4 Les formes cliniques

2-2-4-1 Méningiomes pédiatriques :

Ils peuvent représenter un véritable défi diagnostique et thérapeutique, du fait de leurs particularités cliniques et pathologiques.

Incidence

Les méningiomes pédiatriques représentent environ 3% des tumeurs intracrâniennes pédiatriques, et 0,4% à 4,0% des méningiomes tous âges confondus.

Les différentes publications montrent une incidence entre 1,3 et 2,4%. La moyenne d'âge au moment du diagnostic varie de 8 à 15 ans. Les cas congénitaux et infantiles sont très rares. La distribution en fonction du sexe est variable.

Il existe, à l'inverse de l'adulte, une prédominance masculine avec environ 71% dans quelques études. Cette tendance s'inverse progressivement avec l'âge(70).

Données cliniques :

La présentation clinique dépend de l'âge de l'enfant et de la localisation du méningiome. Chez le bébé, le tableau clinique peut se résumer à une simple augmentation du périmètre crânien, ou parfois à une déformation localisée de la voûte causée par la réaction osseuse. A un âge plus tardif, le déficit neurologique focal est le signe le plus fréquent, suivi par l'hypertension intracrânienne et l'épilepsie. L'incidence de l'épilepsie varie de 20 à 31% dans la littérature, ce qui est similaire à celle chez l'adulte. Environ 25 à 40% des enfants ayant un méningiome ont une NF2.

Les localisations supratentorielles sont prédominantes (66%), les localisations au niveau de la FCP et les ventricules représentent (19%) et (17%)(34,71).

Diagnostic radiologique :

Les méningiomes pédiatriques présentent des caractéristiques IRM similaires à celles des méningiomes de l'adulte, avec quelques particularités :

- L'absence d'attache durale ou de signe de la « queue de comète ».
- La fréquence des localisations inhabituelles : intra-ventriculaires et notamment du ventricule latéral (9,4%) selon la revue de Germano et al; la fosse postérieure avec une incidence variant de 19 à 46% alors qu'elle est seulement de 10% chez l'adulte.
- Composante kystique prédominante.
- Présence de calcifications et d'une réaction osseuse. (31 à 32% des cas) (6,72).

Évolution :

Il y a quelques années, les méningiomes pédiatriques étaient considérés comme de pronostic plus réservé que celui de l'adulte, et ce, en raison de leur grande taille, leurs localisations inhabituelles et l'incidence élevée de signes histologiques de malignité.

Initialement, des taux de mortalité assez élevé allant jusqu'à 40%, ont été rapportés dans la littérature. Ce taux élevé s'expliquait par les difficultés neuro-anesthésiques et la fréquence des sarcomes méningés. Des publications récentes ont montré des taux de mortalité beaucoup moins importants (71,72).

2-2-4-2 Les méningiomes du sujet âgé :

De nombreuses études ont montré une incidence croissante des méningiomes avec l'âge, le taux augmentant régulièrement par tranches d'âge de 10 ans jusqu'à 80 ans et plus.

Le vieillissement de la population et les progrès considérables de l'imagerie permettent

actuellement d'envisager l'exérèse de ces tumeurs après 70 ans. La découverte fortuite, sur un scanner ou une IRM, d'une tumeur évoquant le diagnostic de méningiome ne doit pas conduire systématiquement à une sanction chirurgicale mais plutôt à un suivi clinique et radiologique.

Ce n'est que devant des critères d'évolutivité indiscutables qu'une intervention peut être évoquée.

La symptomatologie clinique des méningiomes du sujet âgé ne diffère pas de celle de l'adulte d'âge moyen, parfois confusion mentale et dystaxie dominant le tableau clinique(6,34,73).

2-2-4-3 Méningiome et grossesse

L'impact de la grossesse sur la genèse ou l'aggravation d'un méningiome est difficile à établir ou apprécier, car il s'agit d'une situation relativement rare et rapportés sous forme de cas isolés, parfois colligés en petites séries.

La relation entre la grossesse et l'apparition de méningiome a été décrite par Cushing et Einsenhardt, mais le premier cas a été rapporté par Bernard en 1898. Il a observé une aggravation des signes cliniques pendant la grossesse, et leur amélioration en post-partum. Il semble que l'état gravide ne favorise pas la survenue des méningiomes, puisque par tranches d'âges identiques, l'incidence des méningiomes n'est pas plus importante chez les femmes enceintes que non enceintes. En revanche, l'état gravide semble favoriser la croissance tumorale et l'apparition de nouveaux symptômes. Cette constatation peut s'expliquer par trois types d'arguments :

- Majoration de l'œdème cérébral et de l'hypertension intracrânienne : Les phénomènes de rétention hydro sodée et de perméabilité vasculaire sont importants au cours du troisième trimestre de la grossesse.
- Immunotolérance accompagnant la grossesse : La grossesse représente une condition immunologique particulière en raison de la présence d'antigènes tissulaires étrangers. Cet état rend possible l'immunotolérance de la mère pour le fœtus. Ce même mécanisme est imaginable vis-à-vis des antigènes tumoraux. L'effet de ce mécanisme est donc probablement modeste.
- Accélération de la croissance tumorale : L'interaction des récepteurs hormonaux stéroïdiens avec des hormones impliquées pendant la grossesse est un mécanisme susceptible d'accélérer la croissance tumorale au cours de celle-ci.

La comitialité est un des symptômes révélateurs les plus fréquents. Il n'aboutit pas en soi à une indication neurochirurgicale, mais à une médication anticomitiale.

L'hypertension intracrânienne sévère et l'apparition ou l'aggravation de troubles visuels sont les deux indications à un geste neurochirurgical pendant la grossesse.

Le traitement des méningiomes au cours de la grossesse représente un problème relativement rare et difficile. La stratégie thérapeutique est très influencée par deux facteurs que sont l'âge de la grossesse et les symptômes (6,74).

2-2-4-4 Les méningiomes multi-récidivants

Le terme de méningiome multi-récidivant est retenu pour les patients présentant plus d'une récurrence après une exérèse complète de type Simpson I.

Quelques cas ont été rapportés dans la littérature et une série de dix cas inhomogène sur

le plan histologique a été rapportée. Il a été noté une similitude de la séquence clinique avec une récurrence après une exérèse complète et un laps de temps entre les récurrences de plus en plus court.

Il a été également observé un sexratio H/F plus élevé. Aucune modification histologique n'apparaît au fur et à mesure des récurrences. En revanche, dans la littérature des cas de transformations de méningiomes bénins en méningiomes atypiques sont rapportés. Dans ce cas de figure, les anomalies cytogénétiques multiples existaient déjà au niveau de la tumeur initiale, conférant à ces anomalies une valeur prédictive positive de récurrence certaine (6,34).

2-2-4-5 Les méningiomes multiples versus multicentrique

A côté du caractère éventuellement récidivant des méningiomes, une autre particularité de ces tumeurs mérite d'être soulignée : leur possible multiplicité ou leur multi-focalité. La découverte de multiples méningiomes chez un seul patient n'est pas rare, rencontré dans environ 3 % des séries chirurgicales et 8% des séries autopsiques sans notion de NF2 (Nakasu et coll., 1987 ; Stafford et coll., 1998).

Les explications potentielles incluent :

- Un effet de champ avec des facteurs génétiques et/ou environnementaux prédisposant de larges zones des méninges à une transformation néoplasique (processus analogue à une NF2),
- Dépôts dure-mériens de dérivés d'une tumeur isolée par propagation dure-mérienne (processus monoclonal)

Les méningiomes multiples peuvent se rencontrer dans plusieurs circonstances :

1. **Dans le cadre général des phacomatoses** : Notamment la maladie de Recklinghausen, sujets jeunes, de moins de 30 ans.
2. **De découverte fortuite** : Ceux-ci peuvent être isolés, séparés les uns des autres, plus volontiers situés dans un même compartiment intracrânien, ou dans d'autres cas réaliser une véritable méningiomatose.
3. **En postopératoire** : il s'agit alors de méningiomes parfois récidivants, au voisinage de la zone opérée ou parfois naissant à distance de la première tumeur, dans un autre hémisphère, dans la fosse postérieure, dans le canal rachidien. Il s'agit là d'une forme très particulière de méningiomes multiples qui n'apparaît qu'après une 1ère intervention portant sur un méningiome apparemment unique.
4. **En post radiothérapie**

L'incidence globale varie de 5,9 à 10 %, la prédominance féminine des méningiomes multiples semble être importante de 8,8 à 13 :1 selon les séries. Par ailleurs, les patients atteints semblent être plus jeunes et le taux de récurrence plus élevé (6,75).

2-3 Radiologie

Le diagnostic neuroradiologique des méningiomes a été totalement révolutionné par les avancées considérables en imagerie qui ont permis ainsi un diagnostic précis, fiable et une analyse adéquate des méningiomes.

Les radiographies standards du crâne ont perdu tout intérêt dans le diagnostic des méningiomes intracrâniens, et ce depuis l'apparition du scanner et de l'imagerie par

résonance magnétique (IRM). Les clichés simples peuvent, certes, révéler une exagération des sillons artériels méningés, une hyperostose, une érosion osseuse, ou des calcifications tumorales. Ces signes sont exceptionnellement révélateurs et sont plutôt retrouvés, comme éléments accompagnateurs de l'image tumorale proprement dite sur des coupes tomodensitométriques traitées en fenêtres osseuses.

Les progrès réalisés dans les techniques d'imagerie radiologique, comme la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ont amélioré la capacité de prédire le grade et le succès d'une résection complète de la masse.

Les informations radiologiques sur le site d'attachement durale, l'emplacement, la sévérité de l'œdème et le déplacement des structures neuro-vasculaires sont utiles pour la planification de l'approche opérationnelle et ont un effet sur les résultats.

2-3-1 La TomoDensitoMétrie (TDM)

Depuis son apparition, la TDM représente toujours un moyen diagnostique fiable de méningiomes, puisque selon les séries on obtient entre 95 et 100% de diagnostic positif. On admet que le scanner sans contraste détecte 72 %-85% des méningiomes, après injection iodée, il en détecte 95%.

Le scanner permet une meilleure analyse des structures osseuses et garde son intérêt notamment dans les méningiomes de la base du crane particulièrement quand une d'abord basse est projetée.

Si la clinique oriente vers une pathologie d'un " conduit " (canal optique, méat acoustique interne, foramen jugulaire) ou de toute autre région anatomique exigüe ou difficile à explorer par le scanner (sinus caverneux, foramen magnum), l'indication d'une IRM d'emblée se justifie.

Cet examen est réalisé classiquement en coupes axiales en fenêtres parenchymateuses et osseuses. L'acquisition classique en mode incrémental dans le plan neuro- ophtalmique (PNO) est actuellement remplacée sur des nouveaux imageurs à rotation continue et à détecteurs multi-barrettes par des acquisitions volumiques. L'avantage de ces acquisitions est de pouvoir réaliser des reconstructions multiplanaires avec une épaisseur de coupe variable(76).

2-3-1-1 La TDM sans injection de produit de contraste

L'aspect typique du méningiome réalise : une masse homogène à forme sphérique ou lobulée, à contour réguliers parfois en plaque. Ses contours sont le plus souvent réguliers et nets, refoulant le parenchyme adjacent, présentant un point d'attache à une structure méningée durale et souvent osseuse.

Sur les coupes non injectées, le méningiome est souvent légèrement hyperdense ou iso-dense par rapport au parenchyme cérébral.

L'étude des densités montre

- Une lésion hyper dense 70% à 75% des cas
- Une lésion Iso dense 25% des cas,
- Rarement hypodense (1% à 5% des cas).

Il peut présenter des calcifications disséminées centrales ou périphériques (20% à 25% des cas), ce qui peut « artificiellement » augmenter par endroits sa densité et lui donner

un aspect hétérogène.

Le méningiome est entouré d'une zone hypodense (60% des cas environ) des cas en rapport avec la présence d'œdème cérébral péri-tumoral ou de kyste arachnoïdien rempli de LCR.

Parfois on rencontre des formations kystiques au sein de la portion charnue de la tumeur pouvant rendre le diagnostic de nature plus difficile.

Parmi les méningiomes dits kystiques, on distingue des formes dont le kyste (parfois multiples) est centro-tumoral, péri-tumoral ou à la fois intra et péri-tumoral. Le rehaussement après injection iodée de la paroi d'un kyste péri-tumoral incite à penser que cette paroi est méningiomateuse(76).

2-3-1-2 La TDM avec injection de produit de contraste

On observe un rehaussement intense de la portion charnue, homogène dans environ 90% des cas. Plus rarement le rehaussement est hétérogène en raison de la présence de formations kystiques, de calcifications, de sang, de graisse ou de nécrose.

Le diagnostic TDM de méningiome sera alors étayé par :

- L'existence d'une insertion durale qui peut être large ou étroite, se raccordant à angle obtus avec la dure-mère [86]
- L'existence de signes osseux (hyperostose, sillons vasculaires) au niveau du point d'insertion de la tumeur. Une lyse osseuse est plus rare mais n'élimine pas le diagnostic de méningiome.

La TDM permet une bonne analyse de l'os, et permet d'objectiver les signes suivants :

2-3-1-2-1 Calcifications

Observées sur 20 – 27%, généralement microscopique ou ponctuelle, mais peut être grande taille et se présenter sous forme d'un, conglomérat périphérique ou central.

La présence de calcifications est en faveur du caractère psammomateux du méningiome, de l'évolution lente, progressive et la nature bénigne de la tumeur car Les méningiomes malins sont rarement calcifiés.

2-3-1-2-2 Hyperostose

Un signe caractéristique des méningiomes est l'hyperostose en regard du calvarium, observée dans 18 à 50% des cas.

Elle ne se produit que dans les masses qui sont immédiatement adjacentes à l'os comme les méningiomes en plaque : concerne dans 90 % des cas l'os sphénoïdal.

L'ostéome, une dysplasie fibreuse, la maladie de Paget, et l'hyperostose frontale peuvent imiter l'hyperostose typiquement vu dans les méningiomes.

2-3-1-2-3 Endostose

Épaississement de la table interne en regard de la base d'implantation méningée.

Au niveau de la base du crâne, l'endostose se manifeste par une dilatation des cavités sinusiennes en regard de la base d'implantation méningée : Pneumosinus dilatans

2-3-1-2-4 Lyse osseuse

La destruction osseuse est rare, retrouvée dans approximativement 3% de cas. Les

foyers de lyse osseuse sont typiquement contigus aux zones d'hyperostose. Les lésions purement destructrices doivent faire évoquer d'autres lésions : métastases, myélome (8,76).

2-3-1-3 La concordance TDM-histologie

Les critères TDM de non bénignité

- Aspect hétérogène
- Présence d'un œdème périphérique important et absence de calcifications intra tumorales,
- Présence d'une composante kystique,
- Rehaussement modéré et inhomogène à l'injection de produit de contraste,
- Irrégularité des contours de la tumeur.
- Infiltration du parenchyme cérébral
- Lyse osseuse,
- Absence de calcification et la présence de nombreux vaisseaux intra tumoraux (8,77).

Ces signes restent controversés et les méningiomes malins ne peuvent pas être distingués de façon certaine sur les seules données tomodynamométriques (9,78).

L'existence de contours irréguliers est souvent le garant de difficultés de dissection entre le parenchyme sain et la tumeur. Dans ce domaine l'IRM est très supérieure au scanner.

La TDM peut parfois prédire le type de la variante

- Les méningiomes fibroblastiques, transitionnelles et psammomateux sont plus denses(79)
- Les méningiomes microkystiques sont hypo-denses (79)

2-3-2 L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

2-3-2-1 L'IRM conventionnelle

Représente à l'heure actuelle la technique de référence dans l'exploration des méningiomes intra crâniens car elle permet grâce à des acquisitions multi-planaires avec différentes séquences :

- De préciser la topographie de la lésion, son extension locorégionale notamment aux structures neuro-vasculaires
- D'analyser la masse tumorale et de l'interface méningiome/parenchyme cérébral
- De rechercher des critères orientant vers la malignité, ou vers un diagnostic différentiel
- D'apprécier la qualité de l'exérèse chirurgicale et le risque de (8,77).

Les séquences T1

Sont les moins performantes pour visualiser le méningiome mais permettent de bien étudier la substance grise, les signes retrouvés sont :

- Le méningiome
 - Signal iso-intense à la substance grise : 60%
 - Discrètement hypo-intense : 40 %
- Zone intra-tumorale hyper-intense en T1
 - Hémorragie intra-tumorale,
 - Composante lipidique
- Zones intra-tumorale hypo-intenses T1
 - Calcifications, psammomes : fortement hypo-intenses
 - Zones kystiques et/ou nécrotiques.

Les séquences T2 et Flair

Le signal est variable. Un peu moins de la moitié restent iso intenses. Les autres sont hyper ou hypo intenses. Ces séquences permettent de bien visualiser les kystes de LCR (80%) qui paraissent en hyper-signal T2 et le flux vasculaire en a-signal.

Les séquences FLAIR sont intéressantes pour étudier l'œdème péri-tumoral et visualiser la « queue de comète » durale(76).

Il n'existe pas de corrélation entre l'intensité du signal en T1, la consistance de la tumeur et son type histologique. Par contre, l'hyper intensité relative de la tumeur (rapportée à celle de la substance grise) en séquence pondérée T2 est corrélée à l'importance de sa vascularisation.

Les méningiomes hyper intenses au cortex en T2 sont de consistance molle ou ayant des atypies cellulaires ou des composantes mélaniques, angiomateuses ou syncytiales .Les méningiomes hypo-intenses au cortex en T2 sont plutôt fibroblastiques ou transitionnels(8).

Après injection intraveineuse de Gadolinium

On note une prise de contraste intense et homogène dans plus de 95% des cas. Cette séquence représente un moyen fiable pour éviter les faux négatifs.

Ce rehaussement intéresse la portion charnue de la tumeur et de la dure-mère adjacente, ce qui donne un aspect de prise de contraste linéaire en « queue de comète» qui reflète une infiltration tumorale et une inflammation provoquée de la dure-mère: signe très évocateur, mais inconstant (35% à 80 %) et non spécifique du diagnostic de méningiome(77).

Les cas de méningiomes kystiques

L'IRM permet de mieux analyser les parois des kystes dont le contenu apparaît soit iso intense, soit hyper intense en T2 par rapport au liquide céphalo-rachidien, sans corrélation possible avec la nature du liquide kystique (hémosidérinique, nécrotique ou cérébro-spinal).

Le rehaussement au gadolinium de la paroi du kyste est en faveur d'un kyste intra-tumoral, et donc de la nature méningiomateuse de cette paroi.

L'IRM ne permet pas toujours, face à une tumeur kystique accolée à la dure mère, de faire formellement la différence entre méningiome et tumeur gliale(8).

L'œdème péri tumoral

Peut être visible en séquence pondérée T1 sous forme d'une image hypo intense de la substance blanche adjacente au méningiome, mais il est mieux apprécié en T2 et en séquence FLAIR. Ces séquences peuvent révéler un œdème parfois considérable, sous forme d'une large image hyper intense de la substance blanche de tout un hémisphère ou encore un œdème plus discret (8).

Interface entre la tumeur et le parenchyme cérébral

Plus intéressante sur le plan chirurgical, est la constatation dans 2/3 des cas d'un liseré d'hypo signal en T1, à la périphérie de la tumeur, la démarquant ainsi du parenchyme cérébral : il correspond le plus souvent à un très mince espace dans lequel est emprisonné du liquide céphalo-rachidien, mais peut également représenter des veines périphériques nombreuses et dilatées, des branches artérielles déplacées, ou du tissu collagène si ce liseré reste hypo-intense en T2. L'existence d'un liseré hypo intense en T1 et hyper intense en T2 signe l'existence d'une interface liquidienne entre la tumeur et le cortex indique une dissection facile du méningiome.

A l'inverse, des contours irréguliers, dentés, sans interface visible entre tumeur et parenchyme cérébral, voire inclusion de vaisseaux corticaux à la périphérie de la tumeur, laissent présager une dissection plus difficile de la tumeur (8,80).

2-3-2-2 L'angio-IRM

En temps de vol permet une étude de la macro-vascularisation cérébrale et permet ainsi d'analyser la répercussion du méningiome sur la circulation veineuse.

Elle permet de détecter un envahissement des sinus veineux (méningiomes parasagittaux et à proximité du sinus transverse). Elle apporte également des éléments préopératoires importants concernant la perméabilité des sinus veineux (81).

2-3-2-3 L'IRM Spectroscopique (H-MRS ou IRMs)

L'étude des méningiomes peut révéler plusieurs éléments caractéristiques.

Leur spectre montre l'absence de pic N-acetyl-aspartate (NAA) avec une valeur élevée de choline et un taux bas de créatine assez caractéristique. On note parfois un taux élevé d'alanine (TE court) 32 à 100% ce qui permet aussi de les distinguer des gliomes et des métastases.

On remarque un niveau élevé du rapport glutamate/glutamine, ce qui peut aider à les différencier des autres lésions intracrâniennes. Un pic de lipide-lactate est corrélé au caractère agressif du méningiome(8,78).

2-3-2-4 L'IRM fonctionnelle

2-3-2-4-1 L'IRM de perfusion

— Principe

Par les informations physiologiques qu'elle apporte, l'imagerie de perfusion permet de mieux caractériser l'extension et le grade des méningiomes de façon très complémentaire avec les données de l'IRM conventionnelle. Elle fournit des cartographies in vivo du volume sanguin cérébral (CBV) qui représente la vascularité tumorale permettant une évaluation directe de son angiogenèse.

L'analyse du signal lors du premier passage du traceur (le Gadolinium) permet d'estimer plusieurs paramètres dont le temps de transit moyen (TTM) et le volume

sanguin cérébral (CBV).

Les courbes d'imagerie de perfusion sont obtenues à l'aide de séquences écho-planaires pondérées T2 avant, pendant et après l'injection du bolus de gadolinium.

Les courbes reflètent la perméabilité entre les compartiments intravasculaires et extravasculaire, ainsi que le volume sanguin cérébral. Le volume sanguin cérébral relatif (rCBV) est mesuré dans une tumeur par rapport à la substance blanche controlatérale normale.

Un rapport rCBV supérieur à 2 est corrélé dans de nombreuses études à l'existence d'une prolifération micro-vasculaire (8,82,83).

— *L'intérêt de l'IRM de perfusion*

- En cas d'imagerie morphologique atypique qui pose un problème de diagnostic différentiel, l'approche histologique notamment dans la précision du grade, en effet, l'étude des courbes de perfusion dynamique a permis de démontrer une corrélation entre la constante de transfert de volume (K-trans) et le grade histologique.
- Fournir des informations utiles sur l'approvisionnement vasculaire qui ne sont pas obtenues sur l'IRM conventionnelle.
- Fournir des informations pronostiques en aidant à distinguer les méningiomes bénins des méningiomes atypiques/malins.

— *Résultats en faveur du diagnostic de méningiome*

- Une importante néo-angiogenèse, une absence de la barrière hémato-encéphalique,
- Un volume sanguin cérébral relatif (rCBV) élevé : rCBV = 9 ± 4 en dehors des formes psammomateuses (8,77,83).

2-3-2-4-2 *L'IRM de diffusion*

Principe

Les séquences de diffusion mesurent, à l'échelle microscopique, le déplacement des molécules d'eau dans les tissus. Ces mouvements sont caractérisés par le coefficient de diffusion apparent appelé ADC. La valeur quantitative de l'ADC est mesurée en millimètre carré par seconde au sein d'une région d'intérêt. Plus la diffusion est limitée, plus la valeur de l'ADC est faible. Les valeurs de l'ADC peuvent être analysées de façon reproductible par une étude relative par rapport à une zone saine ou à une population témoin de sujets sains (8,84).

Intérêts

Cette technique permet d'apporter de nouveaux paramètres pour caractériser la densité cellulaire tumorale, mieux apprécier le type cellulaire, le grade et la réponse au traitement.

Résultats

Les méningiomes bénins sont en iso-signal sur les images de diffusion avec un coefficient apparent de diffusion (ADC) normal ou augmenté. Parfois, ils peuvent être en hyper-signal discret en raison de l'allongement de T2, ou avoir un signal hétérogène.

Récemment, les séquences de diffusion associées à l'imagerie par tenseur de diffusion ont permis une avancée vers la différenciation des sous-types

histologiques [90].

De plus de nombreuses études ont montré une bonne corrélation entre le coefficient apparent de diffusion (ADC) et le niveau du Ki67.

Critères en faveur de non bénignité

Un hyper-signal en diffusion et une baisse de l'ADC (8,77,84–86).

2-3-2-5 La concordance IRM-Histologie

Certains critères radiologiques permettent d'approcher le diagnostic histologique concernant le grade et la variante ce qui est un apport non négligeable pour la prise en charge chirurgicale. Effectivement l'IRM conventionnelle (T1, T2, FLAIR) fournit des éléments qui permettent cette orientation (tableau récapitulatif). L'IRM fonctionnelle de diffusion (ADC) permet de prévoir l'agressivité du méningiome (8,79,85,87–89).

Les critères IRM de non bénignité

- Rehaussement hétérogène, nécrose
- Interface tumeur/encéphale floue,
- Contours irréguliers, « mushrooming »
- Lyse osseuse en regard de la base d'insertion
- Absence de calcifications
- Œdème péri tumoral étendu
- Un ADC bas en diffusion

Tableau 1 : signes IRM des méningiomes

Type histologique	T1	T2	Diffusion	Autres signes
Fibroblastique	Iso ou hypor-signal	Iso ou hypo-signal	facilité	TDM
Méningothéliomateux	Iso ou hypo-signal	Hyper-signal	facilité	
Transitionnel	Iso ou hypo-signal	Iso ou hypo-signal	facilité	
Psammomateux	Hypo-signal	Hypo-signal oedème (-) Kystes (-)	Similaire au cerveau	
Angiomateux	Iso ou hypo-signal	Hyper	Facilité	
Microkystique	Iso ou hypo-signal+ oedème (88%)	Hyper	Facilité (élevé)	T1 hypo
Sécrétoire	Iso ou hypo-signal	Hyper	Facilité	Crane++
Riche en Lympho-plasmocytes	Hyper-signal	Hyper ou iso , kyste (30%), oedème (60%)	Restreinte	Sujet jeune, anémie
Métaplasique	Variable	Variable	Variable	
Chordoïde		Hyper-signal		
A cellules claires		Mixe iso à hypersignal kyste +oedème	Similaire au cerveau	
Atypique		Mixe hypo et hypo	restreinte	Limites lobulées
Papillaire	Iso ou hypo-signal	Iso>hyper +kyste +oedème	restreinte	
Rhabdoïde	Iso ou hypo-signal	Hyper >iso +kyste (38%) oedème (75%)		
Anaplasique	Iso ou hypo-signal	Mixe hyper à hypo	restreinte	

2-3-3 Le PET scan

Le PET scan reste un examen quantitatif de référence pour étudier les paramètres tant hémodynamiques que métaboliques, mais son utilité dans le bilan préopératoire des méningiomes, n'est pas encore bien établie.

Les méningiomes bénins se distinguent par leur iso-métabolisme.

Les méningiomes atypiques et malins présentent un hyper-métabolisme, ce qui rend leur différenciation des autres lésions malignes plus difficile. Par ailleurs, les données obtenues en cas de récurrence tumorale postopératoire rapportées dans la littérature sont variables de l'iso à l'hyper-métabolisme.

Dans la série de Chung et al cet examen avait une sensibilité de 80% et une spécificité de 57%. Ceci montre que le PET scan est plus sensible que la scintigraphie à l'octroétide, mais il reste beaucoup moins spécifique et il n'y a que 75% de concordance entre les données de l'IRM et le PET scan. Cependant, le PET scan est plus utile pour l'identification des localisations des métastases de méningiome(8,78,90)

2-3-4 La scintigraphie nucléaire

Un avantage limité a été obtenu de l'utilisation de la scintigraphie nucléaire, mais ces tests manquent de spécificité et n'ont qu'une valeur adjuvante aux TDM et IRM de routine.

Les méningiomes ont une forte densité des récepteurs de la somatostatine, ce qui permet l'utilisation de la scintigraphie cérébrale à l'octroétide pour évaluer l'étendue de la maladie et pour aider à distinguer les changements post chirurgicaux de la maladie résiduelle (91,92).

2-3-5 L'angiographie cérébrale

Malgré l'avènement et l'efficacité des nouvelles techniques d'imagerie vasculaire (l'angioMR et l'angioTDM), l'angiographie cérébrale continue à jouer un rôle non négligeable dans l'étude de l'apport vasculaire des méningiomes en montrant ses différentes afférences vasculaires.

Comme pour la plupart des tumeurs richement vascularisées et insérées sur la dure-mère, les méningiomes apparaîtront sous forme d'un " blush " tumoral entre la 4^{ème} et la 8^{ème} seconde après opacification des artères méningées. Cet examen a quasiment disparu aujourd'hui des moyens diagnostiques pour apparaître comme un éventuel élément d'une stratégie thérapeutique.

Elle est en effet surtout réalisée dans le cadre d'une embolisation des pédicules nourriciers du méningiome préalablement à l'exérèse chirurgicale. Ce qui permet de réduire le risque de saignement important en per opératoire. L'artériographie permettra aussi d'étudier précisément les rapports potentiels étroits, soupçonnés en IRM, entre le méningiome et des veines corticales en territoire cérébral fonctionnel, et le degré d'envahissement et d'occlusion des sinus duraux(81) .

2-3-6 Diagnostics différentiels radiologiques :

Les diagnostics différentiels radiologiques des méningiomes sont nombreux d'ordre infectieux ou tumoraux, les plus importants sont représentés par :

Les Hémangiopéricytomes qui ressemblent fortement aux méningiomes à cause de leur implantation durale et leur topographie élective au niveau de la faux. Ils peuvent présenter à l'IRM les signaux caractéristiques de cette tumeur à savoir des hémorragies intra-tumorales, des contours irréguliers une importante vascularisation et une érosion osseuse. Le diagnostic définitif peut nécessiter une investigation angiographique.

Les Schwannomes sont le second important diagnostic différentiel. Les remaniements kystiques et hémorragiques sont classiques, cependant les calcifications, l'hyperostose sont rares. Une queue durale peut être notée. Les Schwannomes sont généralement hypointense sur T1 et hyperintense sur T2, alors que les méningiomes sont plus souvent iso-intenses au cortex.

Les maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose, la tuberculose, les granulomes plasmocytaires et la maladie de Rosai-Dorfman peuvent présenter des lésions de masse à base durale et imiter l'aspect des méningiomes.

Les Gangliogliomes et Xanthoastrocytomes pléomorphe (PXA) peuvent ressembler aux méningiomes kystiques lorsqu'ils sont situés près de la tente du cervelet.

Les métastases méningées, les plasmocytomes, les lymphomes et leucémie Les infiltrations leucémiques peuvent ressembler aux méningiomes en dehors de leur localisation multiples.

Les lésions vasculaires contiguës à la tente du cervelet tel que les angiomes caverneux peuvent également être confondus avec cette tumeur.

Les méningiomes intraventriculaires peuvent être confondus avec des papillomes du plexus choroïde. Ces derniers ne sont pas accompagnés d'hydrocéphalie.

Dans les situations difficiles, le recours à de nombreuses techniques d'imagerie est nécessaire(6).

2-4 Anatomopathologie

2-4-1 Concepts et classification

La grande diversité biologique et histologique des méningiomes a fasciné les médecins depuis le début du XXe siècle.

La majorité des méningiomes prennent naissance à partir des cellules arachnoïdiennes de type CAP qui sont normalement présentes sous forme de petits nids.

Harvey Cushing était le premier en 1922 à avoir introduit le terme de méningiome pour désigner un groupe de tumeurs, qui naissent des méninges du cerveau et de la moelle épinière (7,34).

Avant Cushing, ces tumeurs avaient été évoquées par une variété de désignations, y compris angio-endothéliome, fibroblastome arachnoïdien, endothéliome dural, sarcome durale, endothéliome méningée, fibroblastome méningée, méningoblastome, mésothéliome des méninges, et même le champignon de la dure mère.

En 1922, Obering fut l'un des premiers à diviser méningiomes en sous-types (7,34). Cette classification était fondée sur le concept de la structure cellulaire des méninges et inclus trois groupes différents. Quelques années plus tard, Roussy et Cornil ont élaboré une classification similaire à trois groupes, basée sur la structure cytologique de ces néoplasmes (7,93).

En 1930, Hortega del Rio a conçu une classification, qui a été basée sur les caractéristiques structurales et architecturales de la tumeur(7,34).

L'année suivante, la classification a commencé à s'étendre avec la reconnaissance de la variabilité phénotypique de ces tumeurs.

Bailey et Bucy ont conçu un schéma de classification, représentée par neuf types de méningiome basés sur ces différences phénotypiques. De nombreux termes ont été forgés pour décrire ces types (y compris méningothéliomateux, psammomateux, ostéoblastique, fibroblastique, et angioblastique) dont certains sont d'actualité (7,93).

En 1938, le travail classique de Cushing et Eisenhart a développé ce système de classification pour reconnaître 9 types et 20 sous-types ou des variantes de méningiomes [108]. Les auteurs du premier fascicule intitulé tumeurs du système nerveux central, en abordant les méningiomes, ont indiqué qu'ils utilisaient la Classification de Bailey- Bucy, qui était descriptive et permettait la définition des tumeurs au moyen des colorations standards et spéciales(7,93).

Dans ce premier fascicule des questions ont été posées concernant les tumeursangioblastiques qui devraient être incluses avec les méningiomes (un prélude à la reconnaissance que les hémangioblastomes et hémangiopéricytomes, qui étaient historiquement considérés comme des méningiomes angioblastiques, et qui sont en fait sont des tumeurs différentes).

En 1979, la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs du système nerveux tel que décrit par Zülch a reconnu sept sous-types de méningiome, y compris le méningothéliomateux, le transitionnel, le psammomateux, l'angiomateux, l'hémangioblastique et l'hémangiopéricytique(7,93).

Bien qu'il y'ait eu reconnaissance que les hémangioblastomes et les hémangio-

pericytomes existaient en tant qu'entités distinctes, il y avait encore une réticence à abandonner l'idée que certains méningiomes pourraient ressembler à ces tumeurs.

En outre, la classification OMS a reconnu les méningiomes papillaires et anaplasiques ou malins comme des lésions de plus haut grade.

En 1982, John Kepes dans sa monographie sur les méningiomes a décrit et illustré les caractéristiques de nombreux modèles de méningiomes(7,34).

Un certain nombre de sous-types histologiques de méningiome actuellement reconnus ont eu leur origine dans ce travail (7,93).

Dans la classification de l'OMS publiée en 2000(93), neuf variantes de bas grade (tumeurs de grade I) et trois variantes de grade II et III sont reconnues.

L'édition de 2007 (4ème édition) n'implique pas de changement pour le classement des méningiomes par rapport à celle de 2000, mais reconnaît comme facteurs pronostiques d'agressivité l'envahissement du parenchyme cérébral et les valeurs de l'index de prolifération (94). Dans la dernière révision 2016, l'invasion cérébrale rejoint l'index mitotique de 4 ou plus comme critère histologique suffisant pour le diagnostic de méningiome atypique de grade II (10).

2-4-2 La macroscopie

Les méningiomes montrent une importante diversité des aspects macroscopiques liés principalement à leur localisation, leur mode de croissance, et leurs sous-types histologiques.

La plupart sont de consistance élastique, bien-circonscrits, sphérique, et fermement attachés à la surface interne de la dure mère. La surface tumorale est habituellement lisse ou bosselée.

La tranche de section est jaune, ou brunâtre, souvent siège de bandes striées blanches de tissu fibreux. Les foyers de métaplasie xanthomateuse ou lipomateuse ont une couleur jaune, alors que les foyers de métaplasie cartilagineuse ou osseuse sont blanchâtres.

Les corps psammomateux confèrent à la tranche de section un aspect rugueux.

La décalcification est souvent nécessaire pour les variantes psammomateuses, ossifiées ou en cas d'invasion osseuse (93).

La variante microkystique montre une tranche de section brillante et humide, compatibles avec le nom original de Masson de « méningiome humide ».

Les méningiomes sécrétoires montrent un aspect glanduliforme rouge brun.

L'hémorragie et la nécrose sont rares dans les méningiomes bénins, mais on les voit plus communément après embolisation.

Les méningiomes cellulaires telles que les atypiques et anaplasiques tendent à être plus charnus, avec présence de foyers de nécrose.

Le cortex cérébral adjacent aux méningiomes apparaît souvent comprimé et déformée, formant parfois une cavité qui moule parfaitement la surface du méningiome. Néanmoins, l'interface cerveau-tumeur est typiquement distincte, et la plupart des méningiomes sont facilement énuclées, dans le cas contraire il s'agit de méningiomes invasifs ou adhérent aux leptoméniges.

Les méningiomes orbitaires sont souvent très envahissants, entourant et comprimant le

nerf optique. Les nerfs crâniens et médullaires et les ganglions sont parfois envahis.

Certains méningiomes sont en forme d'haltère, avec des masses tumorales plus importante et les deux côtés sont représentés par une réflexion dure mérienne, comme la faux et la tente du cervelet.

Les méningiomes intra-ventriculaires sont souvent importants, déformant la cavité ventriculaire et entravant la circulation du LCR.

Les méningiomes en plaque sont définis par un mode de croissance en tapis, entraînant de longues extensions dure-mériennes épaissies et rugueuses. Ils sont le plus souvent rencontrés au niveau de la base du crâne, en particulier les ails sphénoïdes responsables de l'apparition de foyers d'hyperostose (7,93).

2-4-3 La microscopie

2-4-3-1 Les variantes histologiques reconnues par l'OMS

2-4-3-1-1 *Le méningiome méningothélial*

Il est connu aussi sous le nom de méningiome syncitial ou méningothéliomateux, c'est une variante classique et commune, faite de cellules tumorales épithélioïdes de taille moyenne formant des lobules, dont certaines sont en partie délimitées par de minces septas collagéniques.

Les cellules tumorales sont en grande partie uniformes, avec des noyaux ovales et une chromatine délicate, des espaces nucléaires clairs et des pseudo-inclusions nucléaires (des invaginations cytoplasmiques) sont notées. Le cytoplasme est éosinophile et abondant, et les processus de cellules tumorales sont délicats et étroitement imbriqués en ultrastructure, non discernés en microscopie photonique, justifiant ainsi la terminologie de « Méningiome syncitial ».

Les spirales (Whorls) et les corps psammomateux sont rares ; lorsqu'ils sont présents, ils ont tendance à être moins présents que dans les sous-types transitionnels, fibroblastiques ou psammomateux.

Les larges lobules ne doivent pas être confondus avec la perte architecturale observée dans les méningiomes atypiques.

Cette variante peut mimer une métastase d'un carcinome de haut grade, la positivité spécifique de la vimentine permet de redresser le diagnostic.

Ce sous-type histologique se rencontre le plus souvent dans la partie antérieure de la base du crâne et est incriminé dans sa formation des mutations non-NF2.

Parce que les cellules tumorales ressemblent si étroitement à celles des cellules arachnoïdiennes normales, l'hyperplasie méningothéliale réactive ressemble occasionnellement à cette variante de méningiome (7,10,93).

2-4-3-1-2 *Le méningiome fibroblastique*

Cette variante qui se compose de cellules à fusiformes formant des faisceaux parallèles, storiformes et entrelacés dans une matrice riche en collagène.

La formation de Whorls et de corps psammomateux est rare. Les caractéristiques nucléaires du méningiome méningothélial sont souvent trouvées focalement.

Les cellules tumorales forment des fascicules avec diverses quantités de collagène intercellulaire, qui sont importantes dans certains cas. Ces fascicules peuvent prêter

confusion avec les tumeurs fibreuses solitaires/hémangio-pericytomes (TFS/HPC). Rarement ils offrent à décrire des palissades nucléaires ressemblant à des corps Verocay, un piège diagnostique exacerbé par l'expression S100 fréquente (70%) mais focale dans ce sous-type, ceci concerne surtout les tumeurs localisées au niveau de l'angle ponto-cérébelleux et la moelle épinière.

La plupart des méningiomes fibroblastiques partagent une expression de l'EMA, une immuno-réactivité négative au STAT6 (95), des mutations NF2 et une localisation au niveau de la convexité cérébrale.

2-4-3-1-3 Le méningiome transitionnel

Dite transitionnel ou mixte, et caractérisé par une prolifération syncytiale et fibroblastique. Ces deux proliférations sont intriquées ou côte à côte et la présence de formations spiralées ou Whorls et psammomes est variable. Il partage avec les méningiomes fibroblastiques les mutations de NF2

et la localisation au niveau de la convexité (10).

2-4-3-1-4 Le méningiome psammomateux

Il est considéré comme une variante du méningiome transitionnel mais il reste toujours distinct des autres types. Ce type est caractérisé par l'abondance des corps psammomateux dont l'agglutination permet de former des masses calcifiées. Les corps psammomateux sont formés par une organisation lamellaire concentrique de produit calcique, de collagène fibrillaire et de fer.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la formation de ces psammomes. En effet, la calcification pourrait commencer à partir des cellules endothéliales des vaisseaux thrombosés, des modifications et de la dégénérescence du collagène péri-vasculaire, de l'apparition de collagène au centre des spirales méningothéliales, de la calcification des produits de sécrétion des cellules arachnoïdiennes, de la calcification des cellules tumorales nécrosées et des néo-angiogenèses aberrantes. Cette variante se caractérise par sa localisation spinale cervicale, et son évolution indolente (10,12)

2-4-3-1-5 Le méningiome angiomateux

Il est caractérisé par une hyper-vascularisation, souvent en association avec des remaniements dégénératifs tels qu'une hyalinisation vasculaire marquée et des atypies nucléaires de nature dystrophique. Malgré les atypies nucléaires parfois alarmantes, la plupart des méningiomes angiomateux sont bénins et sont vus en association avec la variante microkystique.

Il a été suggéré que les deux sous-types sont communément associés à un important œdème cérébral (Tamiya et coll., 2001). En raison de leur hyper-vascularisation, ils sont aussi plus susceptibles d'être traités avec une embolisation préopératoire ou pour être responsable d'une hémorragie peropératoire.

Il est parfois confondu avec d'autres tumeurs hyper-vascularisées, telles que les hémangioblastomes. Les méningiomes angiomateux présentent de façon caractéristique une polysomie du 5, du 13 ou du 20 sur le plan moléculaire (10,34,93).

2-4-3-1-6 Le méningiome micro-kystique

Il est défini par la présence de fins processus cytoplasmiques, d'espaces extracellulaires kystisés et une vacuolisation cytoplasmique (Michaud et Gagne, 1983 ; Ng et coll., 1989).

Ce dernier a parfois une ressemblance frappante avec les cellules stromales de l'hémangioblastome. Les processus de cellules trabéculaires peuvent également mimer

un gliome, notamment en extemporané, les indices importants incluent la localisation dure méridienne et les foyers de morphologie conventionnelle.

Les méningiomes microkystiques conservent généralement leur immuno-réactivité pour l'EMA, même focalement ; en revanche, les hémangioblastomes montrent généralement une forte immuno-réactivité pour la protéine S-100, la NSE et l'inhibine (Lach et coll., 1999 ; Hoang et Abdurakhmanov, 2003).

La ressemblance de cette variante avec les cellules arachnoïdiennes trabéculaire a été déjà été soulignée et l'hypothèse que cette variante représente une forme de différenciation vers ce type de cellules a été émise (ITO et coll., 1991). L'augmentation de l'immuno-réactivité pour le facteur de perméabilité vasculaire/ facteur de croissance endothélio-vasculaire et le récepteur fit-1 ont été potentiellement impliqués dans la formation de kystes, l'hyper-vascularisation et l'œdème péri-tumoral sont communément rencontrés avec cette variante (Christovet coll., 1999).

Les méningiomes microkystiques ressemblent au faible grandissement et en extemporané aux astrocytomes de faible grade. L'insertion dure-mérienne, l'absence d'une immuno-réactivité avec la GFAP, la présence de zones de méningiome plus classiques sont des indices importants(10,93).

2-4-3-1-7 Le méningiome sécrétoire

Il représente la limite extrême épithéloïde du spectre, il se manifeste par une hyperplasie glandulaire et des corps pseudo-psammomateux. Le concept que cette variante représente une forme de métaplasie épithéliale est soutenue par la présence d'espaces glandiformes immuno-réactives aux cytokératines et à l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) avec présence nombreuses microvillosités en ultrastructures.

Les corps pseudo-psammomateux représentent une sécrétion protéinacée intraluminaire, brillante éosinophile ou hyaline, qui diffère des calcifications stratifiées pourpres qui caractérisent les véritables corps psammomateux.

Ces corps pseudo-psammomateux sont composés de produits de sécrétion, d'immunoglobulines, d'alpha-1 antitrypsine, de globuline de lait humain, de cytokératines, et ACE (Probst-cousin et coll., 1997 ; Colakoglu et coll., 2003) (93).

Le méningiome sécrétoire est souvent vu en combinaison avec les méningiomes méningothéliomateux, fibroblastiques ou transitionnels. Par conséquent, le diagnostic différentiel avec un carcinome se pose rarement.

La plupart des méningiomes sécrétoires sont histologiquement et cliniquement bénins, mais certains ont noté une importance de l'œdème péri tumoral et occasionnellement des quantités suffisantes de CEA pour augmenter sensiblement les niveaux sériques. L'infiltration par les cellules mastocytaires peut être importante.

Le méningiome sécrétoire peut être confondu avec un adénocarcinome, car ils forment des lumières glandiformes cytokératines et CEA positives. Cependant, les corps pseudo-psammomateux sont assez distinctifs, et des régions de méningiome plus typiques sont aussi présentes. Sur le plan génétique : les méningiomes sécrétoires sont caractérisés par des mutations de KLF4(K409Q) et TRAF7(96).

2-4-3-1-8 Le méningiome lympho-plasmocytaire

C'est une variante rare et mal définie, représente une forme de méningiome où les traits histologiques classiques sont partiellement masqués par une importante réponse inflammatoire.

Des cellules de plasmocytaires avec des corps de Russell peuvent être observés et dans de rares cas peuvent être associés à une gammopathie polyclonale et une anémie.

L'importance primordiale de cette variante est l'exclusion d'un trouble inflammatoire et néoplasique, tels qu'une méningite infectieuse, une maladie de Rosai Dorfman, les pseudotumeurs inflammatoires, une maladie de Castleman, des nodules rhumatoïdes et divers lymphomes de bas grades soit primitifs ou secondaires.

L'EMA est utile pour mettre en évidence les cellules méningothéliales tumorales, mais il faut faire attention aux nids de cellules méningothéliales qui peuvent être piégés.

Certains cas déjà signalés de méningiome lympho-plasmocytaire constituent probablement des processus inflammatoires avec de l'hyperplasie méningothéliale associée, bien que des cas avec une composante de méningiome conventionnel ont également été décrits.

Les caractéristiques radiologiques varient largement, avec un œdème péri-tumoral fréquent et une localisation multifocale ou diffuse en plaque. Étant donné que les macrophages prédominent souvent et que les cellules plasmocytaires ne sont pas toujours visibles, le terme alternatif « Méningiome riche en inflammation » a également été proposé(10,97,98).

2-4-3-1-9 Le méningiome métaplasique

Les formes du méningiome métaplasique sont le xanthomateux, l'osseux, le cartilagineux, le lipomateux et le myxoïde. Les deux premières sont relativement communes, alors que les trois dernières sont rares.

Il ne s'agit pas d'une véritable métaplasie, mais simplement d'une accumulation de graisse et d'une vacuolisation des cellules méningothéliales typiques qui conservent leur immuno-réactivité pour l'EMA et leur ultrastructure caractéristique (Roncaroli et coll., 2001) ce qui a incité à proposer le terme de méningiome lipidisé au lieu de lipomateux.

La métaplasie osseuse contient des foyers d'os mature qui peuvent être histologiquement identiques à ceux observés dans le crâne adjacent. De même, on ne sait pas si ce processus représente véritable métaplasie, ou plutôt simplement d'une ossification secondaire dans les foyers anciens de calcifications.

Concernant le terme de métaplasie cartilagineuse, il est plus courant de trouver des aspects chondro-myxoïdes au niveau des Whorls plutôt que de véritable cartilage hyalin.

La plupart des méningiomes métaplasiques ne posent pas de problèmes diagnostiques, étant donné qu'ils présentent ailleurs des secteurs de méningiome méningothéliomateux classique, dans le cas contraire les diagnostics différentiels sont représentés notamment par la pseudo-tumeur calcifiante de l'axe neural(10,93).

2-4-3-1-10 Le méningiome à cellules claires

Il a une forte prédilection pour la moelle épinière et la fosse cérébrale postérieure, le nourrisson, l'enfant et l'adulte jeune sont les tranches d'âge les plus touchés.

Il est Reconnu en 1995 comme un type distinct de méningiome avec une forte tendance à la récurrence locale. Variante rare, avec une architecture diffuse et des cellules arrondies polygonales avec un cytoplasme clair et riche en glycogène et un important collagène péri-vasculaires et interstitiel.

Le collagène péri-vasculaire et interstitiel fusionne occasionnellement pour former de grandes zones acellulaires collagéniques. Le glycogène cytoplasmique montre une positivité à l'acide périodique de Schiff et il est sensible à la diastase. La formation de

Whorls est vague et les corps psammomateux sont typiquement absents ce qui augmente les difficultés diagnostiques.

Ils ont un comportement agressif, et les récurrences sont fréquentes avec ensemençement occasionnelles du liquide céphalo-rachidien. Zorludemir et ses collègues ont retrouvé une récurrence de 61% et un taux de mortalité de 23% dans leur série de 14 cas, également une dissémination dans LCR.

Les méningiomes de cellules claires peuvent mimer au faible grossissement une métastase d'un carcinome à cellules rénales (CCR), bien que le stroma collagénique péri-vasculaire et interstitiel soit inhabituel dans ce type de tumeur. Le carcinome à cellules rénales (CCR) est immuno-réactif au CD10 et immuno-négatif avec la progestérone et à la somatostatine(23).

Des formes familiales ont été signalées en association avec des mutations SMARCE1 (99). Le comportement agressif de ces tumeurs a justifié leur classification en grade II de l'OMS, et a été clairement démontré notamment pour les variantes où les cellules claires sont prédominantes.

2-4-3-1-11 Le méningiome chordoïde

Il se caractérise par la présence d'une composante myxoïde prédominante. Comme son nom l'indique, les méningiomes chordoïdes sont définis par leur grande ressemblance avec la tumeur osseuse, le chordome, ils sont composés de rubans de cellules épithélioïdes, à cytoplasmique vacuolaire semblable aux cellules physaliphores, et la production d'une matrice extracellulaire acide riche en bleu Alcian et mucine basophile mucicarmine positive.

Il a été décrit pour la première fois en 1988 par Kepes et collègues, dans une cohorte de sept enfants avec des signes systémiques du syndrome Castleman, y compris une gammopathie polyclonale et une anémie microcytaire (Kepes et coll., 1988).

Dans la plupart des cas, des foyers de méningiome méningothéliomateux conventionnel sont notés. Les méningiomes chordoïdes se présentent souvent sous la forme d'une masse de grande taille de siège supra-tentorielle avec un point d'attache dural, où ni chordome ni gliome du troisième ventricule seraient attendus. Comme pour les autres méningiomes, l'immuno-réactivité à l'EMA et la présence de desmosomes intercellulaires sont caractéristiques.

Les cytokératines, la GFAP et les marqueurs endothéliaux sont généralement négatifs, ce qui les distingue des chordomes des gliomes, et hémangio-endothéliomes épithélioïdes. Basé sur le taux de récurrence de 42% rapporté par Couce et ses collègues (Couce et coll., 2000), l'OMS a assigné cette variante en grade II.

Il convient de noter, cependant, que presque tous les cas récurrents de cette série étaient réséqués de façon subtotal, il reste donc encore une question concernant si le taux de récurrence élevé est dû à une biologie agressive ou le fait qu'ils sont souvent grande taille, difficiles à réséquer en totalité. Il a également été suggéré le rôle du stroma dans la fréquence des récurrences (10,93,100).

2-4-3-1-12 Le méningiome papillaire

Il est reconnu depuis la description de Cushing et Eisenhart en 1938 comme une entité rare mais distincte. La première série de méningiomes papillaires a été publiée par Ludwin et ses collègues en 1975 ; soulignant sa nature très agressive et une prédilection pour les jeunes, y compris les enfants (Ludwin et coll., 1975) (93).

Il est souvent associé à des secteurs de méningiome méningothéliomateux classique, et peut survenir après une ou plusieurs récurrences, généralement en association avec d'autres caractéristiques histologiques de la progression maligne.

Les critères de définition sont peu subjectifs, mais comprennent des structures papillaires ou pseudo-papillaires résultant d'une dys-cohésion cellulaire, ainsi qu'un arrangement péri-vasculaire ressemblant à des pseudo-rosettes épendymaires.

Comme pour la plupart des variantes, les caractéristiques morphologiques ont été décrites et illustrées plus tôt par Cushing et Eisenhardt (1938) chez une de leurs patiente qui a subi 17 opérations pour un méningiome qui est devenu de plus en plus papillaire avec chaque récurrence et qui décédée suite à ses métastases pulmonaires (93).

Les différentes constatations stipulaient que la variante papillaire provient de plus souvent des méningiomes conventionnels siégeant au niveau de la fosse cérébrale postérieure associée à des signes cliniques et/ou histologique de transformation maligne (Ludwin et coll., 1975 ; Pasquier et coll., 1986 ; Kros et coll., 2000 ; Al-Sarraj et coll., 2001)(12,93).

Cette dernière comprend une invasion cérébrale (75%) une récurrence (55%), une dissémination métastatique (20 %), (kros et coll., 2000).

C'est pour ces raisons que l'OMS a opté pour une désignation de grade III pour cette variante et les cas où l'architecture papillaire est prédominante.

Les diagnostics différentiels comprennent les épendymomes et les astroblastomes, étant donné les similitudes morphologiques et l'absence d'une attache dure mérienne évidente. De même, ils peuvent être caractérisés par une densité cellulaire élevée et un cytoplasme réduit, rappelant l'hémangiopéricytome méningée ou tumeurs neuro-ectodermique primitive (PNET). Une cytologie épithélioïde ou rhabdoïde doit faire écarter le diagnostic de mélanome ou de carcinome métastatique(23).

2-4-3-1-13 Le méningiome rhabdoïde :

Il a d'abord été signalé sous forme d'une série de quatre cas en 1998 par Kepes et ses collègues, bien qu'ils aient souligné que Cushing et Eisenhardt avaient précédemment décrit et illustré un cas dans leur monographie, les référant comme un méningiome de type I-variante 3 (Cushing et Eisenhardt, 1938).

Une plus grande série de 15 cas a été publiée plus tard par Perry et ses collègues (Perry et coll., 1998). Les données des deux séries suggèrent que cette morphologie représente une manifestation histologique d'une transformation maligne, puisqu'elle est souvent mélangée avec des foyers de méningiome méningothéliomateux classiques, ces aspect rhabdoïdes peuvent se rencontrer la première fois ou après une récurrence ou même au niveau des métastases.

Il s'y associe souvent des signes d'agressivité histologique tels qu'un indice de prolifération élevé, une invasion cérébrale, et une anaplasie franche.

Les signes cliniques de malignité inclus la récurrence dans 87%, le décès dans 53% et la métastase extra-crâniennes dans 13% (Perry et coll., 1998), justifiant la désignation de grade III attribuée par la classification OMS (Louis et coll., 2000).

La distribution anatomique tumorale est similaire à celles des méningiomes conventionnels.

Le phénotype rhabdoïde peut être superposé sur une architecture papillaire ou montrer une immuno- réactivité inattendue de la GFAP (Perry et coll., 1998 ; Pimentel et coll., 1998 ;

Hojo et Abe, 2001).

Morphologiquement, les caractéristiques rhabdoïdes sont identiques à celles observées dans d'autres types de tumeurs et sont caractérisées par une disposition dyscohésive, des inclusions globulaires ou filamenteuses para-nucléaires, et des noyaux excentriques avec une chromatine vésiculaire et un nucléole proéminent.

Les inclusions correspondent à des faisceaux de filaments intermédiaires spiralés en microscopie électronique qui peuvent être mis en évidence avec immuno-réactivité à la vimentine ou moins communément, par d'autres filaments intermédiaires tels que cytokératines ou GFAP.

À l'heure actuelle, la signification de la présence d'une composante rhabdoïde minime reste incertaine. Les méningiomes rhabdoïdes peuvent ressembler aux tumeurs rhabdoïdes, toutefois, ils touchent surtout l'adulte et ne présentent pas une inactivation du gène INI1/SMARBE1 (absence d'une perte nucléaire de l'INI1) (96).

Ils sont caractérisés par une mutation du gène BAP1 dont la positivité immunohistochimique s'accompagne d'un taux de récurrence élevé.

2-4-3-2 Les entités non reconnues comme variante par l'OMS

2-4-3-2-1 Le méningiome d'aspect oncocytaire

Initialement signalé en 1997, caractérisé par un cytoplasme éosinophile granulaire qui correspond aux accumulations mitochondriales.

Les méningiomes avec un cytoplasme granulaire lié à l'accumulation de lysosomes ou d'autres structures cellulaires sont encore rares et peuvent se chevaucher légèrement avec la variante xanthomateuse métaplasique (93,101).

2-4-3-2-2 Le méningiome « sclérosant » ou « sclérosant spiralé »

Il a été rapporté et est défini par une vaste hyalinisation qui obscurcit la cytologie méningothéliale sous-jacente à l'origine décrite comme une variante pédiatrique, il a été rapporté par la suite chez adultes, parfois associés à une histologie de variante plus conventionnelle et parfois à la variante à cellules claires, et parfois même une positivité insolite caractéristique de la GFAP dans les cellules méningothéliales. Par conséquent, il ne reste pas clair si c'est vraiment une variante distincte ou simplement une exagération de la hyalinisation normale (102,103).

2-4-3-2-3 Le méningiome mucineux :

Il se chevauche à la fois avec les sous-types chordoïde et myxoïde(10).

2-4-3-3 L'infiltrat inflammatoire

À l'heure actuelle, il est bien établi que les cellules immunitaires infiltrant les tumeurs jouent un rôle très important dans le développement et le contrôle de celles-ci.

Les méningiomes sont pénétrés par un infiltrat inflammatoire d'abondance variable, dont la signification reste à déterminer. Les efforts actuels ayant pour objectifs l'identification et la caractérisation de ces cellules immunitaires ont apporté un aperçu significatif dans la compréhension de leurs effets sur le comportement tumoral, en même temps, ils ont ouvert de nouvelles voies thérapeutiques (104).

Bien que ces infiltrations puissent varier sensiblement dans leur composition, elles sont composées essentiellement de macrophages/cellules microgliales et de lymphocytes T en particulier CD8 +, en association ou non avec des cellules NK, et dans une moindre

mesure de lymphocytes B (104).

2-4-3-4 L'hyperplasie méningothéliale

Bien que fréquemment rencontrés dans le cadre de l'autopsie, l'hyperplasie méningothéliale représente une entité mal caractérisée et peut être une source de confusion diagnostique avec les méningiomes [14]. La nature exacte de cette hyperplasie demeure incertaine. Certains indices suggèrent chez les animaux que l'hyperplasie peut représenter une lésion précurseur d'un sous-ensemble de méningiomes. Ces hyperplasies ont été signalées dans certaines situations cliniques : l'âge avancé, les traumatismes, l'insuffisance rénale, l'irritation chimique, les hémorragies et au contact de tumeurs. Pour cette dernière situation, elle peut être importante lorsqu'elle cerne un astrocytome pilocytique du nerf optique (Cooling et Wright, 1979 ; Zimmerman, 1980), ce qui représente une source de confusion diagnostique sur une biopsie.

La queue dure à la marge de la plupart des méningiomes peut contenir des foyers d'hyperplasie méningothéliale, bien que lorsque ces petits nids méningothéliaux sont trouvés, il est difficile de déterminer leur nature normale, hyperplasique, ou néoplasique(34,93).

2-4-3-5 La méningio-angiomatose

C'est une lésion bénigne rare, marquée morphologiquement par une prolifération de cellules méningothéliale et de vaisseaux sanguins impliquant le parenchyme cérébral et les méninges sus-jacente. Occasionnellement, la lésion est associée à un méningiome sus-jacent. L'entité a été décrite pour la première fois en 1915 par Bassoe et Nuzum. Elle se présente comme une forme de plaque ou une masse nodulaire dans le cortex. Le tissu cérébral intervenant peut présenter une minéralisation et une gliose(105).

2-4-4 Le système de grading des méningiomes

Le grade histologique selon la classification OMS 2016 est un facteur pronostique admis(10). L'établissement du grade, en particulier la distinction entre tumeurs de grades I et II, est parfois difficile et soumis à une variabilité inter-observateur non négligeable (7,10,93).

La classification actuelle énumère 16 différents variantes ou sous-types, catégorisés 3 grades histologiques.

2-4-4-1 Le méningiome de grade I

- Toute tumeur présentant une histologie prédominante autre que cellules claires, choroïde, cellules rhabdoïdes, et papillaire.
- Index mitotique inférieur ou égal à 4 mitoses pour 10 champs au fort grossissement (CFG) (1,6 mm²)

Environ 80% des méningiomes excisées sont histologiquement bénins, le taux de récurrence à 5 ans après résection complète est estimé à 5% (10).

Si on associe les méningiomes de découverte fortuite le pourcentage sera plus élevé.

Les méningiomes bénins sont ceux qui ne répondent pas aux critères des grades atypiques/anaplasique et sont représentés par tous les sous-types histologiques, à l'exception des cellules claires, choroïdes, papillaires, et rhabdoïdes (106).

Ils peuvent récidiver plusieurs années après la résection donc, de longues périodes de suivi sont nécessaires.

Contrairement aux autres types de tumeurs, même avec un phénotype bénin ils peuvent montrer des signes d'invasion. Une invasion de la dure mère, de l'os, des tissus mous, des sinus para-nasaux, et même des sinus vasculaires sans que cela ne représente un signe de malignité mais peut compromettre une résection complète. L'invasion cérébrale est rare et impose le passage grade supérieure (93,106).

2-4-4-2 Le méningiome atypique (grade II)

Repose sur les critères suivants :

— Présence d'au moins un des critères majeurs suivants :

- Index mitotique supérieur ou égal à 4 mitoses pour 10 champs au fort grossissement (CFG) (1,6 mm²)
- Invasion cérébrale
- Sous-type choroïde ou à cellules claires

— Et/ou présence d'au moins trois des cinq critères mineurs suivants :

- Cellularité augmentée
- Aspect à petites cellules
- Nucléoles proéminents
- Perte de l'architecture lobulaire (architecture diffuse)
- Nécrose (en l'absence d'embolisation préopératoire)

En utilisant les définitions de l'OMS 2000, 2007 les méningiomes atypiques sont passés de 5% à 7% environ jusqu'à 15 à 20% des cas et sont associés à un risque de récurrence nettement accru et à un risque de décès ou de métastase à distance faible, mais statistiquement significatif.

Ce taux va augmenter avec la nouvelle révision 2016 et l'inclusion de l'invasion cérébrale comme un autre critère d'atypie (10).

Même avec une résection totale, on estime de 40% de la récurrence à 5 ans (Perry et coll., 1997) [14]. Statistiquement, le critère unique le plus fort associé la récurrence est l'indice de prolifération élevé, défini par un nombre de mitoses ≥ 4 mitoses par 10 champs consécutifs à fort grossissement (CGF) (CGF= 0,16 mm² dans Perry et coll., 1997), peu importe que cette constatation soit focale ou diffuse (93).

Il est important de noter que malgré le nom de « Méningiome atypique », les atypies nucléaires ne sont pas utiles, parce qu'on pense qu'elles sont de nature dégénérative et elles peuvent être rencontrées dans les méningiomes bénins notamment les méningiomes angiomateux(10,93).

Les méningiomes prolifératifs semblent parfois remarquablement pâles et monotones ce qui souligne l'importance d'un examen minutieux au fort grossissement même en absence d'autres signes caractéristiques d'agressivité(34).

En l'absence d'une activité mitotique accrue, un méningiome atypique (grade II) nécessite soit une invasion cérébrale, soit au moins trois des cinq critères « moins robustes » ou mineurs.

Les indices utiles au faible grossissement sont la perte de l'organisation architecturale ou architecture ininterrompue ou sheet-like et la formation de petites cellules.

Pour le premier il s'agit d'une perte de la spiralisation classique et de l'architecture

fasciculaire, le second représente des collections de cellules tumorales lymphocytes-like avec perte apparente de cytoplasme (ratio N/C élevé).

L'hyper-cellularité est simplement une accumulation plus diffuse de petites cellules (>53 noyaux sur un diamètre HPF (Perry et coll., 1997), ce critère est subjectif en pratique quotidienne (10,93). Les macronucléoles sont généralement important visibles déjà sur l'objectif (10x) (93).

2-4-4-3 Le méningiome anaplasique (grade III)

Est porté quand

- L'index mitotique est supérieur ou égal à 20 mitoses pour 10 CFG (1,6mm²),
- Et/ou en cas d'aspect franchement anaplasique des cellules tumorales,
- Et/ou en cas de sous-type rhabdoïde ou papillaire

La plupart des critères ci-dessus sont relativement subjectifs, à l'exception de l'index mitotique : la différence entre tumeurs de grades I, II ou III repose ainsi sur le nombre de mitoses pour 10 champs au fort grossissement, en ajustant à la surface de 1,6 mm², la taille d'un champ pouvant varier d'un microscope à l'autre.

Ces tumeurs de grade III, très agressifs sont définis principalement par la présence d'une anaplasie cellulaire ou d'une activité mitotique excessive élevée(10,93). Ils se présentent soit de Novo soit après une ou plusieurs récurrences de méningiomes de grade inférieur (progression anaplasique). Dans ce dernier cas, il y a souvent une poussée de croissance soudaine et spectaculaire détectée radiologiquement.

Les définitions antérieures des méningiomes anaplasiques étaient vagues, et dépendaient principalement de la présence d'une invasion cérébrale, et n'étaient pas toujours associée à un pronostic particulièrement (93).

Toutefois, les classifications (OMS) 2000 et 2007 et 2016 ont adopté des critères plus stricts sur la base d'associations statistiques publiées avec la survie globale :

Soit un nombre de mitoses ≥ 20 mitose/10 HPF ou l'aspect d'un sarcome malin-, carcinome-, ou de mélanome(10).

Ces caractéristiques peuvent être rencontrées focalement ou de façon diffuse. Dans ce dernier cas, un diagnostic final de méningiome exige des preuves complémentaires, telles qu'une notion antérieure de méningiome dans la même localisation (souvent mieux différenciés)

— L'immunohistochimie caractéristiques de méningiome

- Une positivité diffuse à la vimentine
- Une expression focale de l'EMA
- Une positivité du récepteur de la progestérone (habituellement négative ou focale)
- Une expression des cytokératines focale ou négative.

— Les caractéristiques de l'ultrastructure des méningiomes.

- Les processus cellulaires
- Les jonctions intercellulaires, y compris desmosomes

Les autres caractéristiques des méningiomes anaplasiques comprennent de larges zones de nécrose géographique, l'invasion cérébrale, les mitoses atypiques et des valeurs du

Ki-67 dépassant les 20% (10,94).

Les méningiomes anaplasiques ne doivent pas être confondus avec le véritable sarcome méningé et l'ancien terme « méningiome sarcomateux » doit être abandonné, bien que de rares méningiomes anaplasiques puissent montrer de véritables foyers carcinomateux ou sarcomateux de nature métaplasique (93).

Bien qu'il y ait une variabilité considérable, la survie médiane pour les patients atteints de méningiomes anaplasiques est de 2 ans (Perry 1999) et ils présentent généralement des défis thérapeutiques importants lorsque les options chirurgicales et de radiothérapie sont épuisées.

Les révisions successives de la classification (OMS) ont conduit à un nombre accru de méningiomes atypiques, les définitions plus strictes de la malignité ont entraîné une diminution notable des méningiomes anaplasiques.

2-4-5 L'immunohistochimie (IHC)

La majorité des méningiomes fixent l'anticorps anti-EMA (Antigène Epithélial Membranaire). Dans les méningiomes de haut grade (atypiques et malins) cette immuno-réactivité est inconstante et focale.

La réactivité à la vimentine est stable et retrouvée dans toutes les variantes. Cependant, ces données restent non spécifiques et d'une utilité minime dans le diagnostic différentiel.

Le récepteur 2a de la somatostatine est exprimé de façon diffuse dans presque tous les cas (y compris les anaplasiques), mais peut se voir dans les tumeurs neuroendocrines (10,107).

La positivité des protéines S100 est fréquente et focale dans les méningiomes fibroblastiques,

D'autres marqueurs ont été utilisés et décrits dans la littérature, mais leur positivité est très variable et souvent de distribution focale : l'ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire) peut être positif dans les méningiomes sécrétoires, claudin-1, CD-99, bcl-2, et du facteur XIIIa.

D'autres études immuno-histochimiques ont confirmé l'existence de récepteurs hormonaux (œstrogène, progestérone, androgène) qui pourraient avoir une utilité dans l'étude de la survenue de méningiomes chez la femme enceinte, ou en cas d'association avec le cancer du sein ou d'autres néoplasies gynécologiques afin d'évaluer l'impact de certains traitements hormonaux.

Une immuno-réactivité à la GFAP a été signalés pour certains cas (Budka H (1986)(10,93).

2-4-6 Cytogénétique

Plusieurs études ont exploré le potentiel pronostique des anomalies génétiques détectées dans méningiomes pour prédire le risque de récurrence.

La recherche des anomalies est efficace en routine par FISH ou I-FISH (L'hybridation in situ en fluorescence ou en interphase fluorescence) par utilisation de sonde spéciales en fonctions de l'anomalie chromosomique recherchée (1p36/1q25, 7, 9p34, 10, 14q32.3, 15q22, 17q21, 18q21, 22q11.2, X and Y). Les résultats de cet examen sont inclus avec l'âge, le grade tumoral et la localisation pour établir de façon fiable le pronostic de ces tumeurs (108–110).

2-4-7 Données ultra structurales

De nombreuses études se sont intéressées à la structure des méningiomes en microscopie électronique. Peu d'éléments permettent de faire la distinction entre méningiome méningothélial, transitionnel et fibroblastique. Cependant, certains éléments sont souvent rencontrés en microscopie électronique. La présence de filaments de poids moléculaire moyen est fréquente, ce qui se traduit par la positivité à la vimentine. Les processus intercellulaires des cellules interdigités ainsi que la présence de zones hémi-desmosomiques sont caractéristiques du sous-type méningothéliomateux. Ceci peut être utile pour étayer le diagnostic dans les quelques cas où l'immunohistochimie est non contributive.

Les méningiomes sécrétoires présentent une seule ou plusieurs lumières épithéliales.

Ces surfaces cellulaires montrent la présence de microvillosités apicales courtes qui cernent des sécrétions denses. Les méningiomes microkystiques présentent de longs processus cytoplasmiques qui englobent une matrice intercellulaire.

Malheureusement, certains méningiomes anaplasiques restent mal différenciés au niveau ultra-structural, d'autres, cependant, révèlent leur nature méningothéliomateuse, même si celle-ci n'est pas évidente en lumière microscopique et en immunohistochimie(7,10,93).

2-5 Pronostic et facteurs prédictifs

Une bonne connaissance des facteurs pronostiques cliniques et histologiques des méningiomes est utile pour une prise en charge thérapeutique optimale. Ces facteurs conditionnent essentiellement le risque de récurrence. Ce dernier représente la particularité évolutive des méningiomes tout grade confondu même résectionnés en totalité.

2-5-1 Les facteurs sociodémographiques

L'impact pronostique de l'âge et du sexe est controversé

2-5-1-1 L'âge

- Il a été rapporté comme un facteur pronostique. Dans des études portant sur environ 2 000 patients chacune, MacCarty et al et Sankila et al. ont observé une surmortalité chez les personnes âgées(111).
- Dans l'étude de Perry, l'âge du patient <40 ans était associé à probabilité plus élevée de récurrence indépendamment de l'étendue de la résection, du niveau histologique et du sexe(112).

2-5-1-2 Le sexe :

- Comme certaines études, Perry a constaté que le sexe masculin était un facteur pronostique négatif. Il a été noté qu'il existe une relation étroite entre le sexe et le grade, de sorte que les hommes sont plus susceptibles de présenter des méningiomes de haut grade. La raison de ce phénomène n'est pas claire, mais il a été rapporté que les méningiomes anaplasiques sont moins susceptibles d'être immunopositifs à la progesterone(112).

2-5 2 Les facteurs cliniques

2-5-2-1 La topographie :

La qualité de l'exérèse chirurgicale dépend de l'implantation de la tumeur ainsi les localisations tumorales ont été étudiées comme éventuels facteurs pronostiques et les résultats des différentes études sont controversés.

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. Si on considère que les méningiomes de la convexité bénéficient généralement d'une exérèse Simpson 1 par exérèse large de la base d'implantation, 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 (Palma). Or dans d'autres études, la localisation de la tumeur n'influence pas le pronostic et ne modifie pas la survie globale et sans récurrence (6,113).

2-5-2-2 L'infiltration de l'os, des parties molles, de la dure-mère et des structures vasculo-nerveuses :

sont considérés comme des facteurs pronostiques du fait qu'ils sont responsables d'une résection chirurgicale incomplète(112).

2-5-2-3 Le statut hormonal :

Malgré leur prédominance féminine, leur recrudescence pendant la grossesse, leur immuno-réactivité à la progestérone, le statut hormonal n'est pas considéré comme un facteur pronostique. Cependant la perte de cette immuno-réactivité a été constatée dans les méningiomes anaplasiques (93).

2-5-3 Les facteurs radiologiques

Les facteurs radiologiques d'impact pronostique n'ont pas été complètement établis. Des études récentes suggèrent une relation entre les méningiomes de haut grade ou avec un Ki-67 élevé et certains signes radiologiques telles que le "mushrooming", les contours irréguliers, la formation de kystes, l'œdème irrégulier et l'absence de calcifications. La sensibilité et la spécificité de ces caractéristiques nécessite un complément d'études(8).

2-5-4 La qualité de l'exérèse chirurgicale

L'étendue de la résection chirurgicale est un indicateur pronostique puissant. De nombreuses séries confirment le fait qu'une exérèse macroscopiquement complète Simpson 1 à 3 selon les séries, diminue significativement le risque de récurrence, ou au moins prolonge la survie sans récurrence. Un meilleur contrôle local à 10 ans a même été mis en évidence(6,15,112,114).

La qualité de résection dépend intimement des facteurs pronostiques cliniques cités ci-dessus.

D'autres études rigoureuses du risque de récurrence combinant score de Simpson et grade histologique sont nécessaires(115).

2-5-5 Les facteurs histo-pronostiques

2-5-5-1 Le grading histologique

Le grade histologique selon la classification OMS 2016 est un facteur pronostique admis (10).

Depuis le temps de Cushing et Eisenhardt, de nombreuses tentatives de corrélation entre les caractéristiques histologiques, clinico-évolutives et le niveau d'agressivité des méningiomes ont été réalisées. Plusieurs systèmes de grading ont été proposés avec une robustesse variable.

Des défis considérables pour la création de ces systèmes de grading ont été posés par la multitude des aspects « inquiétants » à étudier et par la rareté de certaines variantes qui nécessitait de grandes séries. Plusieurs schémas de grading étaient bien corrélés au pronostic (Jaaskelainen, 1986 ; Maier et coll.,1992 ; Kleihues et coll., 1993) (34), mais souffraient d'une subjectivité des critères, d'une complexité excessive et d'un manque de précision pour une application pratique quotidienne.

Dans un effort d'améliorer la précision et la reproductibilité du grading des méningiomes, une révision des critères diagnostiques des méningiomes atypiques et anaplasiques a été publiée, sur la base des données clinico-pathologiques de deux grande série (Perry et coll., 1997, 1999) (112,116).

Sur la base d'associations statistiques robustes avec la survie sans récurrence et la survie globale, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a largement adoptée ces critères dans leur révision 2000 (Louis et al, 2000), avec deux groupes confirmant par la suite l'utilité pronostique de ce système de grading sur les cohortes (Ho et coll., 2002 ; Korchounov et coll., 2003) (34).

L'édition de 2007 (4ème édition) n'a pas impliqué de changement pour le classement des méningiomes par rapport à celle de 2000, mais elle a reconnu comme facteurs pronostiques d'agressivité l'envahissement du parenchyme cérébral et les valeurs de l'index de prolifération. Dans la révision 2016, l'invasion cérébrale rejoint l'index mitotique de 4 ou plus comme critère histologique suffisant pour diagnostiquer un méningiome atypique de grade II(10,94).

Les classifications l'OMS antérieures avaient considéré l'invasion cérébrale comme un stade clinique plutôt qu'un critère de grading(93).

2-5-5-1-1 L'index mitotique

Il est admis que la qualité de la résection et le grade sont les plus puissants facteurs prédictifs de récurrence et que le niveau de prolifération cellulaire est corrélé avec le grade de la tumeur.

Concernant les méningiomes, l'index mitotique c'est à dire le comptage des mitoses sur 10 champs au fort grandissement X40 (CFG) sachant que (CFG= 0.16mm²) en technique usuelle s'est imposé comme un paramètre morphologique robuste pour une estimation correcte du grade et une évaluation fiable du pronostic, des récurrences et de la survie(34).

Le comptage des mitoses est au cœur du système du grading OMS : c'est une méthode quantitative souvent laborieuse car elle nécessite une bonne technique avec plusieurs

niveaux de coupe et une pertinence de la part du pathologiste afin d'obtenir des valeurs reproductibles notamment pour les tumeurs frontières (grade I et II) (7,34).

Il dépend de nombreux facteurs liés à la technique, à la qualité du prélèvement (fixation) et aux variations du nombre de mitoses d'un champ à un autre (caractère hétérogène) ; il s'agit d'une méthode qui souffre d'un certain degré de subjectivité avec une variation inter-observateur non négligeable (7,34).

L'identification des mitoses peut être facilitée par l'utilisation de marqueurs immunohistochimiques spécifiques à la mitose, telles que la protéine phospho-histone H3 (PHH3) (Kim et coll., 2007 ; Duregon et coll., 2015 ; Olar et coll., 2015). Le comptage mitotique avec PHH3 est plus reproductible et a une plus grande sensibilité pour reconnaître les méningiomes agressifs (Kim et coll., 2007 ; Duregon et coll., 2015 ; Olar et coll., 2015)(27,29,117).

Elle permet une meilleure visualisation des mitoses et une réduction de 50% du temps de leur détection. Ceci a été établie non seulement pour les méningiomes mais également pour de nombreuses tumeurs humaines, y compris les lésions mélanocytaires, le cancer du sein, les astrocytomes, les tumeurs neuro endocrines pulmonaires, le cancer de la prostate, le cortico-surrénalome et les tumeurs musculaires lisses utérines.

De plus, plusieurs études ont indiqué l'importance et la valeur pronostique indépendante de l'indice mitotique PHH3 dans la prédiction du risque de récurrence de méningiomes, totalement réséqués ou non (Kim et coll., 2007 ; Duregon et coll., 2015 ; Olar et coll., 2015) [(27,29,117).

2-5-5-1-2 Les macronucléoles

La présence de nucléoles éminents figure parmi les critères mineurs requis pour un diagnostic histologique de méningiomes atypique dans la classification OMS (Perry et al., 2016) (10,94). Toutefois, ce critère est mal standardisé et ambiguë, parce que la classification de l'OMS ne définit pas les nucléoles éminents (Perry et coll., 2007, 2016) (34)[12].

L'absence d'une définition précise peut expliquer la faible reproductibilité, inter-observateurs dans l'évaluation du macronucléole (Rogers et coll., 2016)(118).

La définition fournie par Perry et Brat (2010) comme « nucléoles visible en utilisant un objectif 10 » est utile pour leur identification et augmente la reproductibilité inter-observateurs (Backer Grøndahl et coll., 2012 ; Rogers et coll., 2016) (118).

Différentes études ont montré que l'utilisation de l'embolisation intravasculaire(EIV) s'accompagne d'une fréquence élevée (49%) de macronucléoles (Barresi et coll., 2013) (119). Cette constatation soulève la question de savoir si la présence de macronucléoles peut être liée à l'EIV avec le risque de sur-grader les méningiomes embolisés (Barresi et coll., 2013)(119).

2-5-5-1-3 La nécrose tumorale spontanée

La nécrose spontanée est considérée comme un critère d'atypie des méningiomes (Perry et coll., 2007, 2016). Sa signification reste limitée, il a été constaté que l'application des critères de grading standard, sans la nécrose, permet une appréciation pronostique correcte (Perry et coll., 1997)(112)

Pour ce critère, le taux concordance est modéré dans les meilleures conditions (Rogers et coll., 2015), probablement lié à la difficulté de faire la distinction entre la nécrose spontanée et nécrose induite, qui peuvent résulter de l'EIV ou de la radiothérapie (118,119).

Certains indices sont utiles pour discriminer les 2 types de nécrose.

- La nécrose spontanée se présente principalement comme de petits foyers impliquant moins de la moitié d'un HPF.
- La nécrose induite se présente sous forme grandes zones confluentes impliquant plus de 1HPF (Barresi et coll., 2013).

En dehors de l'extension, l'aspect histologique diffère également (Barresi et al. 2013)(119). Effectivement, la nécrose spontanée montre une transition graduelle avec les secteurs viables environnants, sous forme d'une couronne de noyaux pycnotiques, tandis que la nécrose induite montre une délimitation abrupte avec la tumeur environnante, sous forme d'une lyse de toutes les cellules au même stade (Barresi et coll., 2013) (119).

2-5-5-1-4 La perte de l'architecture, l'aspect lymphocytoïde et l'hypercellularité

Perte d'architecture ou sheeting dont la traduction en français reste vague et imprécise, les petites cellules à haut rapport nucléo/cytoplasmique et l'hypercellularité représentent les critères d'évaluation les moins reproductibles du grading des méningiomes (Rogers et al. 2015)(118). Le sheeting ou la perte de l'architecture lobulaire peut être frappante mais parfois de distinction difficile. Les petites cellules, définies par Perry et Brat (2010) (34) comme lymphocytes-like, sont difficiles à évaluer et à différencier de l'apoptose ou des cellules immunitaires (Backer-Grøndahl et coll., 2014)(120).

L'hypercellularité est un critère subjectif, qui n'a pas de définition précise dans la classification de l'OMS (Perry et coll., 2007,2016). La définition proposée par Perry et coll. (1997), la présence d'au moins 53 noyaux dans un HPF, mais cela semble être un défi et sa reproductibilité doit être vérifiée.

2-5-5-1-5 L'invasion microscopique cérébrale

L'invasion cérébrale a été décrite depuis Cushing et Eisenhardt, elle a été traditionnellement considérée comme l'expression ultime de la malignité des méningiomes. Cependant, sa rareté relative a rendu son étude difficile.

Sur les 118 méningiomes collectés, Perry a constaté qu'en présence d'une invasion cérébrale et en absence d'anaplasie, les taux de récurrence et de mortalité étaient identiques à ceux observés dans les méningiomes atypiques (grade II) (Perry et coll., 1997)(112). Par conséquent, la propre approche de l'auteur est de les désigner comme méningiomes atypiques quel que soit leur morphologie bénigne ou atypique.

La classification OMS 2000 et 2007 considéraient l'invasion cérébrale comme un facteur pronostique d'agressivité. Il a fallu attendre la révision 2016 pour que l'invasion cérébrale soit reconnue comme un signe d'atypie.

Histologiquement, l'invasion cérébrale est définie comme une infiltration franche de la barrière Piale, plutôt que d'une simple extension le long des espaces Virchow-Robin. L'invasion cérébrale proprement dite doit se faire sous forme de projections tumorales en doigts dans le parenchyme cérébral adjacent.

Dans des cas équivoques, l'immuno-réactivité à la GFAP essentiellement et à défaut au CD44 ou collagène IV est utiles pour mettre en évidence les éléments astrocytaires piégés dans les nids de tumeurs immuno-négatifs(93).

Un large échantillonnage de la résection chirurgicale est recommandé pour améliorer l'évaluation de l'invasion cérébrale (Pizem et coll., 2014)(121) .

Plusieurs études n'ont pas eu d'association claire entre l'invasion cérébrale et la récurrence/progression tumorale (121).

2-5-5-1-6 La variante histologique :

Basée sur leur suivie clinique, les variantes chordoides et à cellules claires sont considérées comme des tumeurs de grade II avec un risque élevé de récurrence notamment lorsque la résection chirurgicale est incomplète. Les méningiomes rhabdoides et anaplasiques sont considérés comme des tumeurs de grade III avec un risque élevé de récurrence mais également de métastase (34).

2-5-5-2 Les facteurs immunohisto-chimiques

Il existe actuellement une importante bibliographie sur l'évaluation de rôle potentiel des marqueurs de prolifération cellulaire dans l'évaluation du profil évolutif et le pronostic des méningiomes (117). Les facteurs énumérés ci-dessous font faire l'objet d'une étude d'exactitude diagnostique.

2-5-5-2-1 La Phospho-histone 3 (PHH3)

La chromatine est un assemblage nucléoprotéique composé d'ADN et de protéines histones. Dans tout organisme eucaryote, on observe 5 classes majeures de protéines histones : H2A, H2B, H3, H4 (les histones nucléosomales) et l'histone H1 (histone linker) (Felsenfeld et Groudine, 2003)(122).

Les histones nucléosomales, ou histones du core, sont de petites protéines basiques, extrêmement conservées d'un point de vue évolutif. Dans un ordre croissant de taille, les histones du core H4, H2B, H2A et H3 comportent entre 100 et 140 acides aminés, équivalant à des poids moléculaires compris entre 11 et 15 kDa. Elles sont constituées d'un domaine C-terminal de structure globulaire, et d'un domaine N-terminal constituant environ 20% du poids moléculaire de la protéine, très riche en résidus arginines et lysines qui leur confèrent leur caractère basique. La plupart des travaux relatifs au rôle de la chromatine ont essentiellement porté sur les extrémités N-terminales des histones, cruciales à la régulation de l'état de compaction de la chromatine (Cheung 2000a)(122).

En effet, il est connu depuis longtemps que de nombreux résidus de ces queues sont soumis à diverses modifications post-traductionnelles, telles que, citées dans l'ordre de découverte, l'acétylation (résidus lysines) (Gregory 2001 ; 2001), la phosphorylation (sérines et thréonines) (Gurley 1973 ; Mahadevan 1991), la méthylation (lysines et arginines) (Bannister et al., 2002), mais également l'ubiquitination (Sun et Allis, 2002)(122).

La phosphorylation, catalysée par les histone-kinases (HKs), consiste en une réaction de transfert d'un groupement phosphate à partir d'une molécule d'ATP vers un résidu sérine ou thréonine.

Il est bien établi le niveau global de phosphorylation des histones fluctue de manière très marquée au cours du cycle cellulaire ce qui se caractérise notamment par l'existence de pics de phosphorylation de l'histone H3 au cours de la mitose (Gurley 1978) [123].

Cette phosphorylation affecte le résidu sérine 10 de toutes les molécules d'histone H3 et semble être liée de manière très directe au processus de condensation des chromosomes. Cette dernière commence pendant la phase S et atteint son maximum pendant la mitose (122).

La phosphorylation mitotique des histones fut observée pour la première fois en 1973 (Bradbury 1973). Celle de l'histone H3 a été observée chez de nombreux organismes et

semble ainsi constituer un marqueur universel de la mitose (Hendzel 1997 ; van Hooser 1998 ; Hsu et 2000 ; Kaszas et Cande, 2000) (122).

L'apoptose implique une phosphorylation de l'histone H2, donc les corps apoptotiques sont immuno- négatifs avec l'anticorps PHH3(122).

D'un point de vue pratique, lorsqu'on utilise des anticorps anti-pHH3, on note souvent des noyaux finement mouchetés. Ceux-ci représentent de petits foyers de phosphorylation H3 de chromosomes individuels se propageant dans tout le génome, avant le début d'un stade mitotique ouvert.

Parce que les figures mitotiques par définition impliquent la condensation de la chromatine, les noyaux colorés positivement en l'absence de condensation de la chromatine typique des mitoses notamment au cours de la prophase ne doivent pas être comptabilisés lors de l'évaluation de l'indice mitotique/pHH3. En outre, l'anticorps anti-pHH3 (Ser10) différencie précisément entre les vraies mitoses et les corps d'apoptose, car la phosphorylation des histones n'est pas associée à l'apoptose

De même, cet anticorps hautement sensible peut également aider à interpréter les artefacts nucléaires d'écrasement qui créent fréquemment des difficultés sur la coloration hématoxyne éosine(HE).

PHH3-immunoréactivité a le potentiel d'être fiable et techniquement robuste pour la détection des figures mitotiques. Elle réduit considérablement la variabilité inter-observateurs liée au comptage mitotique sur la coloration de routine.

La supériorité, la sensibilité de la PHH3 a été montré par de nombreuses études (Ribalta et al, Kim et al, Fukushima et al, Gauchotte et al) (27,30,123).

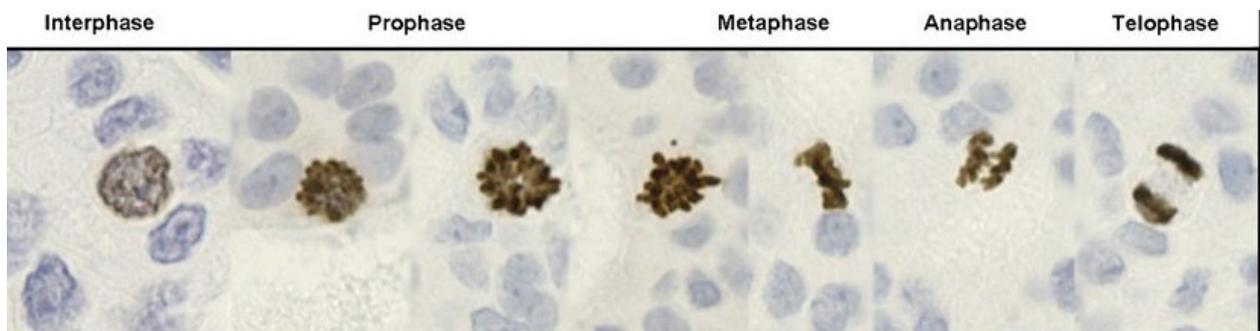


Figure 4 : marquage des différentes phases du cycle cellulaire par PHH3 (Duregon et al 2015) [29].

2-5-5-2-2 Le marqueur de prolifération Ki-67

C'est la protéine la plus étudiée, la plupart des études ont montré une corrélation entre le taux de cellules marquées et le grade histologique et le risque de récurrence, cependant sans valeur pronostique significative dans deux études(124).

Le Ki-67 est un gène codant pour une protéine nucléaire non-histone de 395 KD. L'expression du Ki-67, variable en fonction des différentes phases du cycle cellulaire, est nulle en G0, faible lors des phases S, G1 et G2 et plus élevée en avec un pic pendant la mitose(122).

M. (Bridger et al) ont attribué son rôle prolifératif à sa localisation au niveau de sites extranucléaires au cours de la phase précoce de G1 alors que Mac-Callum et al suggèrent plutôt un rôle structural du Ki-67 dans le nucléole basé sur sa capacité à interagir avec d'autres protéines et à se lier à l'ARN et l'ADN (122).

En routine, le Ki-67 est recherché sur coupes paraffinées avec l'anticorps MIB-1 et son taux calculé en évaluant le pourcentage du marquage nucléaire de 1000 cellules tumorales, soit 100 cellules/10 Grands Champs (GC) (30).

Les difficultés techniques du grading du Ki-67 sont représentées par la nécessité d'avoir une surface de 2 mm² correspondant à 10 GC pour estimer l'index mitotique, cet examen devenant plus délicat sur des prélèvements biopsiques, la taille des champs est variable selon les oculaires des microscopes.

La mesure de l'indice du Ki-67 peut paraître subjective, lecteur-dépendante et peu reproductible, ayant conduit certains auteurs à utiliser des outils informatisés de mesure qui restent trop coûteux pour l'usage en routine (22).

Le niveau du marquage nucléaire dépend de la technique immuno-histochimique adoptée par le laboratoire (manuelle, automate, démasquage, incubation).

2-5-5-2-3 Le marqueur de prolifération MCM6

Les protéines de maintenance mini-chromosome (MCM) jouent un rôle dans la réplication de l'ADN eucaryote en se liant à la chromatine avant l'initiation de la réplication de l'ADN (Fujita 1997 ; Ogawa 1999)(30).

La protéine d'entretien minichromosome 6 (MCM6) est l'un des six membres (MCM2-7) de la famille MCM (Lindner 2002) et se compose de 821 acides aminés masse moléculaire de 105 kDa (Heidebrecht 2001). Le MCM6 est détectable au niveau du nucléosome ou lié à la chromatine nucléaire pendant tout le cycle cellulaire G1, S, G2 et M, mais [126]il est absent en phase G0 (Saydam et coll., 2010) (125).

De façon similaire au ki67 le MCM6 est recherché sur coupes paraffinées, son taux calculé en évaluant le pourcentage du marquage nucléaire de 1000 cellules tumorales, soit 100 cellules/10 Grands Champs (GC) (30).

Ce modèle d'expression similaire de MCM6 et Ki-67 au cours des différentes phases du cycle cellulaire (positives en phases G1, S, G2 et M), l'analyse détaillée du cycle cellulaire révèle des différences entre les deux marqueurs(30).

Pendant la phase G1 précoce le Ki-67 est indétectable, alors que la MCM6 est exprimée dans toute la phase G1. Par conséquent, un petit sous-ensemble d'environ 20% des cellules en prolifération au début de la phase G1 pourraient être détectées par MCM6 et non par le Ki-67.

La pertinence clinique des protéines MCM comme marqueurs de prolifération a été étudiée par méthode immuno-histochimique dans différentes tumeurs malignes(30,125) [36].

2-5-5-3 Les facteurs moléculaires

2-5-5-3-1 La Neurofibromatose de type 2(NF2)

Les méningiomes NF2 muté de manière héréditaire ou sporadique impliquant une monosomie et des mutations du chromosome 22 montrent une plus grande instabilité chromosomique que le type NF2- sauvage homologue avec un risque élevée de progression (voir chapitre paysage génétique et épigénétique des méningiomes).

2-5-5-3-2 Les altérations chromosomiques

Les altérations chromosomiques à impact pronostique sont nombreuses, elles sont détaillées dans le chapitre suivant et sont représentées par :

- La perte des chromosomes 1p et 14q
- Les aberrations du chromosome 9p
- La perte du chromosome 10

La détermination du pronostic par une approche moléculaire n'est pas utilisée en pratique médicale courante pour les méningiomes. Celle-ci nécessite une approche globale combinant plusieurs marqueurs.

De nombreux marqueurs moléculaires sont déjà candidats à une validation mais doivent être validés d'abord dans des études prospectives avant extrapolation en routine.

2-6 Le paysage génétique et épigénétique

Au cours des dernières décennies, nous avons assisté à un changement conceptuel des différents systèmes de classifications des tumeurs du système nerveux central qui s'est distingué par une taxonomie moléculaire qui a transformé la prise en charge de multiple type de tumeurs.

Effectivement pour les médulloblastomes, les gliomes et les épendymomes cette taxonomie a permis d'avoir des repères moléculaires pour le diagnostic intégré avec des répercussions sur les indications thérapeutiques et une bonne prédiction de l'évolution (10).

Les progrès récents réalisés dans la compréhension des mécanismes génétiques et épigénétiques des méningiomes ont permis une meilleure compréhension de leur biologie et ont fournis un cadre initial pour leur stratification moléculaire mais plus important encore est l'ouverture de nouvelles voies thérapeutiques prometteuses pour les méningiomes agressifs.

2-6-1 Les altérations génétiques germinales

2-6-1-1 Neurofibromatose de type 2

Les méningiomes peuvent se développer dans un cadre familial, en particulier en association avec la neurofibromatose type 2 (NF2), et plus rarement dans le cadre de pathologies syndromiques.

Ces syndromes héréditaires impliquent des gènes suppresseurs de tumeurs clés et sont responsables de l'apparition d'une méningiomatose qui représente un véritable défi thérapeutique.

La première et la plus minutieusement décrite de ces syndromes est la neurofibromatose de type 2 (NF2), dont 50% – 75% des patients développent un ou plusieurs méningiomes (5,96,126).

Le gène sous-jacent, NF2, est un gène suppresseur tumeur bien définie qui code pour une protéine « Merline/Schwannomine », Merline (Moesin, ezrin, and radixin like protein).

Les mutations inactivatrices des allèles, ou la perte du gène suppresseur de tumeur NF2 et de son chromosome 22 homologue ont été impliqués dans environ 40% – 60% des méningiomes sporadiques. Dans la plupart des cas, il s'agit de mutations de type insertions ou délétion ou sont des mutations non-sens qui affectent les sites d'épissage et crée des codons d'arrêt ou du décalage se produisant principalement en position 5' [5].

NF2 joue probablement un rôle pilote précoce dans la formation des méningiomes,

compte tenu son altération dans les tumeurs de bas et de haut grade.70, ainsi que le développement de méningiomes chez les souris NF2-Knockout (126)[115].

Merline appartient à la famille des protéines 4,1, qui servent à relier les protéines membranaires au cytosquelette, elle facilite l'inhibition de la prolifération cellulaire contact dépendante(127).

La perte de Merline active des voies oncogènes et mitogènes en aval telles que les protéines activées par RAS /mitogène kinase (MAPK), Notch, phosphoinositide-3- kinase (PI3K). L'activation de ces voies entraîne une prolifération incontrôlée des cellules et un dérèglement des voies de signalisation(127).

Les méningiomes NF2 muté montrent une plus grande instabilité chromosomique que le type NF2- sauvage homologue (4,128).

2-6-1-2 Autres syndromes héréditaires

La multiplicité des syndromes familiaux associés aux méningiomes suggère une diversité des mécanismes qui peuvent mener à la croissance et à la prolifération des méningiomes. Une étude approfondie des lésions génétiques prédisposantes à la formation de ces tumeurs est essentiel à l'optimisation des stratégies médicales.

02 types mutations méritent d'être cités :

- Les mutations germinales du gène du complexe de remodelage de la chromatine SWI/SNF/ SMARCB1/INI1, situé sur le chromosome 22q11, identifiées dans plusieurs familles portant des méningiomatoses et des schwannomatoses [165], fait intéressant, est que la mutation ou perte de (SWI/SNF/SMARCB1/INI1) est une signature des tumeurs de morphologie rhabdoïde, y compris les tumeurs malignes et tumeur tératoïde atypique (ATRT), et entraîne une activation persistante de la voie oncogénique AKT (129–131).
- Les mutations dans un autre membre de la famille SWI-SNF, le gène SMARCE1, ont été notées dans des familles avec méningiomatoses spinales. Ce syndrome familial survient en l'absence de schwannomes et est transmis selon un mode autosomique dominant (129–131).

Chez les patients atteints d'une mutation germinale SMARCE1, le chromosome 22 et le gène NF2 sont intacts. Ces différents syndromes avec la mutation génétique impliquée sont illustrés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : les mutations génétiques germinales (Bi et al, 2016)[4].

Syndrome	Gene Affected	Chromosome Locus
Cowden disease	<i>PTEN</i>	10q23.31
Gardner syndrome	<i>APC</i>	5q21-22
Gorlin (nevoid basal cell carcinoma) syndrome	<i>PTCH</i>	9q22.3
Li-Fraumeni syndrome	<i>TP53</i> <i>CHEK2</i>	17q11.2 22q12.1
Multiple endocrine neoplasia Type 1	<i>MEN</i>	11q13
Multiple meningiomas & schwannomas	<i>SMARCB1</i>	22q11.23
Multiple spinal meningiomas	<i>SMARCE1</i>	17q21.2
Neurofibromatosis Type 1	<i>NF1</i>	17q11.2
Neurofibromatosis Type 2	<i>NF2</i>	22q
Rubinstein-Taybi syndrome	<i>CREBBP</i> <i>EP300</i>	16p13.3 22q13
von Hippel-Lindau syndrome	<i>VHL</i> <i>CCND1</i>	3p26-25 11q13
Werner syndrome	<i>LMNA</i> <i>RECQL2</i>	1q21.1 8p12-p11.2
Turner syndrome	—	XO

— = none (purely a chromosomal abnormality).

2-6-2 Les altérations génétiques somatiques

Bien que les méningiomes héréditaires puissent offrir un aperçu des mécanismes biologiques impliqués, la majorité des méningiomes apparaissent de façon sporadique.

Au cours des dernières années, l'application d'une approche génomique a permis de dessiner le paysage moléculaire des différentes altérations somatiques impliquées allant des anomalies chromosomiques au statut de méthylation. Cependant 20% des méningiomes ne montrent pas de modifications oncogéniques claires(4,128).

2-6-2-1 Les altérations chromosomiques

Les études cytogénétiques ont permis précocement de mettre en évidence des modifications génomique au niveau des méningiomes.

2-6-2-1-1 La monosomie du chromosome 22

Représente la modification la plus fréquente, détectée dans 40% – 70% des méningiomes. Il s'agit d'une perte du matériel chromosomique intéressant le plus souvent la totalité du gène (128).

En dehors de cette modification récurrente, le paysage des altérations chromosomiques du

groupe des méningiomes de grade I est typiquement équilibré.

Exception faite pour le sous-type angiomateux qui héberge plusieurs polysomies à travers le génome, notamment celle du chromosome 5, 13 et 20(4).

Les méningiomes atypiques et anaplasiques montrent fréquemment une perte des chromosomes 1p, 6q, 10, 14q, 17q et 18q, ainsi que gain des chromosomes 1q, 9q, 12q, 15q, 17q et 20q avec une augmentation des aberrations génomiques avec la progression tumorale (4,5,128).

2-6-2-1-2 La perte des chromosomes 1p et 14q

Représente les 2 anomalies cytogénétiques les plus fréquemment observées (après la perte du chromosome 22), affectant la moitié des méningiomes de grade II (40%– 76%) et presque la totalité de grade III (70%–100%).

L'éventail de gènes conducteurs candidats sur chromosome 1p est : TP73, CDKN2C, RAD54, EPB41, GADD45A et ALPL² [156].

De même, les méningiomes malins montrent une diminution de l'expression de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs sur les chromosomes 14q tels que : **NDRG257** et ARN MEG3 mais ont rarement des mutations directes sur ces candidats [161], [157].

L'identification de mutations somatiques de SMARCB1 et de l'histone déméthylase KDM5C et KDM6A au cours des méningiomes de grade I suggère un rôle des modifications épigénétiques dans la genèse tumorale (132,133).

2-6-2-1-3 Les aberrations du chromosome 9p

Peuvent perturber la régulation cycle cellulaire en raison de la localisation de plusieurs gènes importants du cycle cellulaire sur 9p21, y compris CDKN2A, CDKN2B, et ARF [160]

Les délétions ou les mutations inactivatrices de ces régulateurs du cycle cellulaire sont notées dans les méningiomes anaplasiques et corrélées avec une survie courte(134).

2-6-2-1-4 La perte du chromosome 10

Est fréquemment observée dans plusieurs cancers, y compris les méningiomes de haut grade.

Toutefois, les altérations au niveau du gène suppresseur de tumeur PTEN ne sont pas régulièrement observées dans les méningiomes (5).

2-6-2-1-5 Les mutations du chromosome 22

Le gène NF2 situé sur le chromosome 22q12.2 reste le locus génétique le plus communément altéré dans tous les méningiomes (40%des méningiomes sporadiques) après la monosomie du chromosome 22.

On a toujours pensé que l'altération du gène NF2 était contemporaine de la perte du chromosome 22, cependant les études de biologie moléculaires ont montré que celle-ci est plus tardive et elle est liée à une mutation du gène (SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1) SMARCB1 situé à proximité(135).

La co-occurrence des mutations NF2/SMARCB1est fréquentes notamment pour les méningiomes de la faux. Outre SMARCB1, les gènes potentiels situés sur le chromosome 22 qui pourraient contribuer à la pathogénie des méningiomes sont : Checkpoint kinase 2 (CHEK2), et le gène polypeptidique à chaîne lourde clathrine (CLH-22/CTCL1)(4,128).

2-6-2-2 Les altérations révélées par le séquençage de nouvelle génération

Alors qu'environ 60% des méningiomes sporadiques présentent une mutation NF2, les tumeurs NF2 non muté doivent incriminer d'autres aberrations génétiques. L'introduction des technologies de séquençage de nouvelles générations a révolutionné la compréhension des bases génétiques méningiomes sporadiques en découvrant un nombre de nouveaux conducteurs génétiques [5], [6], [17].

Ces mutations somatiques récurrentes ont été identifiées essentiellement sur 6 gènes représentés par : (figure 05)

- Le proto-oncogène v-Akt murin classique thymome viral oncogène 1 (**AKT1**) E17K, (13,136).
- Le membre Smoothened de la voie de signalisation Hedgehog (**SMO**), (13).
- La proapoptotic E3 ubiquitin ligase TNF receptor-associated factor 7 (**TRAF7**), (13).
- Le facteur pluripotency transcription factor Kruppel-like factor 4 (**KLF4**) K409Q,(13).
- La phospho-inositide 3 kinase (**PI3K**) (13).
- La polymérase (RNA) II (DNA directed) polypeptide A (**POLR2A**)(136).

Ces mutations sont présentes dans 20% des méningiomes sporadiques et touchent préférentiellement les tumeurs de la base du crâne (parties antérieures et médianes), et se produisent presque toujours sans mutation NF2 ou perte du chromosome 22.

2-6-2-1 Les mutations du gène TRAF7

Sont situées sur le chromosome 16p13, ces sont les plus fréquentes mutations après NF2 observées dans 12% – 25% des méningiomes.

La majorité de méningiomes avec des mutations TRAF7 montrent également des mutations des gènes AKT1 (33%), KLF4 (31%) and PIK3 (9%).

Les mutations du gène TRAF7 sont mutuellement exclusives avec les mutations du gène SMO, les mutations NF2, et la perte du chromosome 22.

Les mécanismes d'action de cette mutation restent à découvrir.

2-6-2-2 Les mutations du gène AKT1

Localisées sur le chromosome 14q32, et mutées avec une faible fréquence dans un certain nombre cancers, y compris le cancer du sein, poumon et côlon.

Dans les méningiomes, AKT1 entraîne une altération oncogénique de l'acide glutamate en lysine au niveau codon 17 (E17K), et semble être exclusif avec les mutations NF2, KLF4 et SMO. Les méningiomes AKT1 mutés présentent souvent une hyperostose.

La mutation AKT1 entraîne l'activation en aval des effecteurs de la voie oncogène PI3K/AKT1, qui est une cible potentielle par des inhibiteurs AKT, de nombreux essais cliniques phase I et II sont actuellement en cours(137).

2-6-2-3 Les mutations du gène SMO

Entraînent une activation en aval de la voie de signalisation Hedgehog, qui est bien connu et profondément dys-régulée dans le carcinome à cellules basales et les médulloblastomes. L'inhibition de SMO a été particulièrement efficace dans le contrôle des maladies localement avancée ou métastatique avec Vismodegib qui a reçu l'approbation de la FDA au début des 2012.

Les mutations du gène SMO sont observées dans approximativement 5,5% des

méningiomes de grade I et dans 10% des méningiomes non NF2-altérées.

Ce sont les méningiomes les plus fréquemment observés sur les champs d'irradiation des médulloblastomes(137,138).

2-6-2-4 Les mutations du gène KLF4

Le gène KLF4 situé sur le chromosome 9q31, est un facteur de transcription qui favorise la transformation des cellules somatiques différenciées en cellules souches pluripotentes.

Les mutations récurrentes dans KLF4 résulte d'une substitution d'une lysine- en - glutamine au niveau du codon 409 (K409Q). Elle est notée dans 15,7% des méningiomes de grade I. Les mutations KLF4 coexistent avec des mutations TRAF7 et sont mutuellement exclusives avec NF2 et AKT1.

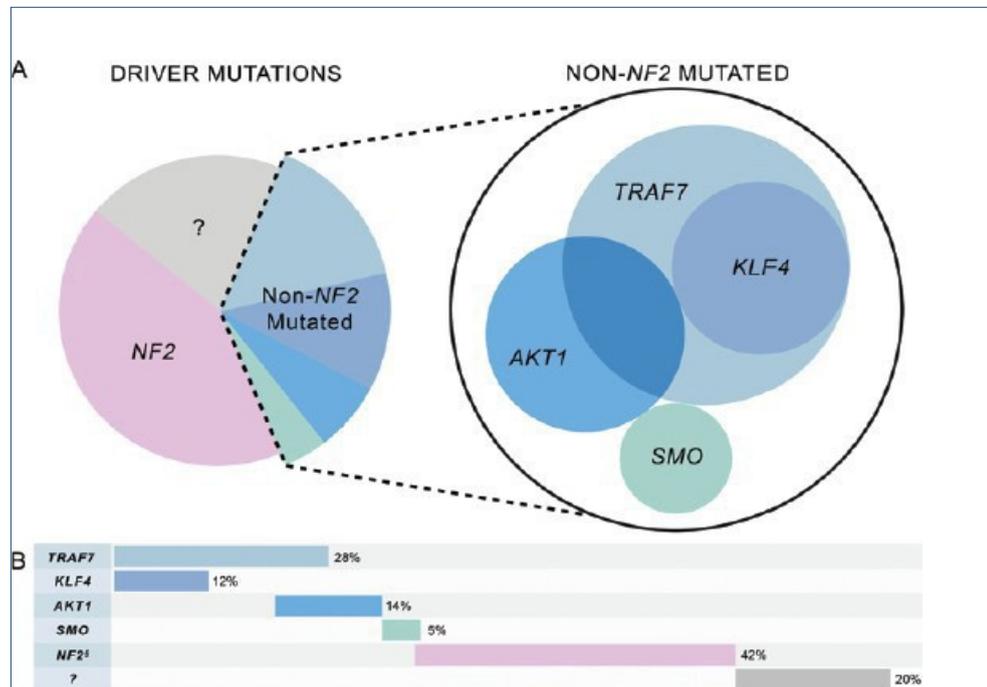
L'altération de ce facteur de transcription pluripotent peut représenter une récapitulation de l'implication des mécanismes embryologiques dans la genèse tumorale(13,128).

2-6-2-5 Les mutations du gène (PI3K)

Membre de voie de signalisation PI3K /AKT/mTOR impliqué dans l'apoptose, le cycle cellulaire et l'angiogenèse. La dys-régulation de cette voie accompagne souvent les mutations du gène AKT1et AKT3 (13).

2-6-2-6 Les mutations du gènePOLR2A

Le gène POLR2A code pour la sous-unité catalytique d'ARN polymérase. Ces mutations somatiques exclusives du grade I sont impliquées dans 6% desméningiomes (136)



2-6-3 Les anomalies épigénétiques

Sont représentés par des altérations moléculaires diverses et complexes, on va aborder les anomalies les plus importantes et qui ont un impact pronostique le reste des altérations et leurs fonctions seront présentées dans un tableau récapitulatif.

2-6-3-1 La méthylation aberrante d'ADN

La méthylation de l'ADN a été le premier marqueur épigénétiques qui a montré son rôle carcinogène par hyper-méthylation globale de l'ADN et/ou par hyper-méthylation du promoteur de certains gènes.

La méthylation de novo de l'ADN est catalysée par les enzymes DNMT3A et DNMT3B alors que le maintien de la méthylation est médié par DNMT1 (139).

La méthylation du promoteur NF2 ne joue pas un rôle clé dans le développement des méningiomes(140).

2-6-3-1-1 L'hyper-méthylation de l'inhibiteur tissulaire de la métallo-protéase 3 (TIMP3)

Situé à proximité de NF2, elle est présente dans 67% des méningiomes anaplasiques, mais seulement dans 22% des méningiomes atypiques et 17% des bénins.

L'inactivation de TIMP3 par méthylation peut être impliquée dans la progression des méningiomes et peut être un marqueur potentiel d'un phénotype agressif (141).

2-6-3-1-2 L'hyper-méthylation de HOXA7, de HOXA9 et de HOXA10

Significativement plus élevée dans les méningiomes atypiques et anaplasiques(142).

La méthylation du promoteur de RASSF1A, TP73 et NDRG2 est plus fréquente dans les tumeurs de haut grade que dans les méningiomes bénins (142).

2-6-3-2 Les mutations liées aux modifications des histones

Les modifications des histones sont perturbées dans de nombreuses maladies, y compris le cancer.

En plus de la condensation de l'ADN, les protéines des histones sont également impliquées dans la régulation de l'expression génique par des modifications qui se produisent principalement le long de leur queue N-terminale.

On ne connaît pas le rôle précis de ces modifications dans l'initiation et la progression des méningiomes. Les modifications histones tel que triméthylation de l'histone H3 (H3K9me3), qui a un marqueur pronostique dans les glioblastome, n'a pas été détecté dans les méningiomes (142).

2-6-3-3 Le rôle des microARN dans les méningiomes

Les microARN (miRNAs) sont des ARN non codants, à simple brin, composés de 19 à 24 nucléotides, et jouent un rôle régulateur dans des processus biologiques importants, tels que le cycle cellulaire, la prolifération, la différenciation, la migration et l'apoptose(139).

Ils sont responsables du silence post transcriptionnelle du gène en se liant à des sites complémentaires sur leurs ARNm cibles et en initiant soit la dégradation ou l'inhibition de la traduction.

L'expression modifiée de miRNA est associée à des mécanismes génétiques et épigénétiques. Les miRNAs ont habituellement des niveaux réduits dans les cellules

tumorales et fonctionnent probablement comme oncogènes ou comme suppresseurs de tumeurs (139).

Le profil d'expression microARN dans les méningiomes a révélé une réduction de miR-29c-3P et de miR-219-5p, qui étaient associés aux stades cliniques avancés.

La forte expression de miR-190a et la faible expression de miR-29c-3P et de miR-219-5p sont corrélées avec des taux de récurrence significativement plus élevés chez les patients porteurs de méningiomes. Important, le niveau d'expression de miR-190a est un prédicteur pronostique de l'évolution post-chirurgicale (143).

On a trouvé une corrélation directe entre l'inhibition de miR-200A et la surexpression de la β caténine dans les méningiomes. La réduction du miR-200A provoque une diminution de l'expression des facteurs de transcription ZEB1 et SIP1, entraînant la diminution de l'E-cadhérine (144).

2-6-3-4 Le système de grading basés sur la méthylation de l'ADN

Un travail récent a été fait par une équipe allemande de façon multicentrique et rétrospective (Sahm et al 2017) et qui a déterminé le statut de méthylation par séquençage de 497 méningiomes et 309 tumeurs méningées non méningothéliales.

Ce travail a permis de montrer que le profil de méthylation des méningiomes était différent des autres tumeurs non méningées. Il a permis de classer les méningiomes en 06 groupes cliniquement destinés avec des statuts mutationnels, cytogénétique et de méthylation différents.

Par rapport au grading OMS, ce sous-typage a été mieux corrélé au risque de récurrence. Les méningiomes grade I du groupe de méthylation intermédiaire, MC int, avaient un pronostic moins favorable que les méningiomes classés histologiquement de grade I ; et les méningiomes grade II du groupe de méthylation bénigne (MC Ben) avaient une meilleure évolution que les méningiomes classés histologiquement grade II OMS (140).

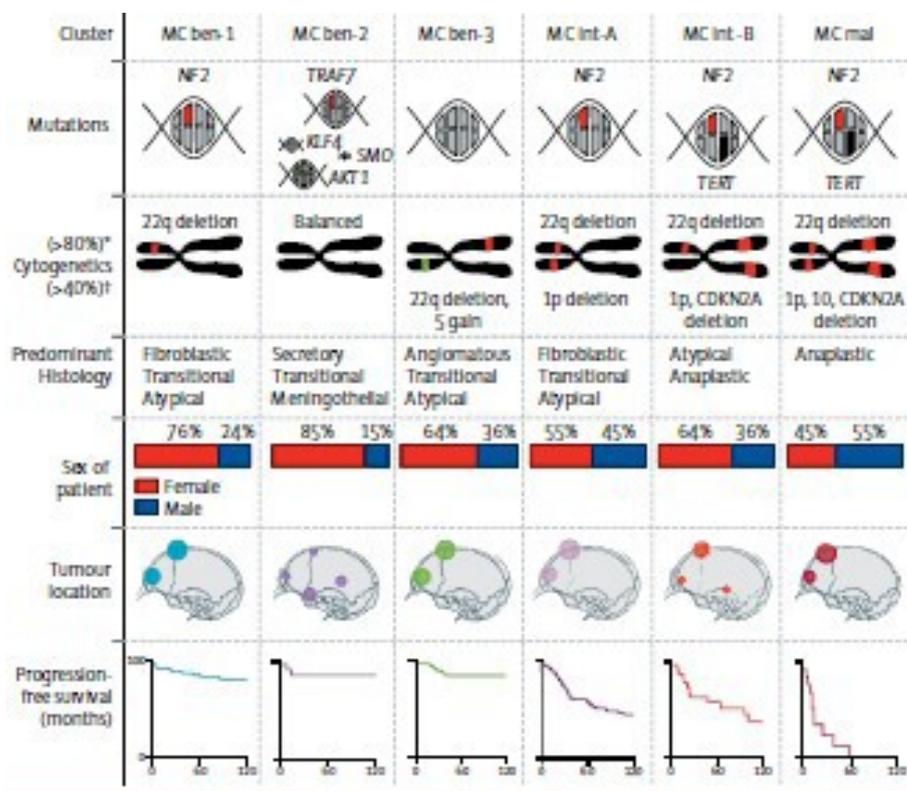


Figure 6 : Classification des anomalies épigénétiques des méningiomes (Sahm et al 2017)[141].

2-6-4 Association génotype-phénotype

La composition génétique de méningiomes est de plus en plus, reconnue pour produire des phénotypes caractéristiques.

Dans le cas de NF2, l'inactivation de ce gène est observée dans 70% – 80% des méningiomes fibroblastiques et transitionnels mais moins de 1% de méningiomes de sécrétoires.

Cette profonde différence dans la fréquence des mutations suggère que certains sous-types de méningiome montrent des mutations oncogènes spécifiques autres que NF2, ce qui a été corroborée par la découverte de mutations dans AKT1, SMO, TRAF7 et KLF4.

Presque tous les cas de méningiomes sécrétoires abritent des mutations dans les deux gènes KLF4 et TRAF7 mais ne présentent pas de mutations au niveau de NF2 (145).

La mutation KLF4 est exclusive des méningiomes sécrétoires, elle n'a pas été observée dans les autres méningiomes non-sécrétoires, tumeurs du SNC, ou autre cancer.

Les mutations TRAF7 se chevauchent avec les mutations KLF4, mais se trouvent dans un plus grand spectre de sous-types histologiques dont 97% de méningiomes de sécrétoires et 8% de méningiomes non-sécrétoires (145).

Les mutations du gène AKT1 sont communes dans le groupe des méningiomes méningothéliomateux de grade I et rares dans les méningiomes de haut grade(13).

Les Méningiomes à cellules claires, dans le syndrome héréditaire des méningiomes spinaux multiples et certaines localisations cérébrales, sont associés à des mutations de perte de fonction du SMARCE1. Le rôle de cette mutation dans les méningiomes à cellules claires sporadiques mérite une autre validation (99,131).

Les méningiomes angiomateux présentent un profil moléculaire unique celui d'une Polysomies chromosomique multiple, le plus souvent du chromosome 5, 13 et 20(146).

Une translocation déséquilibrée entre les chromosomes 1 et 3 a également été proposé comme marqueur des méningiomes chordoïde.

Le concept des altérations génomiques spécifiques aux sous-types indique une possibilité de taxonomie moléculaire des méningiomes à l'avenir (tableau).

Tableau 3 : Mutations génétiques spécifiques du phénotype (Preusser et al 2017)[129].

Histological subtype	WHO grade (2016 criteria)	Gene mutations
Meningothelial	I	<i>TRAF7, AKT1, POLR2A, PIK3C</i>
Fibrous (fibroblastic)	I	<i>NF2</i>
Transitional (mixed)	I	<i>NF2, AKT1, PIK3CA</i>
Psammomatous	I	<i>NF2</i>
Angiomatous	I	–
Microcystic	I	–
Secretory	I	<i>KLF4, TRAF7</i>
Lymphoplasmacyte-rich	I	–
Metaplastic	I	–
Chordoid	II	–
Clear cell	II	<i>SMARCE1</i>
Atypical	II	<i>NF2, TRAF7, AKT1</i>
Papillary	III	–
Rhabdoid	III	<i>BAP1</i>

2-6-5 Les signatures génétiques spécifiques de la localisation

Les altérations génétiques sont non seulement spécifiques des sous type histologiques, ils sont également corrélés avec la localisation anatomique.

Les méningiomes de la convexité portent des mutations de type NF2 et une perte d'hétérozygotie du chromosome 22, ils appartiennent aux sous type fibroblastiques et transitionnels (4,128).

En revanche, méningiomes de la partie antérieure de la base du crâne expriment des mutations de type SMO ou AKT1/TRAF 7(13)[27].

Les méningiomes porteurs des mutations NF2/SMARCB1 sont localisés au niveau de la faux alors que ceux POLAR2 mutés et SMO siègent au niveau de la tubercule de la selle [203]. Les méningiomes olfactifs sont plus enrichis en mutations SMO (147).

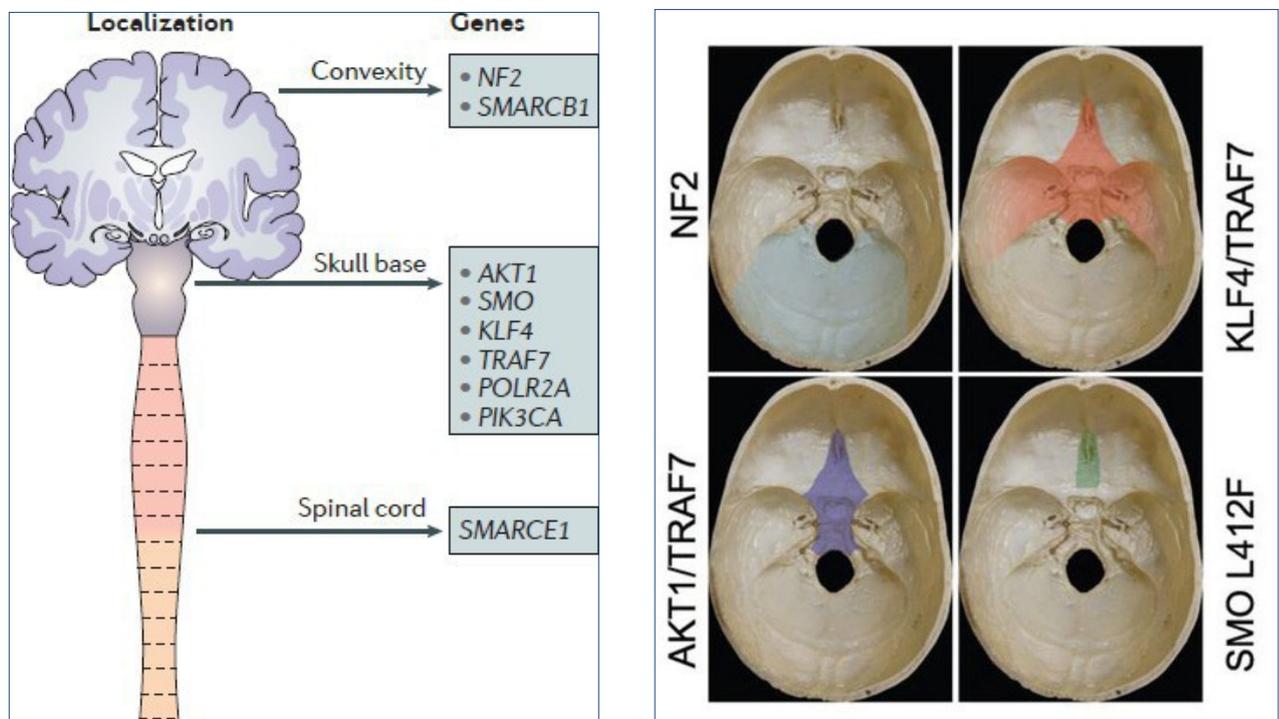


Figure 7 : Mutations génétiques spécifiques de localisation (Preusser et al 2017)[129].

Cela concorde avec les observations que les méningiomes base crâne de sont principalement de type méningothéliomateux parce que les mutations AKT1 sont largement trouvées dans les méningiomes méningothéliomateux.

2-6-6 Base génétique des méningiomes de haut grade

Une question fondamentale qui reste sans réponse est si les méningiomes de haut grade résultent de la transformation d'un précurseur de bas grade par l'acquisition de nouvelles mutations oncogéniques, ou comme des tumeurs malignes de novo.

L'expérience clinique et les études de cytogénétique suggèrent que les méningiomes malins primitifs et secondaires présentent des signatures moléculaires distinctes semblables au modèle observé dans les glioblastomes(5,128).

2-6-6-1 Les altérations chromosomiques

Dans une série de méningiomes récurrents avec une progression histo-pathologique documenté, un modèle similaire de perte du chromosome 22, 1p et la 14q existait dans les récurrences des grades I- II -III [53]. D'autres études ont identifié une perte progressive des chromosomes 1p, 6q, 9p, 10, 14q, 18q et 19q dans les méningiomes atypiques et anaplasiques(132).

Les méningiomes de haut grade sont associés à des gains de 1q, 9q, 12q, 15q, 17q et 20q. Les méningiomes anaplasiques montrent une perte fréquente du chromosome 9p et une amplification de 17q 23.76

L'acquisition de ces changements dans le temps suggère une instabilité chromosomique sous-jacente avec progression dans le grade. Une telle instabilité pourrait être innée ou secondaire à une mutation oncogène ou induite par des facteurs externes (4).

2-6-6-2 L'activation des télomérases

Une autre source innée de l'instabilité génomique se rapporte à l'allongement progressif télomères. Elle a été démontrée dans 10% de méningiomes de grade I, 50% du grade II, et 95% de grade III. Fait intéressant, les mutations du promoteur de gène de la transcriptase inverse de télomérase (TERT) responsable d'une augmentation de l'expression de TERT ARNm et sont associés aux méningiomes récidivants. La mutation TERT est spécifique des méningiomes de haut grade secondaires (148).

2-6-6-3 Les altérations épigénétiques

Jouent un rôle significatif dans le développement mais essentiellement la progression des tumeurs, les modifications épigénétiques incluent la méthylation des nucléotides de l'ADN, les interactions des microARN, la condensation des histones et la restructuration de la chromatine, qui altèrent l'accessibilité transcriptionnelle génétique sans modification réelle de la séquence génique.

2-6-7 Les voies de signalisation moléculaire

Le développement de nouvelles voies thérapeutiques notamment les thérapies ciblées a incité à l'étude des voies de signalisation moléculaire, y compris celles impliquées dans la transduction du signal mitogène.

2-6-7-1 Les récepteurs de facteurs de croissance

Presque tous les récepteurs des facteurs de croissance et les kinases impliquées dans la croissance tumorale ont été identifiés comme facteurs contribuant dans les méningiomes : le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF), le récepteur de facteur de croissance dérivé de plaquettes β (PDGFR β), le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR) et le récepteur du facteur de croissance semblable à l'insuline (IGFR) (130).

2-6-7-2 La voie de signalisation PI3K – AKT – S6K1

S6K1 est la protéine ribosomale S6 β 1-kinase) est un autre important médiateur des signaux favorisant la croissance des méningiomes. L'importance de cette voie est soulignée par l'existence de mutations PI3K dans une partie des méningiomes(149).

2-6-7-3 La voie de signalisation mTOR

Joue un rôle dans les méningiomes NF2 muté. D'autres mécanismes de l'activation de la voie mTOR est également observée dans d'autres types de méningiomes, tels que ceux causés par une amplification de S6K(150).

2-6-7-4 La voie de signalisation Hedgehog (Hh)

Lorsque Hedgehog se lie à son récepteur (PTCH), la protéine transmembranaire Smoothed (SMO) est activée et déclenche une cascade de signalisation qui se traduit par une activation des facteurs de transcription GLI (GLI1 et GLI2) et la transcription subséquente des gènes impliqués dans la croissance cellulaire, la prolifération, l'angiogenèse, le remodelage de la matrice, et l'homéostasie des cellules souches.

2-6-7-5 Autres voies

- La voie (phospholipase A2 – acide arachadonique – cyclooxygénase)(128).
- La voie (phospholipase c γ 1 (PLC γ 1) – protéine kinase c) (PKC).
- La voie de signalisation facteur de croissance transformant- β (TGF β) –SMAD représente une voie inhibitrice de la croissance des méningiomes. TGF β , ainsi que le récepteur TGF β , sont exprimés dans les méningiomes, ce qui représente voie thérapeutique potentielle (128).

La découverte de ces nouvelles voies de carcinogénèse méningée a conduit à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques avec la réalisation de nombreux essais cliniques qui sont toujours en cours et qui seront abordés dans le chapitre traitement.

Ces nouvelles armes thérapeutiques sont réservées aux méningiomes inaccessibles, multiples, métastatiques récurrents et progressives.

Ils sont représentés par les **inhibiteurs AKT** (AZD5363, sorafenib,,), SMO, et FAK ainsi que les **inhibiteurs de la voie mTOR** (AZD2014, (vistusertib) (151).

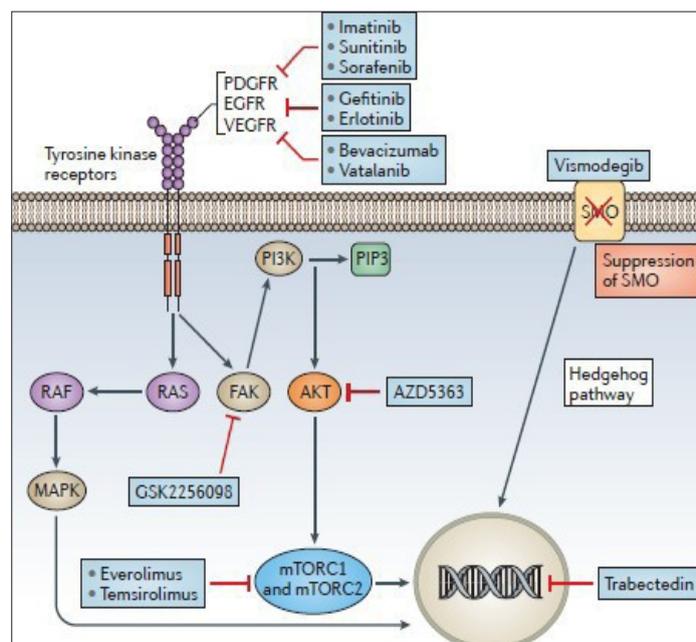


Figure 8 : Les voies de signalisations impliquées dans les méningiomes et leurs cibles thérapeutiques ((Preusser et all 2017)[129].

2-7 Traitement

La prise en charge thérapeutique du patient comprend plusieurs volets : La surveillance, la chirurgie, le traitement artériel endo-vasculaire, la radiothérapie seule ou en adjuvant et la chimiothérapie.

Une prise en charge optimale doit être rationnelle, le méningiome étant une tumeur bénigne à croissance lente, l'intervention chirurgicale n'est souvent pas immédiatement nécessaire. Le traitement doit être planifié au cas par cas et basé sur une multitude de facteurs : L'âge, l'état général du patient, la localisation de la tumeur et sa taille, l'infiltration des structures vasculo-nerveuses, la présence d'un déficit neurologique, l'état clinique (indice de Karnofsky), les risques anesthésiques (grading ASA) les aspects radiologiques mais également l'histoire naturelle (type et grade histologique).

2-7-1 L'approche « wait and see »

La chirurgie n'est pas nécessaire pour tout patient ayant un méningiome. Une surveillance clinique seule avec un suivi neurologique et par imagerie par résonance magnétique (IRM) périodique, est raisonnable pour les patients répondant à un certain nombre de critères, cela concerne essentiellement les sujets âgés, surtout quand ils ne présentent que peu ou pas de signes cliniques dus à la tumeur(152).

La notion de patient « âgé » reste discutable, mais on peut retenir ce terme pour les personnes ayant moins de 10 à 15 ans d'espérance de vie (pour différentes raisons telles que les comorbidités et l'état clinique préopératoire).

Les facteurs liés des méningiomes nouvellement diagnostiqués et qui sont prédictifs d'observation plutôt que la chirurgie est :

- Un diamètre réduit inférieur à 2.5 cm,
- L'absence de symptômes neurologiques,
- Présence de calcifications sur la TDM cérébrale
- Un hypo-signal sur l'IRM (T2) cérébrale.

Effectivement ces différents facteurs sont suggestifs d'un taux de croissance minimal et d'un profil bénin.

L'observation à long terme n'est pas une option pour les tumeurs ≥ 4 cm, et pour ceux dont le taux croissance annuelle est $\geq 20\%$ /an ou ≥ 1 cm³ / an (153).

L'interrogatoire attentif des patients doit rechercher l'usage d'hormones (acétate de cyprotérone), parfois prescrit pour traiter l'hirsutisme, acné, séborrhée, l'alopecie. Dans cette situation, l'arrêt du traitement hormonal est parfois suffisant pour stabiliser et même diminuer la taille de la tumeur. Certains auteurs ont rapporté à 80% de réduction du volume après un an de perturbation hormonale (154). Pour les mêmes raisons, les méningiomes peuvent aussi spontanément diminuer après la grossesse (155).

2-7-2 La chirurgie

2-7-2-1 Les principes généraux

La chirurgie est le traitement de choix de la majorité des patients ayant un méningiome. Celle-ci a été révolutionnée par le développement des nouvelles techniques chirurgicales

ainsi que les techniques d'anesthésie(16).

Les plus importants objectifs de la chirurgie incluent :

- L'exérèse totale de la tumeur et de l'envahissement osseux et dural adjacent à chaque fois que cela est possible
- La régression ou l'amélioration des signes et du déficit neurologique.

La qualité d'exérèse peut être analysée par application du score de Simpson qui évalue l'exérèse chirurgicale du score I (complète) au score 5 (simple biopsie) et qui permet de prédire la récurrence à 10 ans, de 10 à 100%(156)

La détermination de la qualité d'exérèse chirurgicale est un facteur soumis à l'opinion du chirurgien et actuellement mieux appréciée avec les nouvelles techniques d'imagerie(77).

Quel que soit le grade histologique, de nombreux auteurs ont remis en question ce résultat depuis sa première publication en 1957, notamment en l'absence d'IRM postopératoire systématique. Il a été confirmé que, pour les méningiomes de grade II les patients ayant bénéficié d'une résection de type Simpson 1 ont une survie globale sans progression plus longues (156).

Pour les méningiomes de grade III sélectivement, la survie sans progression à 5 ans est de 28% après la résection totale seule, contre 0% après la sous-totalisation seule [191].

2-7-2-2 Les techniques chirurgicales

Au cours des dernières décennies, les techniques chirurgicales (classique, guidée ou endoscopique) ont considérablement évolué avec plus récemment le développement d'approches endoscopiques transphénoïdales minimalement invasives pour les méningiomes la base du crâne(157,158).

La grande variété de localisations des méningiomes implique différentes voies d'abord, guidées par des considérations anatomiques inhérentes à chaque localisation.

2-7-2-2-1 La chirurgie guidée

Les techniques de neuro-navigation sont souvent d'un apport non négligeable dans la chirurgie des méningiomes et peuvent intervenir dans différentes étapes de la procédure chirurgicale(159).

2-7-2-2-2 La neuro-endoscopie

La neuroendoscopie : est une technique chirurgicale importante à connaître nécessitant une formation avec acquisition d'une bonne expérience dans ce domaine. Elle utilise un endoscope rigide vidéo-assisté qui permet d'introduire directement dans le champ de travail chirurgical la lumière, une magnification optique et une instrumentation, de ce fait elle permet d'éviter les différents obstacles et surtout d'accéder directement à la lésion. L'avantage de cette technique sont multiples, la plus importante étant de minimiser la voie d'abord et proposer une chirurgie moins invasive. Ces domaines d'utilisation sont essentiellement :

- **L'endoscopie cérébrale** : l'endoscope est introduit le plus souvent à l'intérieur des ventricules pour traiter une hydrocéphalie ou un processus expansif intraventriculaire.
- **L'endoscopie endonasale** : elle permet d'aborder l'étage antérieur de la base du crâne jusqu'à la région sellaire.
- **L'endoscopie rachidienne** : elle vise à traiter la pathologie du rachis dégénératif

(hernie discale, sténose canalaire)

Concernant les méningiomes cette technique est utilisée avec prédilection dans :

- Les méningiomes de l'angle ponto- cérébelleux, où elle est efficace pour la résection tumorale tout en préservant les structures importantes, néanmoins son efficacité est limitée dans cette localisation.
- Les méningiomes de l'étage antérieur. En effet, l'endoscope a contribué à l'élargissement du champ d'action et du rôle de l'abord trans-sphénoïdal et d'autres voies d'abord mini-invasives de la base du crâne[195].
- Les méningiomes supra-sellaires où ils permettent une résection totale de la tumeur sous contrôle visuel en minimisant les phénomènes de rétraction du parenchyme cérébral et du nerf optique avec préservation de leur vascularisation(157,158).

2-7-2-3 Les indications

La chirurgie reste le traitement de choix pour les méningiomes symptomatiques quel que soit le grade et la localisation avec en gold standard une résection tumorale radicale incluant les attaches durales et toute les extensions extradurales

La chirurgie agressive n'est pas nécessairement associée à des complications fonctionnelles. Elle s'accompagne d'une amélioration de la survie sans progression, notamment pour les méningiomes de grade II/III et dont le diagnostic est souvent fait en post chirurgie.

En absence de thérapeutiques non chirurgicale curative une chirurgie conservatrice n'est envisagée que si elle est associée à une importante morbidité (16).

2-7-3 La radiothérapie

Les méningiomes, tous grades confondus, sont des tumeurs éminemment chirurgicales. En effet leur exérèse complète, et notamment celle de leur insertion méningée, permettent d'obtenir la guérison stricto sensu.

La problématique est celle du caractère complet de cette exérèse qui s'avère difficile voire impossible dans certaines localisations telles que la base du crâne ou les localisations para- sagittales avec envahissement du sinus sagittal supérieur compte tenu des rapports vasculo- nerveux du méningiome.

Environ un tiers de ces méningiomes ne peuvent être complètement enlevé et ce à cause de leurs localisation, taille et/ou leur proximité avec des structures vasculo- nerveuses.

La radiothérapie postopératoire est souvent indiquée après une exérèse subtotale et peut augmenter de façon significative la survie sans récurrence.

Pour les méningiomes non opérables ou les patients à risque, la radiothérapie seule a montré son efficacité en terme de survie sans progression tumorale.

2-7-3-1 Les différentes techniques de radiothérapie

2-7-3-1-1 La radiothérapie classique

De type conventionnelle ou conformationnelle 3D ou avec modulation d'intensité (RCMI).

Elle implique une planification tridimensionnelle des trajectoires à utiliser. Le volume tumoral à irradier est défini sur un scanner injecté, ou mieux : une IRM. Une marge de

sécurité de 1 à 4 cm est respectée. Les doses recommandées pour les méningiomes grade I, II et III sont de 50,4, 54 et 59,4 Gy respectivement (17,160).

2-7-3-1-2 La radio-chirurgie

Par Gamma Knife

Son principe est basé sur la délivrance d'une haute dose de rayons ionisants en une séance unique à partir de plusieurs faisceaux convergeant vers une cible précise, permettant ainsi de délivrer une dose maximale à la cible tout en minimisant l'atteinte des tissus adjacents.

La notion de dose unique a permis d'obtenir une efficacité importante, deux à trois fois plus importante qu'en cas de fractionnement.

L'effet bio-cellulaire des rayons Gamma reste mal élucidé et il est suggéré une altération de l'apport micro-vasculaire, et ainsi, une diminution importante du flux sanguin intra-tumoral sans notion de nécrose tumorale (161,162).

Par Accélérateur Linéaire (LINAC)

Plusieurs systèmes de radio-chirurgie par accélérateur linéaire ont pu être établis, mais gardent le même principe de base qui est la collimation de faisceaux de rayons X vers une cible précisée par stéréotaxie. La source de rayons X tourne autour du patient et permet de réaliser des arcs d'irradiation multi-planaires dont l'intersection dessine le volume cible qui sera irradié à haute dose avec une exposition minimale des tissus adjacents.

Friedman et al ont publié une série de 210 méningiomes traités par LINAC dans l'université de Californie et ont observé un taux de contrôle de 96% à 5 ans pour les méningiomes bénins et de 77% pour les méningiomes atypiques (17).

La protonthérapie

La radiothérapie utilisant des faisceaux protoniques a été proposée comme alternative à la radio-chirurgie depuis les années 90.

Cette technique trouve son intérêt en cas de volume tumoral dépassant 14 cm³ (3 cm de diamètre sphérique) et surtout en cas de limites irrégulières. La haute précision de ces faisceaux et l'homogénéité de la distribution de la dose permettent une irradiation minimale du tissu cérébral sain. Dans leur étude, Virnimmen et al. ont noté 89 % de bons résultats chez les 27 patients traités(163).

La brachy-therapie

Définie par l'administration du traitement à courte distance.

La brachythérapie peut être proposée seule ou en association avec la radiothérapie externe. Elle présente plusieurs avantages :

L'effet cytotoxique de l'irradiation dépend de l'activité mitotique des cellules tumorales. Le méningiome a une faible activité mitotique, ce qui diminue l'efficacité d'une irradiation fractionnée délivrée pendant quelques minutes par jour.

La brachythérapie par I-125 continue pendant 80 jours a plus de chance d'atteindre les cellules tumorales pendant leur cycle mitotique, ce qui rend la procédure plus efficace. La brachy-thérapie permet d'avoir une distribution strictement limitée à la masse tumorale. L'irradiation in situ permet une diminution progressive de la taille de la tumeur dont la masse sera remplacée par

un tissu cicatriciel et ou des calcifications.

2-7-3-2 Choix de la technique d'irradiation

Du fait de l'âge et de l'espérance de vie potentiellement longue des patients atteints de méningiomes, l'irradiation doit protéger au maximum les tissus à risque de complication et l'encéphale.

L'association photons-protons est intéressante car elle associe les avantages balistiques de la radiothérapie conformationnelle, la précision de la mise en place de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et les caractéristiques physiques des faisceaux de protons.

Ces différentes techniques sont utilisables pour tous les méningiomes, quel que soit le résultat anatomopathologique. Le choix du « timing » et de la technique de la radiothérapie dépend de plusieurs facteurs : l'âge, l'opérabilité, la taille tumorale et le siège+++ (base du crâne, para sagittale, nerf optique)(17,164).

2-7-3-2 -1 La radiothérapie en première ligne de traitement

Bien que la chirurgie reste centrale parce qu'elle peut soulager de l'effet de masse réalisée par la tumeur et établir un diagnostic histologique, la radiothérapie est devenue une option de première ligne pour certains méningiomes particulièrement les méningiomes de base de crâne et infiltrant les structures -vasculo-nerveuses comme la gaine du nerf optique ou le sinus caverneux (164,165).

Le traitement par radiothérapie seul peut être offert que si l'imagerie est typique et si la chirurgie n'est pas faisable.

La radiothérapie et la radio-chirurgie stéréotaxique fractionnées et hypo-fractionnées, à doses uniques ou multiples, se sont avérées bénéfiques pour les patients permettant un taux de contrôle tumoral élevé variant de 85 à 100% à 5 ans(166).

Ces résultats, parallèlement à la toxicité radio-induites rendent ces traitements particulièrement pertinents pour :

- Les méningiomes inopérables (chirurgie à risque, âge avancé, localisation éloquente) : les données de la littérature ont montré que la radiothérapie apporte un bénéfice réel aux patients inopérables à cause de leur état clinique préopératoire ou des éventuelles difficultés chirurgicales. Une amélioration ou une stabilisation neurologique et une survie sans progression durable significative ont été constatés. (167).
- Les méningiomes < à 3 cm.
- **Les méningiomes du nerf optique** : le but du traitement des méningiomes des nerfs optiques est de préserver la fonction visuelle. Pour des raisons vasculaires, la résection complète n'est pas dénuée de risques et il existe notamment un taux élevé de cécité postopératoire. On a noté que la radiothérapie fractionnée permet une stabilisation clinique satisfaisante(164).
- En cas d'envahissement vasculo-nerveux
- Actuellement la radiothérapie en première intention est proposée pour certaines localisation ou la chirurgie est accompagnée d'une mortalité, morbidité élevées : les méningiomes de la base du crane (sinus caverneux, pétro-clivaux, Foramen magnum) et para sagittaux <3 cm sans aggravation clinique (17).

2-7-3-2 -2 La radiothérapie en traitement adjuvant

Les méningiomes de grade I sont habituellement traités par la chirurgie ou la radio-chirurgie seule, et la radiothérapie adjuvante n'est nécessaire que pour les résidus évolutifs inopérables [206].

Au contraire, les méningiomes de grades II et III qui sont des tumeurs agressives avec des taux de récurrence plus élevés, jusqu'à 30 – 40% et 50 – 80% à 5 ans, contre 10% pour les grades I [14], la radiothérapie adjuvante peut être bénéfique même après une résection totale (168,169).

Les récurrences peuvent être locales ou impliquer l'ensemble des méninges [209].

Plusieurs types de radiothérapie ont été proposés et doivent être choisis en fonction du grade, de la taille et de la localisation tumorale.

- En cas de tumeur limitée, la radio-chirurgie ou la radiothérapie stéréotaxique en doses simples ou multiples est appropriée.
- Pour les lésions récurrentes, multiples ou étendues, la radiothérapie externe est la technique standard, avec une dose jusqu'à 70 Gy pour les méningiomes de grade II – III, qu'il s'agisse de la radiothérapie conformationnelle 3D ou avec modulation d'intensité avec ou sans tomothérapie.

La protonthérapie est également bénéfique et peut être utilisée en combinaison avec la radiothérapie photonique (163).

Pour les tumeurs de grade III, il est établi que la radiothérapie améliore le contrôle à long terme et la survie globale, même après résection totale : la survie sans progression à 5 ans est améliorée de 28% pour les résections totales seules, contre 57% pour les résections totales avec radiothérapie adjuvante (17).

En revanche, il existe des éléments de preuve contradictoires quant à son rôle dans les méningiomes de grade II. Il a été démontré que la radiothérapie améliore la survie globale et sans progression lorsque la tumeur n'a pas été réséquée en totalité [211], mais pas après une résection totale (170).

De plus, les études rétrospectives n'ont pas toujours trouvé un effet bénéfique, et aucun essai éventuel n'a encore été publié (171,172).

Trois essais prospectifs comparables ont débuté au cours des dernières années :

- L'Organisation européenne pour la recherche et le traitement des cancers (**EORTC**) a mené une étude de phase II randomisée en 2008-2009, évaluant la radiothérapie post-opératoire adjuvante versus l'observation chez les patients atteints de méningiomes nouvellement diagnostiqués de grade II ou de grade III (NCT00626730, Suisse). Ce procès a été interrompu en raison des écarts importants de protocole et du manque d'inclusions (173).
- Le second est l'américaine **RTOG 0539** (NCT00895622) qui a mené un essai concernant l'observation pour les méningiomes de faible grade et la radiothérapie pour les méningiomes intermédiaires et les hauts grades, a inclus 244 patients et qui est toujours en cours. Les résultats initiaux après 3 ans montrent que les méningiomes grade II complètement réséqués et les méningiomes récurrents de grade I traités avec de la radiothérapie postopératoire montrent une survie sans progression 96%(118).
- Un essai comparatif randomisé de phase II a débuté en 2015 au Royaume-Unis

(ROAM/ EORTC-1308, comparant l'irradiation (60 GY en 30 fractions) par rapport à l'observation suivant la résection chirurgicale des méningiomes atypiques(174).

Les résultats étaient comme suits : La radiothérapie réduit le risque de récurrence des méningiomes de grade II complètement réséqués.

En pratique clinique, la décision thérapeutique varie en fonction des centres.

- Au Royaume-Uni, en Allemagne et en France, 59%, 74 % et 80% des neurochirurgiens, traitent respectivement les patients avec de la radiothérapie après exérèse partielle des méningiomes de grade II, tandis que 45 à 60% des neurochirurgiens conseillent une radiothérapie immédiate après une résection totale (175).

Ces chiffres ont changé considérablement avant et après l'année 2000, reflétant les changements des critères et du degré d'agressivité des méningiomes de grade II (17).

2-7-3-3 Les complications

Les complications de la radiothérapie sont très variables et ont été diversement appréciées selon les études. Pour la radiothérapie classique, le taux de complications tardives varie de 0 à 21 % et pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, ce taux varie de 0 à 39 %.

2-7-4 Traitement artériel endo-vasculaire

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. Elle permet de limiter les saignements peropératoires, de réduire le volume tumoral et de rendre l'exérèse chirurgicale plus aisée (176,177).

Les indications d'embolisation dépendent de la localisation et de la vascularisation de la tumeur mais pas du degré de malignité de celle-ci car les tumeurs bénignes peuvent être autant hémorragiques que les tumeurs malignes (17).

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 la littérature, certains auteurs rapportent le problème de la sur-gradation histologique des méningiomes embolisés avant chirurgie (voir chapitre anatomopathologie).

2-7-5 Le traitement médical

De nombreux protocoles de chimiothérapie ont été étudiés dans la population adulte dans le cadre de méningiomes réfractaires aux traitements radio-chirurgicaux. Les études restent limitées chez l'enfant et doivent être interprétées avec prudence étant donné le faible nombre de cas traités. Des études de suivi à long terme ont montré que, même parmi les soi-disant tumeurs complètement réséquées, jusqu'à 60 % peuvent réapparaître après 15 ans (93).

Les thérapies systémiques sont choisies à titre individuel une fois que les possibilités chirurgicales et les moyens de radiothérapie ont été épuisés en raison de leur efficacité limitée.

2-7-5-1 La chimiothérapie

2-7-5-1-1 La chimiothérapie classique

Les essais de chimiothérapie dans le traitement des méningiomes incomplètement réséqués sont peu nombreux. L'utilisation de polychimiothérapie de type CAV (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine) n'a permis que des réponses partielles transitoires(178).

Un récent article de Chamberlin a rapporté l'utilisation chez 14 patients de la radiothérapie en association avec la cyclophosphamide, l'adriamycine et la vincristine comme traitement adjuvant des méningiomes malins.

L'absence d'amélioration de la durée de survie et l'apparition d'une aplasie médullaire imposant la cessation du traitement ou la réduction des doses chez 50% des patients montrent le peu d'intérêt de cette chimiothérapie(178).

L'EORTC (L'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer) a débuté un essai randomisé en 2015 pour l'évaluation de la trabectedine, un agent alkylant classiquement utilisée dans les sarcomes des tissus mous, pour les méningiomes réfractaires récurrents grade II – III (NCT02234050)(17).

L'Hydroxyurée

Elle n'a montré qu'un effet stabilisant dans certaines séries [, mais cela n'est pas confirmé régulièrement. Certains auteurs suggèrent que la chimiothérapie individuelle devrait reposer sur l'expression des gènes de résistance aux médicaments. Comme une preuve de concept, l'efficacité à long terme de mitoxantrone et hydroxyurée a été signalée chez un patient spécifiquement sélectionné dans lesquels l'analyse de l'ARNm avait prédit sensibilité à la chimiothérapie(178) .

Le Témzolomide

Le témozolomide (Temodal®) a prouvé son efficacité dans le traitement des gliomes malins et des mélanomes. Une étude de phase II testant son utilisation de manière prolongée sur des méningiomes réfractaires aux traitements chirurgicaux et radiothérapeutiques n'a pas démontrée d'efficacité chez 16 patients adultes (179).

L'Irinotécan

L'irinotécan, un inhibiteur de topoisomérase I dont l'efficacité a été essentiellement montrée in vitro. Il a été utilisé dans une étude de phase II sur 16 patients atteints de méningiomes réfractaires et n'a démontré aucune efficacité clinique (17).

2-7-5-1-2 Les thérapeutiques ciblées

L'interféron alpha

L'interféron-alpha intervient dans la stabilisation méningiomes récurrents (180). L'interféron alpha-2b est un inhibiteur de la croissance des cellules qui s'est révélé être efficace sur des méningiomes in vitro.

Trois séries de faibles effectifs étudiant son efficacité clinique ont été publiées chez l'adulte.

Une étude a rapporté une stabilisation tumorale pour 9 patients sur 12, avec un suivi de 8 ans pour 2 d'entre eux et un suivi de 4,5 ans pour un d'entre eux.

Les analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine présentant une activité antiproliférative in vitro pourraient offrir une nouvelle alternative pour les méningiomes réfractaires(181). En effet, sur une série de 16 patients, la réalisation d'une scintigraphie à l'octréotide, retrouve une hyper-expression des récepteurs à la somatostatine en cas de méningiomes récurrents. 31% de ces patients ont eu une réponse partielle et 44% ont été indemnes de maladie pour une durée de 6 mois avec une toxicité minimale (181,182).

Les thérapies hormonales

Quelques études sur l'utilisation de thérapies hormonales ont été également réalisées. Il a en effet été démontré que 70% des méningiomes possédaient des récepteurs à la progestérone, 30% des récepteurs aux oestrogènes et 60% des récepteurs à la prolactine (183). Les traitements hormonaux : la mifépristone ou tamoxifen, ont entraîné des réponses minimales pour certains patients, mais sans aucun impact sur la progression ou la survie (184). Tous ces traitements ont un effet limité et pas très reproductible.

Les anti-angiogéniques

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 (53).

Plusieurs inhibiteurs de VEGF ou de ses récepteurs existent et ces molécules sont étudiées dans le traitement des méningiomes de grade élevé (53).

Les traitements anti-angiogéniques sont de plus en plus utilisés en pratique clinique, le bevacizumab a prolongé la survie sans progression dans les études rétrospectives(185,186).

2-7-5-1-3 Les nouvelles voies thérapeutiques

- La combinaison des traitements peut améliorer l'efficacité thérapeutique, testés actuellement dans l'essai prospectif (NCT02333565, France) qui associe l'Octréotide un analogue de la somatostatine pour améliorer l'effet inhibiteur de l'Évérolimus, un inhibiteur de la voie mTOR, dans les méningiomes de grade II-III et les méningiomes récurrents de grade I (187).
- Un essai de phase II proposant un inhibiteur de mTOR, (Vistusertib, AZD2014), pour les méningiomes récidivants et ou progressives de grade II-III a commencé en 2017 (NCT03071874).
- Un essai clinique prospectif est en cours (NCT01125046, USA) il évalue l'efficacité du Bevacizumab (anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) pour les méningiomes récidivants ou progressives et qui devrait se terminer en 2018.
- Les inhibiteurs FAK (Focal Adhesion Kinase) qui ciblent la mutation NF2 et la perte de la protéine Merline (30% à 60% des méningiomes sporadiques) représentent une approche prometteuse pour les méningiomes récurrents [235]. Un essai de phase 2 est en cours (NCT02523014), il explore le rôle de Vismodegib (inhibiteur systémique de la voie de signalisation hedgehog) et l'inhibiteur de la kinase d'adhérence (FAK) dans les méningiomes progressifs avec mutations SMO/AKT/ NF2.

- Un autre essai en cours, NCT02282917, explore actuellement le rôle de la suppression des p-AKT par l'inhibiteur de l'histone désacétylase AR-42 dans les méningiomes et les schwannomes vestibulaire après résection tumorale.
- L'immunothérapie peut offrir de nouvelles options thérapeutiques. Les méningiomes de haut grade qui présentent un infiltrat inflammatoire DPL-1 +, peuvent bénéficier des traitements inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, comme dans les mésothéliomes et les carcinomes pancréatiques [236]. Un essai clinique testant des médicaments anti-PD1 Pembrolizumab (NCT03279692) et Nivolumab (NCT03173950) dans les méningiomes résiduels de haut grade est en cours.

2-8 Evolution-pronostic

L'évolution dépend de nombreux paramètres.

2-8-1 Evolution immédiate

2-8-1-2 La morbidité

Après la chirurgie des méningiomes intracrâniens est variable selon les séries. Elle est essentiellement liée au geste chirurgical ; Elle dépend de plusieurs facteurs :

- La topographie du méningiome et ses rapports vasculo- nerveux.
- La taille de la tumeur et ses extensions.
- Le statut neurologique à l'admission.
- Le terrain et les tares éventuelles (score de Karnofsky et ASA).
- La qualité d'infrastructure de prise en charge.
- L'expérience de l'équipe chirurgicale.

Habituellement les causes les plus fréquentes impliquée sont médicales (pneumopathie, complications thromboemboliques, hémorragie digestive, défaillance cardiorespiratoire) et plus rarement secondaire au geste chirurgical (oedème cérébral, infarctus hémorragique, hématome cérébral, méningite, épilepsie, hydrocéphalie) (6,7).

2-8-1-3 La mortalité

Bien que les méningiomes soient considérés comme des tumeurs bénignes, leur taux de mortalité opératoire définie dans les 30 à 90 jours qui suivent la chirurgie reste non négligeable. Elle se range entre 0 % pour Devèse et 50 % pour Sakho(6).

2-8-2 Évolution à long terme

2-8-2-1 La croissance tumorale

Bien que la plupart des méningiomes présentent une cinétique de croissance lente. Certains montrent un comportement agressif ou malin. Le temps moyen du dédoublement tumoral varie en fonction :

- Du grade histologique : 425 jours pour le grade I, 178 jours pour le grade II et 205 jours pour le grade III, avec une la différence très significative entre le grade I et II/III [9],
- Du niveau des facteurs biologiques de prolifération (KI67/MIB1),
- Du niveau sanguin des hormones féminines dans le sang.

2-8-2-2 La récurrence

De nombreuses études ont identifié des facteurs prédisant la récurrence des méningiomes (L'étendue de la résection chirurgicale, le grade OMS, et le potentiel biologique).

L'étendue de la résection chirurgicale est estimée par le score de Simpson, une association significative est notée entre l'étendue de la résection et les taux de récurrence tumorale. Depuis sa réalisation, le score de Simpson maintient sa pertinence et sa valeur pronostique. Même si la résection complète de la tumeur reste le gold standard, la chirurgie devrait être adaptée à chaque patient en fonction des risques et de la morbidité chirurgicale (188).

2-8-2-2-1 La récurrence et localisation tumorale

Le degré de la résection tumorale dépend de sa localisation et de l'accessibilité à la masse tumorale ainsi qu'à la dure-mère et à l'os éventuellement envahis. Une étude rétrospective de 225 cas a montré 96 % de résection complète dans les méningiomes de la convexité avec 3 % de récurrence à cinq ans, 58% de résection complète dans des méningiomes parasellaires avec 19 % de récurrence à cinq ans et seulement 28 % de résection complète dans les méningiomes de l'arête sphénoïdale avec 34 % de récurrence à cinq ans. Dans une autre étude de 315 cas de méningiomes de la base du crâne, le taux de récurrence le plus élevé a été observé dans les méningiomes du tiers médial de l'aile sphénoïdale et de l'apophyse clinéoïde, surtout ceux qui envahissent le sinus caverneux (6).

2-8-2-2-2 La récurrence et radiologie

Dans environ un tiers des cas des méningiomes, l'IRM montre un épaississement de la dure-mère entourant la base d'insertion, ce qu'on appelle « la queue de comète ». Mais l'étude histologique n'a pas toujours démontré l'existence de cellules tumorales dans cet épaississement dural [19].

L'importance de l'œdème péri tumoral est corrélée au taux de récurrence après une résection complète. En effet, la probabilité d'invasion parenchymateuse cérébrale (envahissement) augmente d'environ 20% pour chaque centimètre d'œdème. Ceci signifie que l'envahissement cérébral entraîne l'œdème péri tumoral et que le parenchyme envahi est la source de cellules résiduelles après une résection macroscopiquement totale (189).

2-8-2-2-3 La récurrence et grading histopathologique

L'agressivité histologique, selon la classification de l'OMS (grade II et III), est le deuxième facteur prédictif de récurrence retenu. Ces deux sous types de méningiomes représentent approximativement 8 % de tous les méningiomes (10)[9]. Cinq ans après une résection complète, on a noté un taux de récurrence à 3 %, 38 % et 78 % respectivement pour les méningiomes de grade I, II et III(10).

2-8-2-2-4 La récurrence et potentiel biologique

La récurrence n'est pas l'apanage des méningiomes atypiques ou malins. Les méningiomes bénins peuvent aussi récidiver, surtout en cas de résection incomplète. Le risque de récurrence ne peut être prédit uniquement par les données histologiques et l'estimation de leur activité proliférative est très importante pour pouvoir évaluer ce risque. En effet, un index mitotique élevé est un bon facteur prédictif de récurrence. Ces données suggèrent que le comportement clinique du méningiome peut être déterminé de façon plus précise par l'étude du BUdR LI, du Ki-67 LI (MIB-1) et du temps de dédoublement de la tumeur, plus que ne peuvent le permettre les critères histologiques actuels(190).

Le KI67/MIB-1 a montré une forte corrélation avec le temps de dédoublement tumoral (l'index mitotique) indiquant que l'activité proliférative mesurée peut prédire le potentiel de progression tumorale après chirurgie. (KI67/MIB-1 supérieur ou égal à 4,2 % et fortement associé à une diminution du délai de récurrence)(190).

L'absence (ou la perte) d'expression de progesterone dans les méningiomes non malins semble être un indicateur d'une diminution de l'apoptose et de récurrence tumorale précoce (10).

Il faut donc insister sur la nécessité d'un suivi prolongé avec imagerie et poser le problème des traitements non chirurgicaux lors d'exérèses incomplètes ou devant l'association de plusieurs facteurs significatifs de récurrences.

2-8-2-3 La métastase

Les méningiomes sont généralement considérés comme des tumeurs non invasives et non métastatiques. Les métastases à distance sont l'apanage des formes de haut grade (atypiques 5%, anaplasiques 20%)(191).

A l'inverse des tumeurs pour lesquelles la présence d'une métastase à distance constitue une preuve de malignité, les méningiomes histologiquement bénins peuvent occasionnellement donner naissance à des métastases(191).

Divers rapports de littérature étudiant les méningiomes métastatiques ont fourni des exemples de rares cas de métastases intracrâniennes au niveau du poumon, du foie et du squelette osseux et des ganglions (192).

Les métastases d'un méningiome malin peuvent provenir de différents types de dissémination cellulaire (hématogène, lymphogène, iatrogène, par continuité ou par l'intermédiaire du liquide céphalo-rachidien)(192).

III. Matériel et Méthodes

Notre étude a porté sur une série prospective de 315 cas consécutifs de méningiomes du système nerveux central colligés dans les services d'Anatomo-pathologies des CHU Douera et Blida sur une période de 4 ans (Mars 2013 – Décembre 2017). Le recrutement a été arrêté en fin décembre 2017 et le suivi des patients jusqu'en Mai 2018.

3-1 Les critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les cas de méningiomes du système nerveux central nouvellement (cerveau et moelle) diagnostiqués et histologiquement et confirmés, sans exclusion de l'âge.

3-2 Les critères d'exclusion :

- Les cas de récurrence de méningiomes.
- Les cas dont le matériel tumoral n'est pas exploitable.
- Les dossiers incomplets, ne comportant pas de données radiologiques.

3-3 Matériel

315 cas de méningiomes consécutifs réséqués chirurgicalement.

Les patients ont été pris en charge au niveau des services de neurochirurgies des établissements suivants :

- EPH Sidi-Ghiles (Tipaza)
- CHU Frantz fanon (Blida)
- CHU Khellil Amrane (Bejaia)
- CHU Salim Zmirli (Alger)

3-3-1 Source et recueil de données

Ces 315 cas de méningiomes consécutifs réséqués ont été étudiés personnellement sur le plan anatomo-pathologique et en étroite collaboration avec les équipes de neurochirurgie et les thérapeutes pour une prise en charge adéquate des patients.

Pour chaque patient, une fiche clinique a été effectuée (Annexe 01) recensant les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et le suivi à partir des dossiers cliniques. Une fiche anatomo-pathologique (Annexe 02) regroupant les données macroscopiques, microscopiques et immunohistochimiques a été réalisée.

La consultation des dossiers médicaux nous a permis de recueillir les données évolutives.

3-3-2 Définitions des variables et catégories

3-3-2-1 Les données épidémiologiques :

L'identification de l'âge des patients au moment du diagnostic, leur sexe. Les antécédents personnels, médicaux (notion de prise hormonale) chirurgicaux (notion de pathologie tumorale associée notamment du cancer du sein), familiaux (notion de neurofibromatose de type 2).

3-3-2-2 Les données cliniques

Les paramètres étudiés sont :

- La date d'apparition des premiers signes cliniques.
- Les signes cliniques recherchés sont : L'hypertension intracrânienne, Le mode de révélation de la tumeur et son retentissement clinique selon la localisation tumorale, les comitialités, la présence d'un déficit neurologique, les troubles visuelles.

3-3-2-3 Les données radiologiques :

Pour chaque tumeur, nous avons vu l'imagerie ou le cas échéant le compte rendu radiologique.

La localisation tumorale et les dimensions ont été relevées. Six catégories de tumeurs ont été ainsi étudiées : celles de la fosse antérieure, de la fosse moyenne, de la fosse postérieure, de la convexité, de la faux, para sagittales et de la base du crâne.

Sur les imageries disponibles (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique), nous avons évalué la prise de contraste tumorale, la présence d'une hydrocéphalie, l'infiltration du parenchyme cérébral et cérébelleux, l'envahissement des sinus et les réactions osseuses (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.

Nous avons noté la réalisation d'une artériographie cérébrale accompagnée ou non d'une embolisation.

3-3-2-4 La chirurgie

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

La qualité de l'exérèse a été classée selon l'échelle de Simpson en cinq grades :

- **Grade Simpson 1/2/3** : ablation macroscopique 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.

Le recrutement a été arrêté en fin décembre 2017 et le suivi des patients en Mai 2018

3-3-2-5 Données anatomo-pathologiques

La lecture des lames a été réalisée en concertation par 2 pathologistes (Dr Y.Yousfi, Dr Guermi).

Le diagnostic histologique a été réalisé selon les critères de la classification OMS 2007 (Annexe 03) pour les cas des années 2013-2014-2015 et mi 2016. A partir de Mai 2016 la

dernière révision OMS a été utilisée (Annexe 04).

L'examen anatomo-pathologique a été réalisé selon le protocole classique de prise en charge des spécimens anatomo-pathologiques en respectant les étapes successives de traitement des prélèvements. Cependant celles-ci ont été adaptées aux objectifs émis dans ce travail. Cet examen a comporté :

3-3-2-5-1 Une étude macroscopique des pièces de résection

Après la réalisation des mensurations, une inclusion en totalité de l'ensemble des prélèvements a été effectuée quel que soit le type et la nature de la pièce d'exérèse : Résection tumorale nodulaire isolée ou en monobloc avec la dure mère, résection tumorale fragmentée, résection osseuse ou dure-mérienne.

3-3-2-5-2 Une étude histopathologique

Les prélèvements effectués sont inclus en paraffine coupés à 3-4 microns.

Les prélèvements osseux ont bénéficié d'une décalcification progressive. (Annexes 05)

L'examen histologique conventionnel des coupes colorées à l'hématéine-éosine (HE) permet d'apprécier :

- La variante histologique (méningothéliale, fibroblastique, transitionnelle, angiomateuse, microkystique, sécrétoire, riche en lympho-plasmocytes, métaplasique, chordoïde, à cellules claires, rhabdoïde et le papillaire), ces différentes variantes sont désignées quand le pourcentage de chacune dépasse 50% notamment quand celle-ci a une implication sur le grading (Annexes 06)
- L'index mitotique : Il s'agit du nombre maximal de mitoses obtenu à l'objectif 40 dans 10 champs consécutifs sachant qu'idéalement 1 HPF = 0,16mm².
- **Pour se rapprocher des conditions idéales et minimiser la marge d'erreur, tous les cas ont été relus sur un microscope Zeiss muni d'une platine porte objet équipée d'une règle et d'un vernier d'une précision de 1/10 de mm (0,1 mm). Le champ mesuré au grandissement 40 est de 0,13 mm² donc pour atteindre la surface requise, le comptage mitotique a été réalisé sur 12 champs plutôt que 10 champs au grandissement 40 (Annexe 07)**
- Les critères d'atypie : Cellularité élevée (nombre maximale de noyaux au grandissement 40 idéalement 0.45mm, ce nombre doit dépasser 53 noyaux), macro-nucléole, perte de l'organisation architecturale, l'augmentation du rapport nucléocytoplasmique (aspect lymphocytoïde) et la nécrose (aucune distinction n'a été faite entre la nécrose d'aspect ischémique et celle accompagnée par une palissade périnécrotique de cellules tumorales.
- Les critères d'anaplasie : Un index mitotique > 20 mitoses/ 10 champs consécutifs X40, une cytologie maligne (Carcinome, mélanome, sarcome).
- L'invasion du parenchyme cérébral : Elle a été enregistrée comme étant présente, absente ou inestimable (quand le parenchyme cérébral n'a pas été ramené), elle est définie comme des projections irrégulières de la tumeur dans le parenchyme cérébral sans interposition d'une couche lépto-méningée, l'extension le long des espaces de Virchow-Robin n'est pas considérée comme une invasion cérébrale. En cas de doute diagnostique sur coloration usuelle, on a réalisé une immunohistochimie avec l'anticorps anti-GFAP.
- L'extension aux structures dure-mériennes et osseuses.

- Les colorations histochimiques effectuées sont le trichrome pour certains cas.

3-3-2-5-3 Une étude immunohistochimique (IHC)

Elle a été effectuée de façon conventionnelle pour tous les cas sur tissus fixés et inclus en paraffine avec des anticorps mono et polyclonaux commercialisés. Une sélection d'un bloc représentatif a été effectuée pour chaque cas. L'immunohistochimie a été réalisée dans les 02 services d'anatomo-pathologie (CHU Douera, CHU Blida).

Les anticorps utilisés (Voir tableau : 1)

Une immunohistochimie utilisant un système polymérique permettant une amplification du signal et une réduction du bruit du fond a été réalisée avec un automate ventana pour la PHH3 et le Ki67 et de façon manuelle avec utilisation d'un linker de type lapin pour le MCM6 (Annexe 08).

Pour le reste des anticorps (Ki67, PR, CD34, vimentine, ACE, STAT6) la technique a été réalisée sur un automate Dako Autostainer. Des contrôles positifs et négatifs appropriés ont été utilisés tout au long de cette étude.

Le comptage des indices de prolifération (Ki67, MCM6)

L'indice de prolifération de chaque tumeur a été défini comme le pourcentage de cellules affichant une expression nucléaire (toute positivité nucléaire claire est jugée suffisante, indépendamment de l'intensité), en comptant 1000 cellules dans la zone la plus immuno-réactive.

Le comptage a été effectué par 02 pathologistes de façon indépendante

Le comptage de l'indice de prolifération PHH3 a été précédé d'un comptage des mitoses sur coloration usuelle et a consisté à réaliser le recensement des noyaux marqués présentant un aspect caractéristique de mitose sur 10 champs au grandissement 40 (1 HPF = 0,16 mm²), les marquages nucléaires témoignant d'une phosphorylation des histones et ne sont pas pris en considération.

Le volet anatomopathologique s'est soldé par une prise de photos macroscopiques et microscopique qui seront présentées dans la partie résultats.

Tableau 4 : Anticorps utilisés et siège de marquage

L'anticorps	Le clone	dilution	PH	Le siège du marquage
Ki67	Mib1 ventana	Prédilué	6	Nucléaire
Phospho-histone H3(PHH3)	Ventana Polyclonal Rabbit	Prédilué	CC1	Nucléaire
MCM6	-Santa Cruz (C-20), -Thermo-Fisher Scientific (PA5-35923)	1/50 1/50 linker	6	Nucléaire
Progestérone (PR)	PgR 636 Dako	Prédilué	9	Nucléaire
Epithelial membrane antigen (EMA)	Clone E29 Dako	Prédilué	9	Cytoplasmique
Antigène carcino-embryonnaire (ACE)	CEA31 Dako	Prédilué	9	Cytoplasmique
Vimentine	Clone V9 Dako	Prédilué	9	Cytoplasmique
CD34	CD 34 (Clone Qbend/10) Dako	Prédilué	9	Membranaire

3-4 L'analyse statistique.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 23 et a concerné l'ensemble de la série.

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

Les tests statistiques du khi2, Fisher, Student, Wilcoxon-Mann-whitney, ANOVA ou de Kruskal-Wallis ont été utilisés pour les comparaisons de 2 ou plusieurs variables.

Les performances diagnostiques de chaque marqueur ont été analysées à l'aide de la courbe ROC. L'aire sous la courbe (ROC), la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives seront calculées.

L'analyse a été complétée par la réalisation d'une régression linéaire où la variable dépendante était l'index mitotique et où les variables indépendantes étaient les marqueurs de prolifération immunohistochimique (PHH3, KI67, MCM6).

La corrélation entre les marqueurs histologiques et le grade OMS a été réalisée par le coefficient de Pearson et Spearman. L'accord interclasse a été étudié par le coefficient Kappa.

L'estimation de la survie sans récurrence (SSR) et de l'intervalle de confiance à 95% a été faite par la courbe de Kaplan Meier. La comparaison des courbes de survie a été faite par le test de Log rank.

Les variables associées à la variable dépendante (Récurrence) à un seuil inférieur à 20% ont fait l'objet d'une analyse multivariée par régression logistique dichotomique qui a utilisé la procédure pas à pas descendant.

Le test de khi2 de Mantel- Haenszel a été utilisé comme test d'ajustement pour choisir entre 02 variables redondantes liées à la variable dépendante

Le seuil de signification statistique a été fixé à 0.05.

Nous présenterons dans nos résultats, la fréquence relative des méningiomes et leur variation en fonction de certains paramètres tels que l'âge, le sexe, la localisation anatomique, les aspects radiologiques, la variante et le grade histologique. Nous allons également présenter les résultats de l'étude de fiabilité diagnostique concernant les marqueurs de prolifération PHH3, KI67 et MCM6.

IV. Résultats

4-1 Résultats globaux

4-1-1 Sociodémographiques :

Durant la période de notre étude allant de Mars 2013 au 31 décembre 2017, **1795** tumeurs du système nerveux central ont été reçues dans les services d'Anatomopathologies des CHU Djillali Bounaama de Douera et Frantz Fanon de Blida. Le nombre des méningiomes nouvellement diagnostiqués était de de 315 cas soit **17,54 %** de la totalité des tumeurs du système nerveux central.

4-1-1-1 Le recrutement en fonction du centre préleveur :

Tableau 5 : Recrutement en fonction du centre

	les centres de recrutement			
	2013-2017	N	%	% cumulé
Sidighiles	155	155	49,2	49,2
Blida	299	118	37,5	86,7
Bejaia	92	33	10,5	97,1
Zmirli		9	2,9	100,0
Total		315	100,0	

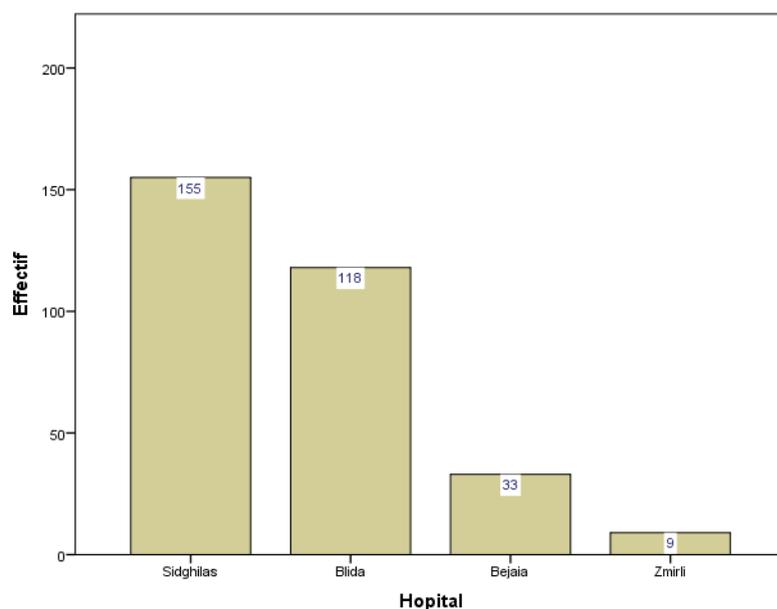


Figure 9 : Recrutement en fonction du centre

4-1-1-2 La répartition des cas en fonction des années

Tableau 6 : Répartition des cas en fonction des années

La répartition des cas en fonction des années			
	n	%	% cumulé
2013	19	6,0	6,0
2014	32	10,2	16,2
2015	57	18,1	34,3
2016	99	31,4	65,7
2017	108	34,3	100,0
Total	315	100,0	

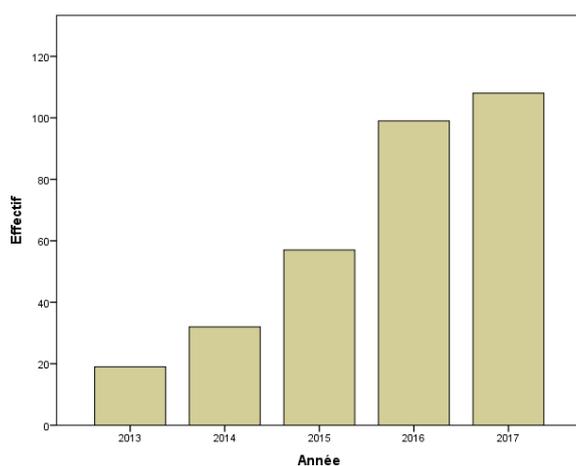


Figure 10 : Répartition des cas en fonction des années

La répartition des cas selon les années montre une fréquence croissante du nombre des cas avec un pic pour l'année 2017.

4-1-1-3 Répartition en fonction de l'âge :

4-1-1-3-1 Données globales

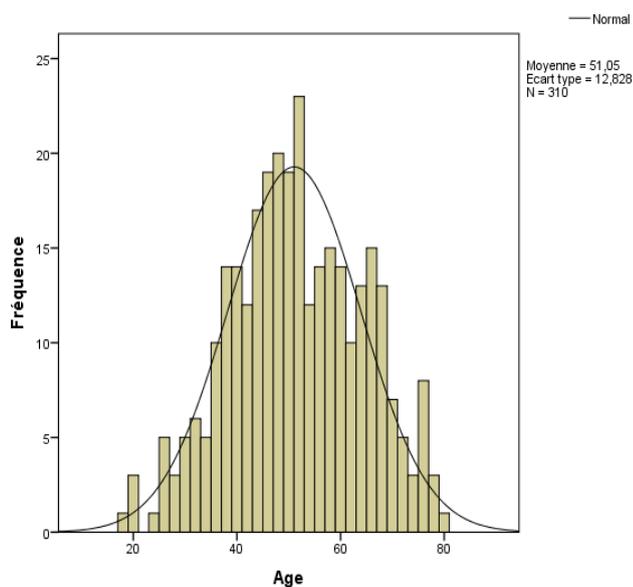


Figure 11 : Répartition en fonction de l'âge ; données globales

La répartition en fonction de l'âge montre un pic de fréquence à 40-60 ans (4ème et 5ème décennie) ; l'âge moyen au moment du diagnostic tout sexe confondu est de **51.04 ± 12.8**; les extrêmes sont de 18 et de 79.

4-1-1-3-2 Répartition par classe d'âge

Tableau 7 : Répartition par classe d'âge

Classe d'âge					
	Classe (ans)	N	%	% valide	% cumulé
Valide	< 20	1	0,3	0,3	0,3
	20 à 29	15	4,8	4,8	5,2
	30 à 39	44	14,0	14,2	19,4
	40 à 49	82	26,0	26,5	45,8
	50 à 59	83	26,3	26,8	72,6
	60 à 69	62	19,7	20,0	92,6
	> 70	23	7,3	7,4	100,0
	Total	310	98,4	100,0	
Manquant		5	1,6		
Total		315	100,0		

4-1-1-3-3 Répartition en fonction de l'âge chez les femmes

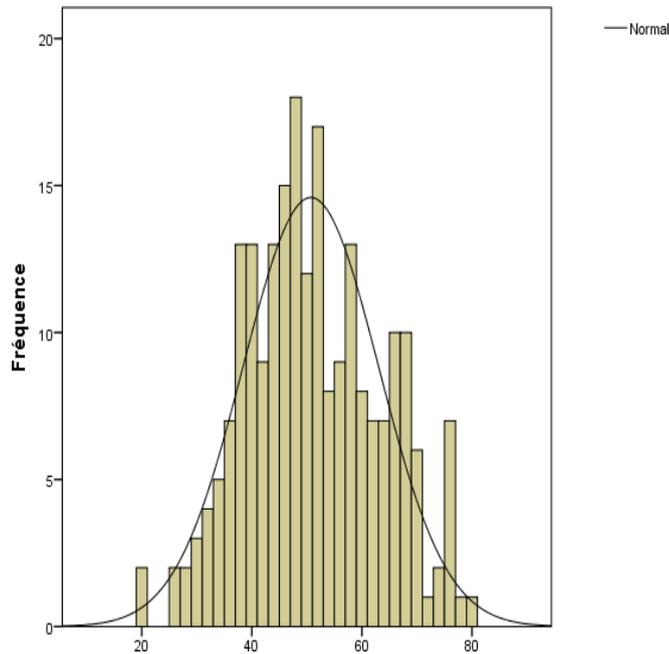


Figure 12 : Répartition en fonction de l'âge chez les femmes

Tableau 8: Répartition en fonction de l'âge chez les femmes

Répartition en fonction de l'âge chez les femmes		
N	Valide	225
	Manquant	3
Moyenne		50,72
Médiane		50,00
Mode		48
Ecart type		12,301
Minimum		20
Maximum		79
Percentiles	25	42,00
	50	50,00
	75	60,00

La moyenne d'âge chez la femme au moment du diagnostic est de **50,72 ±12.3 ans**, les extrêmes sont de **20 ans** et de **79 ans**.

4-1-1-3-4 Répartition en fonction de l'âge chez les hommes

Tableau 9: Répartition en fonction de l'âge chez les hommes

Répartition en fonction de l'âge chez les hommes		
N	Valide	83
	Manquant	2
Moyenne		51,92
Médiane		53,00
Mode		63
Ecart type		14,340
Minimum		18
Maximum		77
Percentiles	25	43,00
	50	53,00
	75	63,00

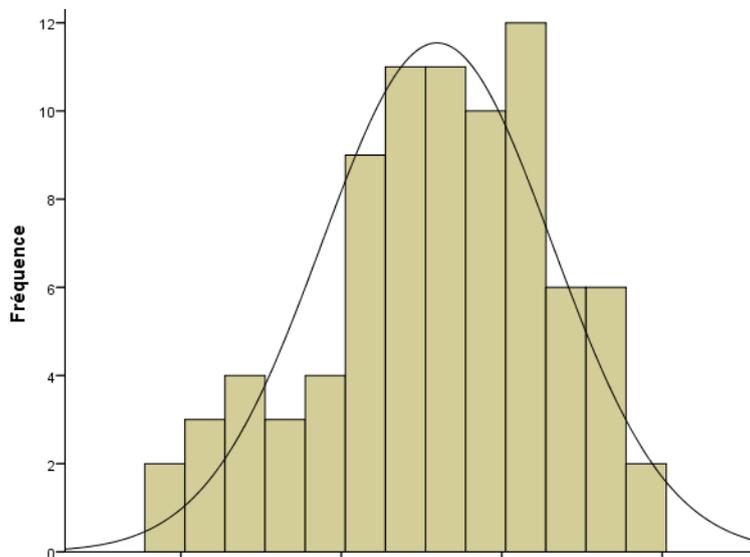


Figure 13: Répartition en fonction de l'âge chez les hommes

La moyenne d'âge chez les hommes au moment du diagnostic a été de **51,92** \pm **14.3 ans** avec des extrêmes de **18 ans** et de **77 ans**.

4-1-1-4 Répartition en fonction du sexe

Tableau 10 : Répartition en fonction du sexe

	N	%	% cumulé
Masculin	87	27,6	27,6
Féminin	228	72,4	100,0
Total	315	100,0	

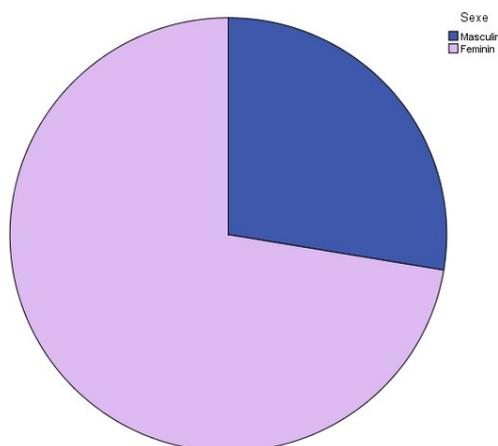


Figure 14: Répartition en fonction du sexe

La répartition en fonction du sexe a montré un sexratio de **0.38** soit **2.6 femmes pour un homme**.

4-1-1-4-1 Corrélation de l'âge en fonction du sexe

Tableau 11 : Corrélation de l'âge en fonction du sexe

		Sexe		Total
		Masculin n (%)	Féminin n (%)	
Classe d'âge	Classe < 20ans	1 (100)	0	1
	Classe 20 à 29	7 (46,7)	8 (53,3)	15 (100)
	Classe 30 à 39 ans	8 (18,2)	36 (81,8)	44 (100)
	Classe 40 à 49 ans	16 (19,5)	66 (80,5)	82 (100)
	Classe 50 à 59 ans	25 (30,1)	58 (69,9)	83 (100)
	Classe 60 à 69 ans	20 (32,3)	42 (67,7)	62 (100)
	Classe > 70 ans	8 (34,8)	15 (65,2)	23 (100)
Total		85 (27,4)	225 (72,6)	310 (100)

Sur l'ensemble de la série la tranche d'âge la plus touchée chez l'homme est **50-59 ans**, la femme est plus atteinte au niveau de la tranche d'âge **40-49 ans**.

4-1-2 Clinique

4-1-2-1 Répartition en fonction des antécédents :

03 paramètres ont été recherchés : La notion de pathologie tumorale associée ; La notion de prise hormonale et les antécédents de Neurofibromatose de type 2 (NF2).

4-1-2-1-1 Pathologie tumorale associée

Il n'a pas été signalé de pathologie tumorale concomitante.

1 patient a rapporté la notion de gliome traité par irradiation depuis 11 ans.

4-1-2-1-2 NF2

Pas de notion clinique de neurofibromatose pour l'ensemble des cas.

4-1-2-1-3 Traitement hormonal

Pas de notion de prise hormonale pour l'ensemble des cas.

4-1-2-2 Répartition des cas en fonction de la date d'apparition des symptômes

Tableau 12 : Répartition des cas en fonction de la date d'apparition des symptômes

Date d'apparition des symptômes		
N	Valide	143
	Manquant	172
Moyenne		27,79
Médiane		12,00
Mode		12
Ecart type		33,415
Variance		1116,547
Plage		169
Minimum		1
Maximum		170
Percentiles	25	6
	50	12
	75	36

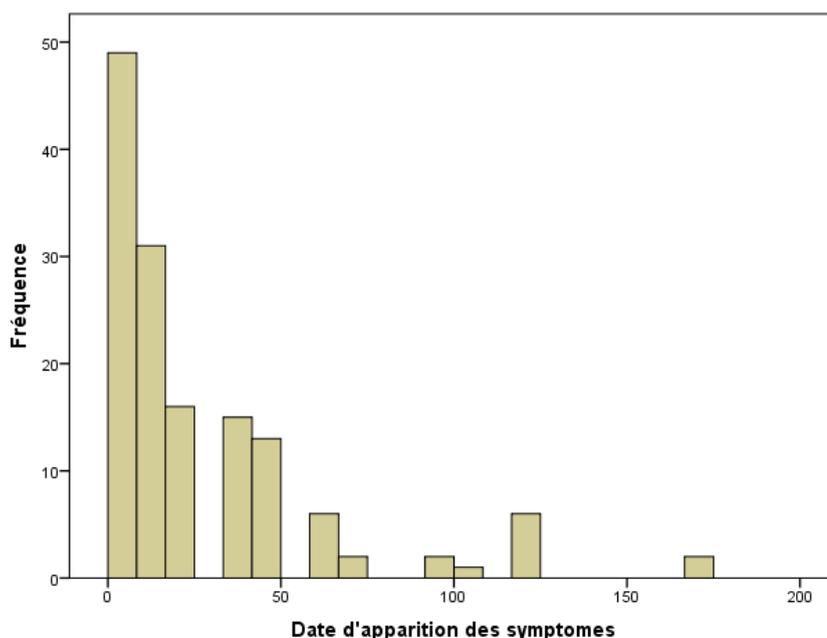


Figure 15: Répartition des cas en fonction de la date d'apparition des symptômes

La date d'apparition des symptômes a été évaluée par mois ; elle est en moyenne de **27,79 ± 33,4 mois** avec des extrêmes de de **1 mois** et de **170 mois**.

4-1-2-3 Répartition en fonction des symptômes révélateurs

Tableau 13: Répartition en fonction des symptômes révélateurs

		N	%
Valide	Symptomatique	311	98,7
		02	0,6
	Total	315	100,0

Symptômes			
	n	%	N
Troubles visuels	107	34,0	315
Hypertension intracrânienne	122	38,7	
Comitialité	66	21,0	
Céphalées	63	20,0	
Déficit/ moteur sensitif	97	30,8	
Anosmie	10		
Autre			
Exophtalmie	30		
Syndrome cérébelleux	5		
Syndrome vestibulaire	5		
Syndrome frontal	15		
Syndrome rachidien	12		
Cécité	7		
Aphasie	1		
Voissure frontale	1		
Total			

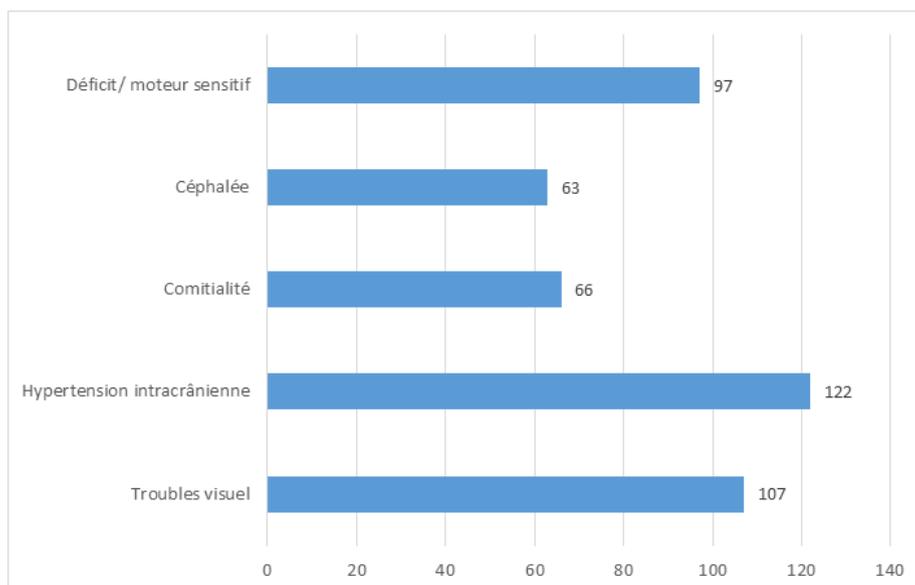


Figure 16 : Répartition en fonction des symptômes révélateurs

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, les symptômes de début ne sont pas univoques, les symptômes rapportés par ordre de fréquence sont :

L'hypertension intracrânienne a été notée chez 122 patient soit **38,7 %** des cas confirmée parfois par un fond d'œil.

Les troubles visuels : révélés chez 107 patients soit **34%** des malades sous formes d'une diminution de l'acuité visuelle uni ou bilatérale, une altération du champ visuel, et une diplopie.

07 malades ont présenté une cécité uni ou bilatérale ; 30 cas ont présenté une exophtalmie de grade variable.

Les comitialités ont révélé 66 tumeurs soit **21%** des patients.

97 patients soit 30,8 % ont présenté des déficits sensitivomoteurs variés en fonction de la localisation tumorale (hémiparésie, hémiplégie, troubles phasiques, syndromes cérébelleux, syndromes vestibulaire, anosmie).

1 tumeur a été découverte de façon fortuite au décours d'un traumatisme crânien, 1 tumeur s'est révélée par une voussure frontale.

4-1-3 Radiologie

Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) dans le cadre du bilan préopératoire. Le bilan radiologique a été complété par une angiographie chez 03 patients. Les renseignements radiologiques ont été recueillis à partir des comptes rendus radiologiques au cas échéant des fiches techniques remplies par les neurochirurgiens.

4-1-3-1 Répartition en fonction de la taille tumorale

Tableau 14 : Répartition en fonction de la taille tumorale

Statistiques		
Taille radiologique de la tumeur		
N	Valide	215
	Manquant	100
Moyenne		4,77
Médiane		5,00
Ecart type		1,852
Variance		3,432
Minimum		1
Maximum		10
Percentiles	25	3,00
	50	5,00
	75	6,00

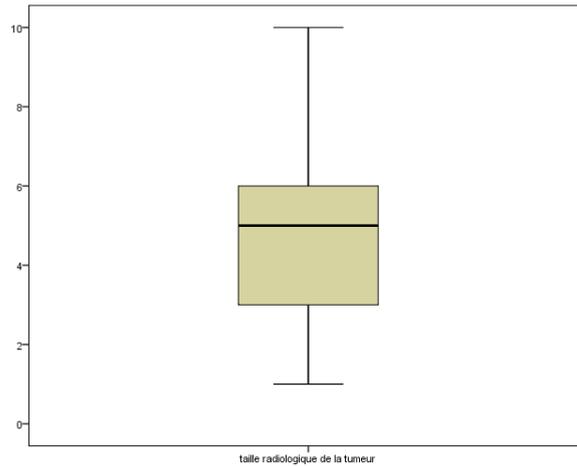


Figure 17: Répartition en fonction de la taille tumorale

Concernant la taille tumorale, le diamètre tumoral le plus important a été pris en considération, les chiffres ont été arrondis pour des raisons statistiques.

La taille tumorale a été variable avec une médiane de **5,0±1,8** cm et des extrêmes allant de 01 cm et de 10 cm. 50% des tumeurs avaient une taille entre 3 et 6 cm, à noter que **25% avaient une taille supérieure à 6 cm**

4-1-3-2 Répartition en fonction de la localisation anatomique

Tableau 15: Répartition en fonction de la localisation anatomique

Localisation anatomique				
		N	%	%valide
Valide	Etage antérieure	47	14,9	15,2
	Fosse moyenne	17	5,4	5,5
	Fosse postérieure	33	10,5	10,7
	Convexité	96	30,5	31,1
	Parasagittale	15	4,8	4,9
	Faux du cerveau	17	5,4	5,5
	Tente du cervelet	5	1,6	1,6
	Spinale	20	6,3	6,5
	Sphénoïde	59	18,7	19,1
	Total	309	98,1	100,0
Manquant		6	1,9	
Total		315	100,0	

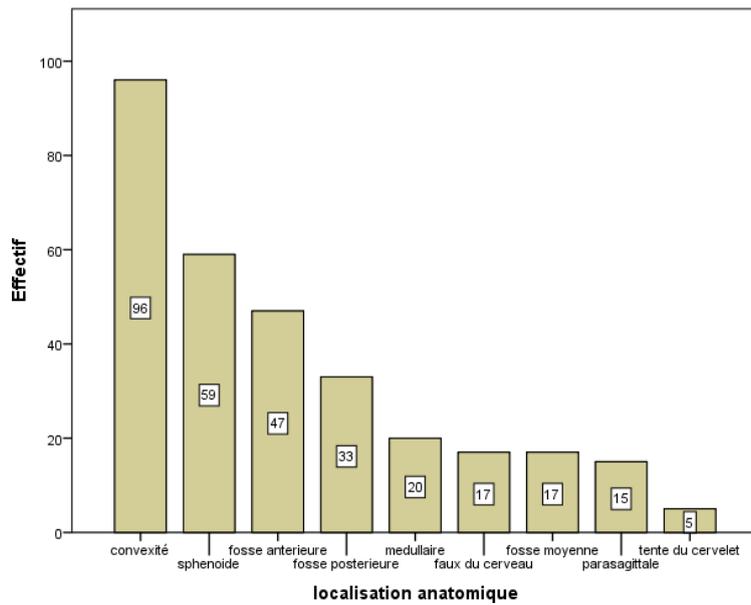


Figure 18: Répartition en fonction de la localisation anatomique

Les localisations tumorales ont été variées elles sont détaillées en fonction de la base d'implantation tumorale. Pour l'ensemble de la série, **251** tumeurs ont été supratentorielles soit (79,7% des cas), chez **58** patients soit (18,4% des cas) elles étaient sous-tentorielles et médullaires.

Parmi les tumeurs supratentorielles, 96 tumeurs (30,5% des cas) ont été situées au niveau de la convexité, 59 tumeurs (18,7% des cas) au niveau sphénoïdal, 47 tumeurs (14,9% des cas) ont siégé au niveau de la fosse antérieure, 15 tumeurs (5,4% des cas) au niveau de la faux et 15 tumeurs (4,8% des cas) au niveau parasagittal.

Les localisations spinales ont représenté 20 cas soit (6,3% des cas).

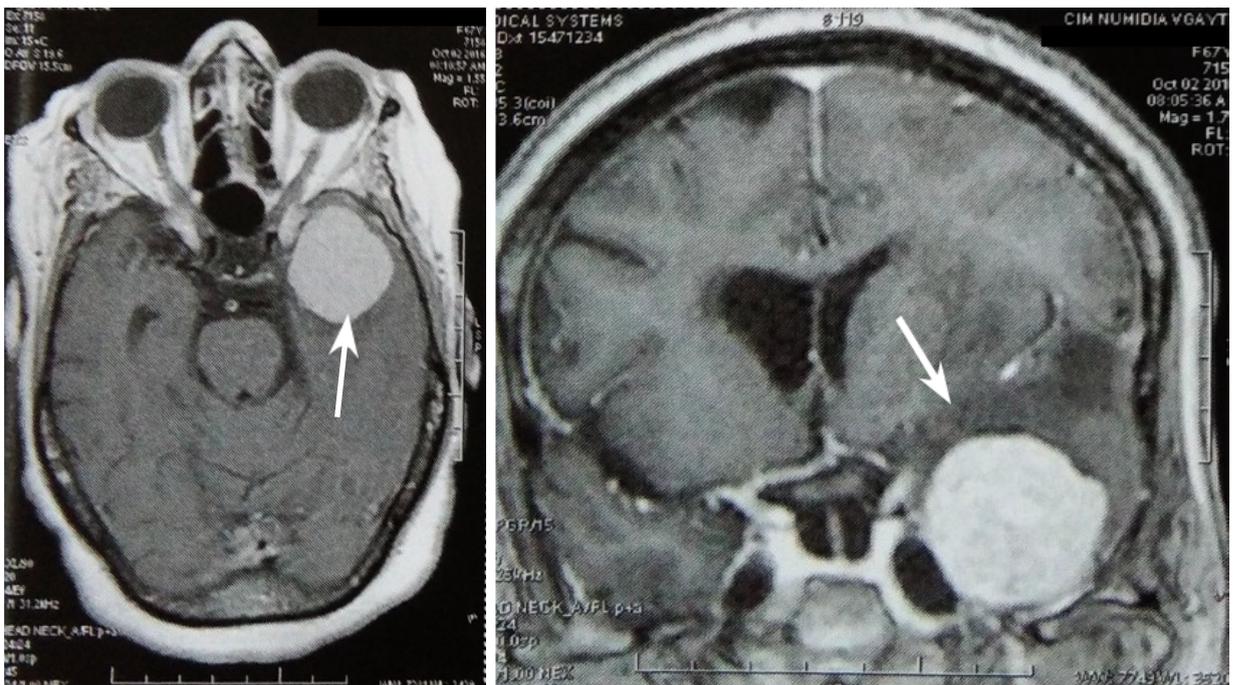


Figure 19: IRM coupes axiale et coronale : méningiome temporal droit (flèche)

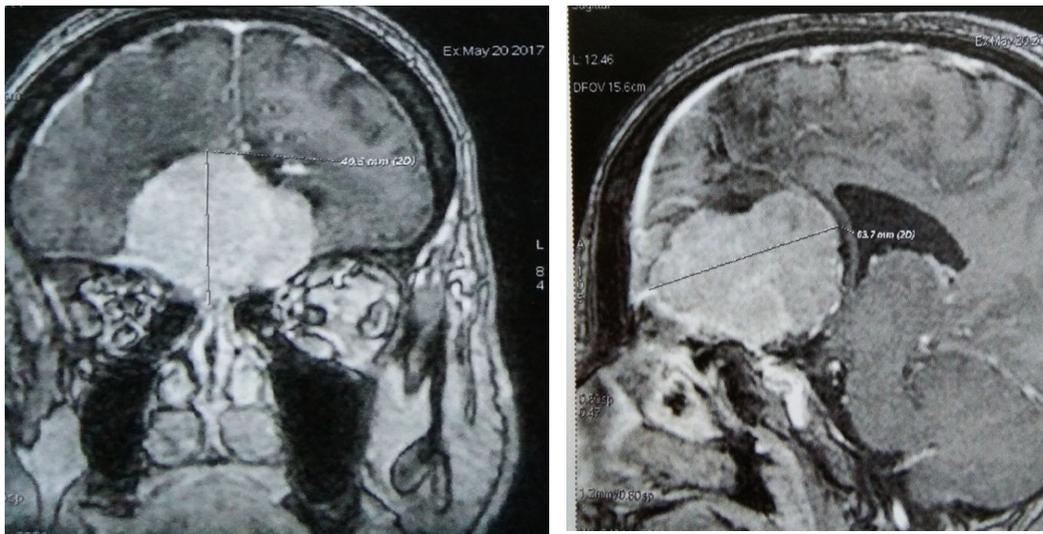


Figure 21: IRM coupes coronale et sagittale : méningiome olfactif

4-1-3-2-2 Répartition au niveau de la fosse postérieure

Tableau 17: Répartition au niveau de la fosse postérieure

Les localisations de la fosse postérieure			
		n	%
Valide	APC	11	33,3
	Pétro-clivale	6	18,2
	Trou occipital	14	42,4
	Arête pétreuse	1	3,0
	Clivus	1	3,0
Total	33	100	

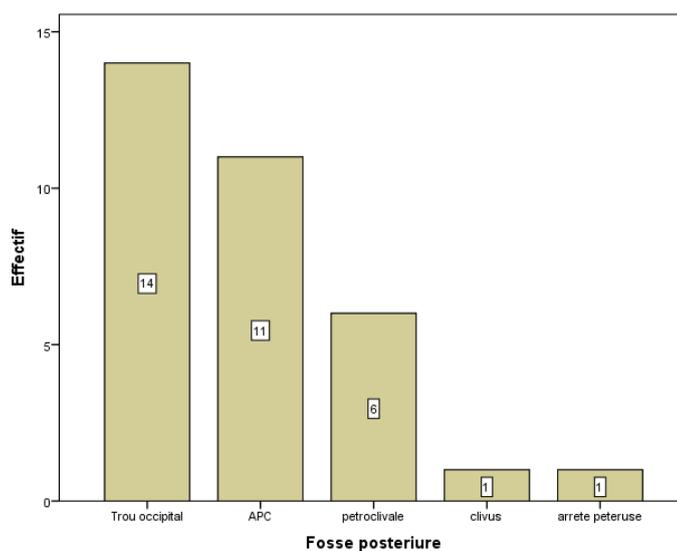


Figure 22: Répartition au niveau de la fosse postérieure

Au niveau de la fosse postérieure les localisations ont été variables, elles ont été par ordre décroissant : **14** (42,4% des cas) au niveau du trou occipital, **11** (33,3% des cas) au niveau de l'angle ponto-cérébelleux et **6** (18,2%) ont été de siège Pétro-clivale. **1** cas a intéressé l'arête pétreuse.

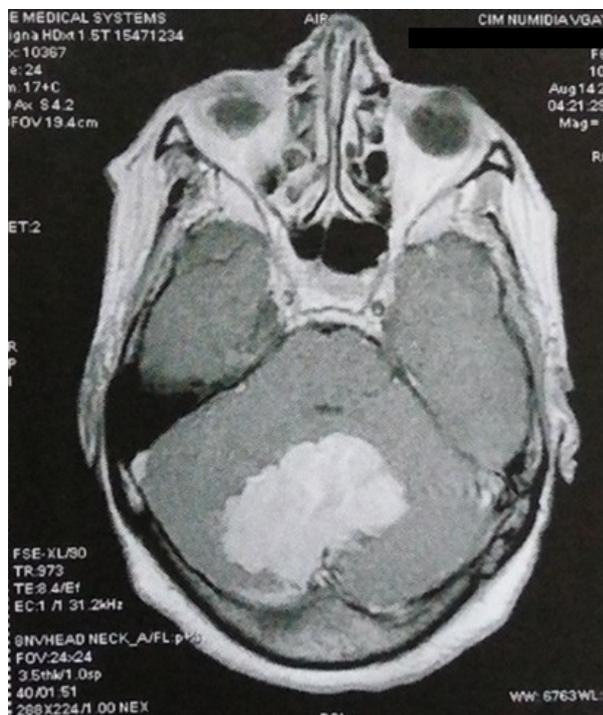


Figure 23: IRM coupe axiale: méningiome de la tente du cervelet



Figure 24: IRM coupe axiale : méningiome de siège pétroclival

4-1-3-2-3 Répartition au niveau de la convexité

Tableau 18: Répartition au niveau de la convexité

Convexité				
		N	%	%valide
Valide	Droite	45	47,4	48,9
	Gauche	48	49,5	51,1
	Total	94	96,9	100,0
Manquant		3	3,1	
Total		96	100,0	

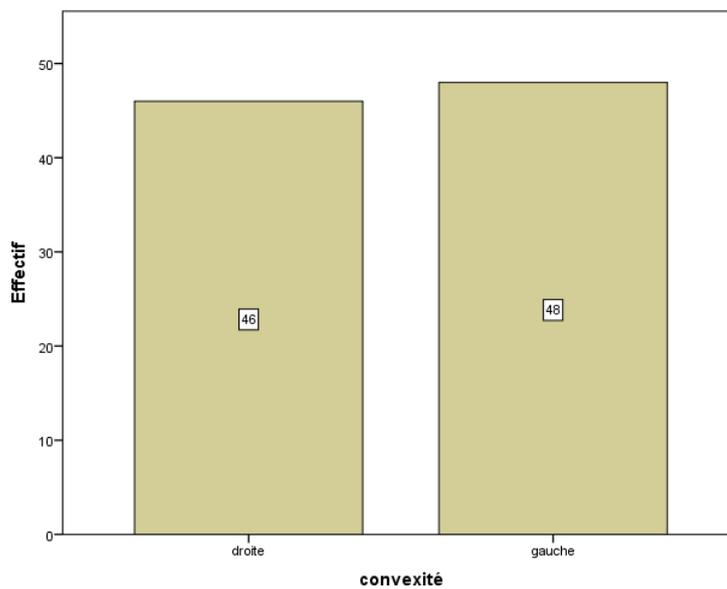


Figure 25: Répartition au niveau de la convexité

Les tumeurs de la convexité ont été observées dans **49.5%** des cas (48 patients) à gauche.

4-1-3-2-4 Répartition au niveau spinal

Tableau 19: Répartition au niveau spinal

Localisation spinale		
	N	%
Cervical	6	30,0
Thoracique	12	60,0
Lombaire	2	10,0
Total	20	100,0

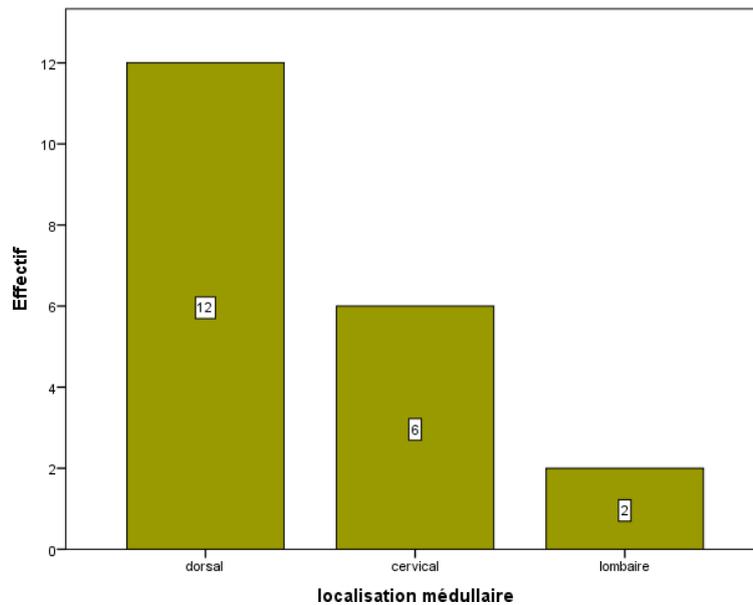


Figure 26: Répartition au niveau médullaire

Au niveau spinal, les tumeurs ont été **thoraciques** chez 12 patients (60,0% des cas), **cervicales** chez 06 patients (30,0% des cas) et **lombaires** chez 01 patient (10,0% cas).

Corrélation localisation spinale sexe

Tableau 20: Corrélation siège spinal sexe

Tableau croisé				p
Localisation spinale * Sexe				
		Sexe		p
		Masculin	Féminin	
Localisation spinale	Cervical n (%)	2 (40)	4 (26,7)	0,5*
	Thoracique n (%)	3 (60)	9 (60)	
	Lombaire n (%)	0	2 (13,3)	
Total		5 (100)	15 (100)	

*Rapport de vraisemblance

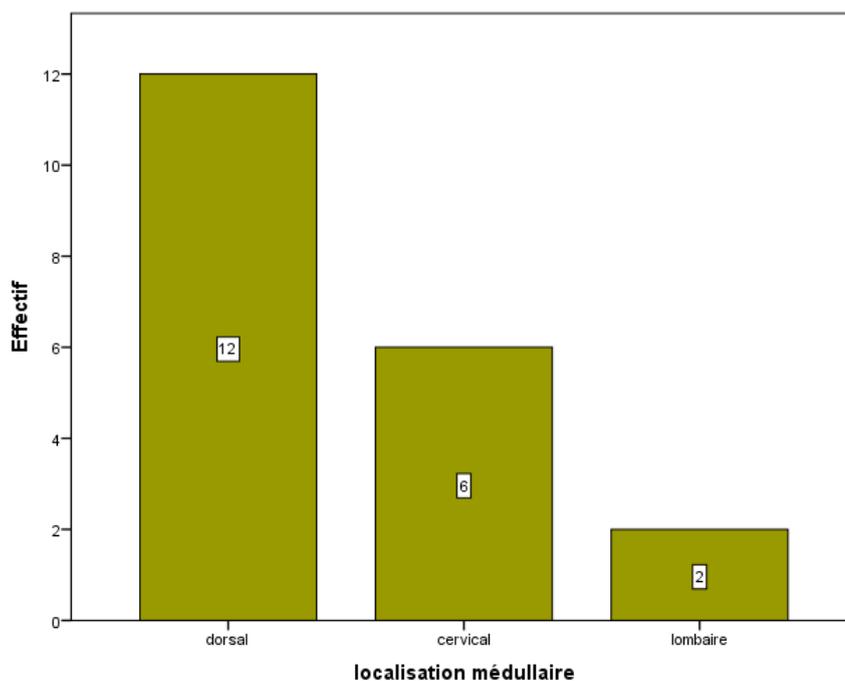


Figure 27: Corrélation siège médullaire sexe

Une nette prédominance féminine a été notée au niveau spinal 15 femmes pour 5 hommes avec un sexratio Femme/Homme de **3 : 1**. La localisation thoracique a été prédominante (**60% des cas**).

4-1-3-2-5 Répartition des localisations anatomiques rares

Tableau 21: Répartition des localisations anatomiques rares

Autres sièges Anatomiques			
		N	%
Valide	Ptérion	1	0,3
	Orbitaire	1	0,3
	Intraventriculaire	1	0,3
	Total	3	1,0

Un cas a été sans attache durale de siège intraventriculaire.

4-1-3-2-6 Corrélation de la localisation anatomique-âge

Tableau 22: Corrélation de la Localisation anatomique et l'âge

Tableau croisé									
Localisation anatomique * Classes d'âge									
		Les classes d'âge							Total
		<20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	>70	
Localisation anatomique	Etage antérieure	0	8	15	34	27	15	5	104
	Fosse moyenne	0	2	4	4	3	5	0	18
	Fosse postérieure	0	1	5	10	5	8	3	32
	Convexité	0	4	17	25	29	14	7	96
	Parasagittale	0	0	1	4	4	4	2	15
	Faux du cerveau	0	0	0	3	8	5	1	17
	Tente du cervelet	1	0	0	0	1	2	1	5
	Spinale	0	0	2	1	6	7	4	20
	Intra- osseux	0	0	1	2	0	0	0	3
Total		1	15	45	83	83	60	23	310

Les méningiomes de la convexité ont été prédominants au niveau la tranche d'âge 50- 60 ans, ceux de siège sphénoïdal et de la fosse antérieure ont prédominé au niveau de la tranche d'âge 40-50 ans.

4-1-3-2-7 Corrélation de la localisation en fonction du sexe

Tableau 23: Corrélation de la localisation en fonction du sexe

Tableau croisé				
Localisation anatomique *				
Sexe				
		Sexe		p
		Masculin n (%)	Féminin n (%)	
Localisation anatomique	Etage antérieure	22(25,3)	82(36,4)	0.08
	Fosse moyenne	6(6,9)	12(5,3)	
	Fosse postérieure	8(9,2)	25(11,1)	
	Convexité	35(40,2)	62(27,6)	
	Parasagittale	6(6,9)	9(4,0)	
	Faux du cerveau	1(1,1)	16(7,1)	
	Tente du cervelet	3(3,4)	2(0,9)	
	Spinale	5(5,7)	15(6,7)	
	Intra- osseux	1(1,1)	2(0,9)	
Total		87(100)	225(100)	

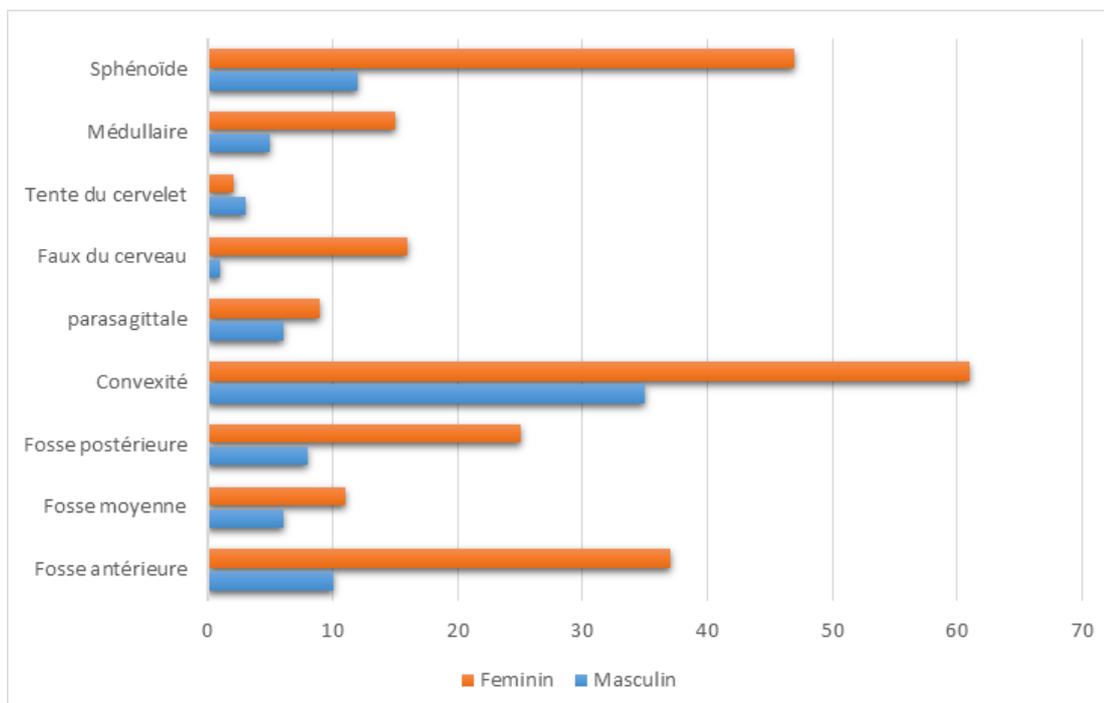


Figure 28: Corrélation de la localisation en fonction du sexe

Sur l'ensemble de la série, la convexité a été le siège électif chez les 02 sexes, les topographies falcine, fosse postérieure et spinales ont prédominé chez la femme.

4-1-3-2-8 Corrélation de la localisation en fonction de la taille

Tableau 24: Corrélation de la Localisation en fonction de la taille

Tableau croisé localisation anatomique * classe de la taille tumorale			
		Classe de la taille tumorale (cm)	
		< 5 n(%)	≥ 5 n(%)
Localisation anatomique	Etage antérieure	25 (17)	18 (15)
	Fosse moyenne	11(7)	4 (3)
	Fosse postérieure	23(16)	5 (4)
	Convexité	29 (28)	48 (42)
	Parasagittale	2 (1)	11 (9.6)
	Faux du cerveau	8 (5)	5 (4.3)
	Tente du cervelet	2 (1)	3 (2.6)
	Spinale	9 (5)	3 (2.6)
	Sphénoïde	32 (22)	17 (15)
Total		141 (100)	114(100)

Les tumeurs dont la taille est supérieure à 5 cm ont siégé au niveau de la convexité chez 48 patients.

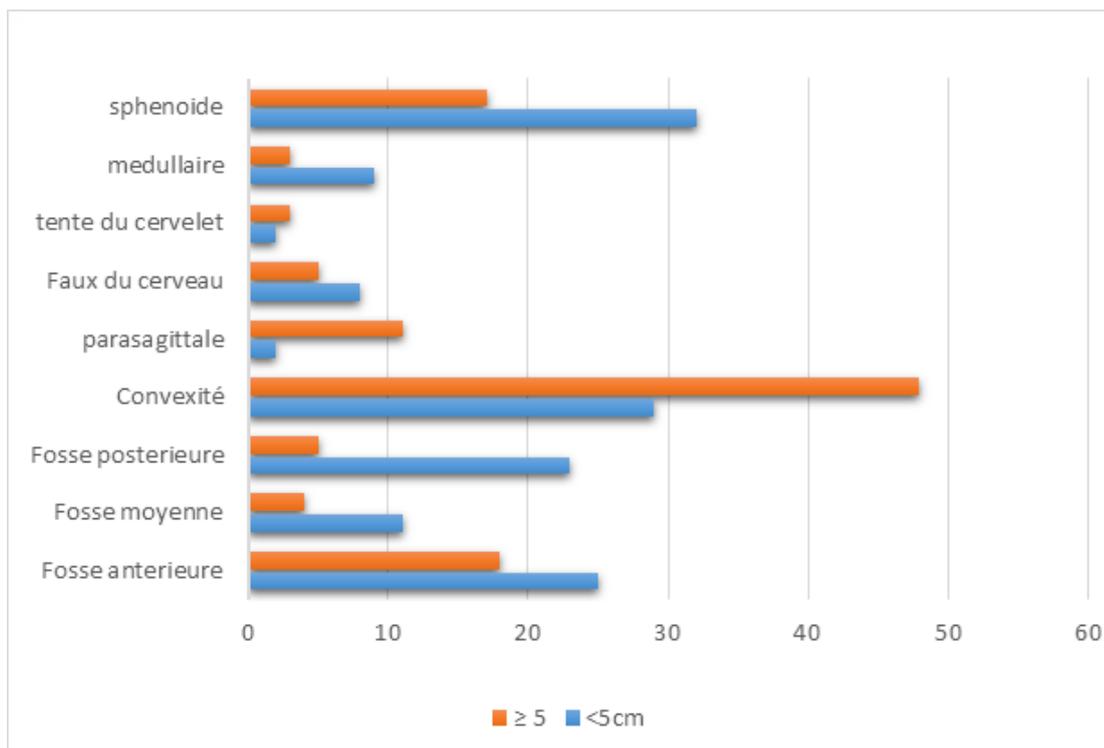


Figure 29: Corrélation de la Localisation en fonction de la taille

4-1-3-3 Répartition en fonction de L'hydrocéphalie

Tableau 25: Répartition en fonction de L'hydrocéphalie

Hydrocéphalie				
		N	%	%valide
		2	0,6	0,6
Valide	Oui	19	6,0	6,0
	Non	294	93,3	93,3
	Total	315	100,0	100,0

L'hydrocéphalie a été constatée chez 19 patients soit **6%** des cas. Elle a concerné les tumeurs de la fosse cérébrale postérieure.

4-1-3-4 Répartition en fonction de la prise de contraste

Tableau 26: Répartition en fonction de la Prise de contraste

Prise de contraste			
		N	%
Valide	Oui	310	98,4
	Non	5	1,6
	Total	315	100,0

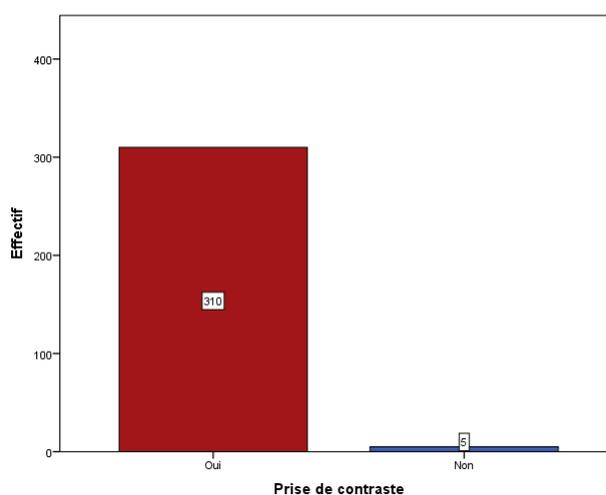


Figure 30 : Répartition en fonction de la Prise de contraste

Une prise de contraste a été constatée chez 310 patients soit **98 %** des patients.

4-1-3-5 Répartition en fonction de l'œdème péri lésionnel

Tableau 27: Répartition en fonction de l'œdème péri lésionnel

		Œdème perilesionnel		
		N	%	% valide
Manquant		1	0,3	0,3
Valide	Oui	232	73,7	73,7
	Non	82	26,0	26,0
Total		315	100,0	100,0

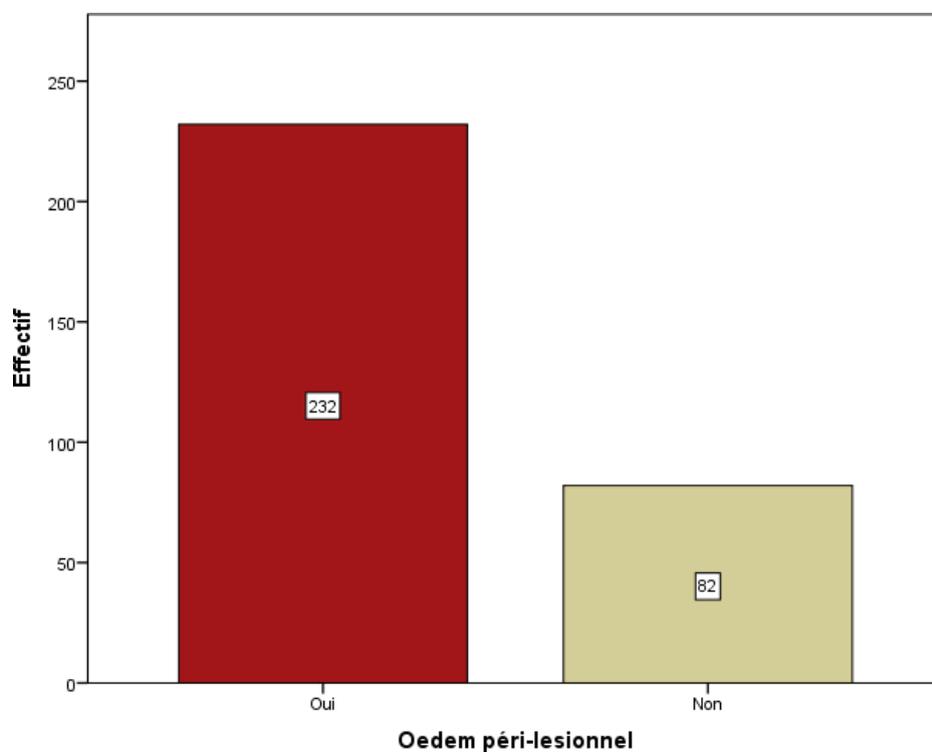


Figure 31: Répartition en fonction de l'œdème péri lésionnel

232 patients ont présenté un œdème perilesionnel soit **73.7%** des cas.

Corrélation entre œdème péri-lésionnel et localisation

Tableau 28: Corrélation entre œdème péri-lésionnel et localisation

		Corrélation œdème localisation	
		Œdème perilesionnel	
		Oui n (%)	Non n (%)
Localisation anatomique	Etage antérieure	37 (16)	10 (11.5)
	Fosse moyenne	14 (6)	3 (3.8)
	Fosse postérieure	25 (10.9)	8 (10.2)
	Convexité	89 (38.7)	7 (8.9)
	Parasagittale	15 (6.5)	0
	Faux du cerveau	15 (6.5)	2 (2.5)
	Tente du cervelet	5 (2.1)	0
	Spinale	3 (1.3)	17 (21.8)
	Sphénoïde	27 (11.7)	31 (39.7)
Total		230 (100)	78 (100)

232 tumeurs ont présenté un œdème perilesionnel soit **73.7%** dont **28.80 %** (89 patients) au niveau de la convexité.

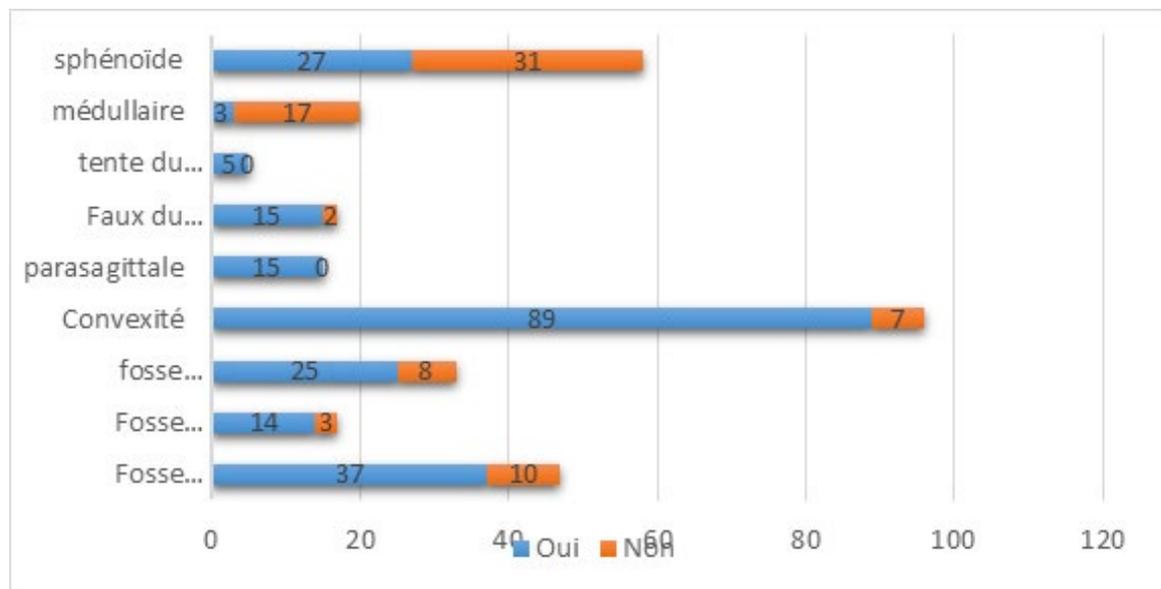


Figure 32: Corrélation entre œdème péri-lésionnel et localisation

La localisation la plus oedématogène a été **la convexité**, les localisations les moins oedématogènes ont été les régions sphénoïdales et spinales.

Corrélation œdème perilesionnel et type histologique

Tableau 29: Corrélation œdème perilesionnel et type histologique

Variante	Œdème perilesionnel		Total
	Oui n (%)	Non n (%)	
Méningothéliomateux	59 (56,2)	45 (43,8)	105 (100)
Fibroblastique	16 (84,2)	3 (15,8)	19 (100)
Transitionnel	32 (78,0)	9 (22)	41 (100)
Psammomateux	18 (58,1)	13 (41,9)	31 (100)
Angiomateux	7 (100)	0	7 (100)
Microkystique	2 (100)	0	2 (100)
Sécrétoire	5 (100)	0	5 (100)
Riche en lympho-plasmocyte	1 (100)	0	1 (100)
Métaplasique	3 (100)	0	3 (100)
Atypique	73 (88)	10 (22)	81 (100)
A cellules claires	3 (100)	0	3 (100)
Chordoïde	2 (50)	2 (50)	4 (100)
Anaplasique	6 (100)	0	6 (100)
Autre	1	0	1 (100)
Total	226	82	309 (100)

Sur l'ensemble de la série, les variantes les plus oedémogènes en fonction du grade ont été : les variantes angiomateuses, sécrétoires, microkystiques, métaplasiques et riches en lympho-plasmocytes pour les bas grades. Les méningiomes de haut grade ont été oedémogènes notamment les anaplasiques (**100% des cas**) et les atypiques (**88,0 % des cas**). Les variantes les moins oedémogènes ont été : les variantes méningothéliomateuses et psammomateuses.

4-1-3-6 Répartition en fonction de l'infiltration du parenchyme

Tableau 30: Répartition en fonction de l'infiltration du parenchyme

Infiltration du parenchyme			
		N	%
Valide	Oui	3	1,0
	Non	312	99,0
	Total	315	100,0

Une infiltration radiologique du parenchyme cérébrale a été constaté dans 03 cas soit 1% des cas : 01 méningiome atypique, 01 méningiome anaplasique et 01 méningiome microkystique. L'ensemble a été situé au niveau de la convexité.

4-1-3-7 Répartition en fonction de L'hyperostose

Tableau 31: Répartition en fonction de L'hyperostose

Hyperostose			
	N	Fréquence	Pourcentage
Valide	Oui	44	14,0
	Non	271	86,0
	Total	315	100,0

On a signalé 44 cas d'hyperostose soit 14,0% des cas.

Corrélation hyperostose localisation anatomique

Tableau 32: Corrélation hyperostose localisation anatomique

Corrélation				
Localisation anatomique * Hyperostose				
		Hyperostose		p
		Oui n(%)	Non n(%)	
Localisation anatomique	Fosse antérieure	3 (7)	44 (16.5)	0.000
	Fosse moyenne	0	17 (6.4)	
	Fosse postérieure	0	33 (12.4)	
	Convexité	7 (16.3)	89 (33.5)	
	Parasagittale	3 (7)	12 (4.5)	
	Faux cerveau	1 (2.3)	16 (6.0)	
	Tente du cervelet	0	5 (1.9)	
	Spinale	0	20 (7.5)	
	Sphénoïde	29 (67.4)	30 (11.3)	
Total		43 (100)	266 (100)	309

L'hyperostose a été notée chez 44 patients soit **14% des cas**. Les tumeurs sphénoïdales ont été les plus hyperostotiques.

4-1-3-8 Répartition en fonction de la présence de calcifications

Tableau 33: Répartition en fonction de la présence de calcifications

Calcifications		
	n	%
Oui	22	7,0
Non	291	93,0
Total	313	100,0

22 patients (**7,0%**) ont présenté des calcifications à l'imagerie.

Corrélation calcifications localisation anatomique

Tableau 34: Corrélation calcifications localisation anatomique

Tableau croisé localisation anatomique * Calcifications				
Effectif		Calcification		p
		Oui	Non	
Localisation anatomique	Etage antérieure	6(27.3)	100 (34.4)	0.8
	Fosse moyenne	1(4.5)	17 (5.8)	
	Fosse postérieure	1(4.5)	31 (11)	
	Convexité	9(41)	87 (30)	
	Parasagittale	0	15 (5.2)	
	Faux du cerveau	2 (9.1)	15 (5.2)	
	Tente du cervelet	0	5 (1.7)	
	Spinale	3 (13.6)	17 (5.8)	
	Intra- osseux	0	3(1)	
Total		22 (100)	291 (100)	313

Sur l'ensemble de la série, les calcifications ont été réparties essentiellement au niveau de la convexité (**09 cas**), la fosse antérieure (**06 cas**) et la moelle épinière (**03 cas**).

4-1-3-9 Répartition en fonction de la localisation multiple

Tableau 35: Répartition en fonction de la localisation multiple

Localisation multiple				
		N	%	% valide
Valide	Oui	10	3,2	3,2
	Non	304	96,5	96,8
	Total	314	99,7	100,0
Manquant		1	0,3	
Total		315	100,0	

10 patients ont présenté une localisation multiple soit **3,2%** sans notion clinique de neurofibromatose de type 2.

Corrélation localisation multiple et variante histologique

Tableau 36: Corrélation localisation multiple et variante histologique

Corrélation				
Variante histologique * Localisation multiple				
		Localisation multiple		Total
		Oui n(%)	Non n(%)	
Variante histologique	Méningothéliomateux	2 (20)	102 (33)	
	Fibroblastique	0	18 (5)	
	Transitionnel	4 (40)	37 (12)	
	Psammomateux	1 (10)	30 (10)	
	Angiomateux	0	7 (2.3)	
	Microkystique	0	2 (0.6)	
	Sécrétoire	1 (10)	4 (1.2)	
	Riche en lympho-plasmocyte	0	1 (0.3)	
	Métaplasique	1 (10)	2 (0.6)	
	Atypique	0	85 (28)	
	A cellules claires	1 (10)	2 (0.6)	
	Chordoïde	0	4 (1.2)	
	Anaplasique	0	6 (2)	
	Autre	0	2 (0.6)	
Total		10 (100)	302 (100)	312

Les méningiomes multiples, ont été essentiellement de type **transitionnel** (04 cas) et **méningothéliomateux** (02 cas).

Corrélation localisation multiples et localisation anatomique

Tableau 37: Corrélation localisation multiples et localisation anatomique

Corrélation				
Localisation multiple * Localisation anatomique				
		Localisation multiple		Total
		Oui	Non	
Localisation anatomique	Etage antérieure	2 (20)	45 (15.1)	
	Fosse moyenne	0	17 (5.7)	
	Fosse postérieure	1 (10)	32 (10.7)	
	Convexité	4 (40)	91 (30.5)	
	Parasagittales	0	15 (5)	
	Faux du cerveau	1 (10)	16 (5.3)	
	Tente du cervelet	0	5 (1)	
	Spinale	0	20 (6)	
	sphénoïde	2 (20)	57 (19)	
Total		10 (100)	298(100)	308

La topographie des méningiomes multiples a été variable cependant ils ont prédominé au niveau de la **convexité** (04 cas), **la fosse antérieure et le sphénoïde** (04 cas).

4-1-3-10 Répartition en fonction de l'envahissement des structures vasculaires

Tableau 38: Répartition en fonction de l'envahissement des structures vasculaires

Envahissement vasculaire				
		N	%	% valide
		1	0,3	0,3
Valide	Oui	18	5,7	5,7
	Non	296	94,0	94,0
Total		315	100,0	100,0

Un envahissement vasculaire (des sinus, des carotides) a été retrouvé chez 18 patients soit **5,7%**.

Corrélation envahissement localisation

Tableau 39: Corrélation envahissement localisation

Tableau croisé localisation anatomique * Envahissement					
Effectif					
		Envahissement			Total
			Oui n (%)	Non n (%)	
Localisation anatomique	Fosse antérieure	0	12 (66)	92 (31)	
	Fosse moyenne	0	1 (5)	17 (5)	
	Fosse postérieure	0	2 (11)	30 (10.3)	
	Convexité	0	1 (5)	95 (32.6)	
	Parasagittale	1	1 (5)	13 (4.4)	
	Faux du cerveau	0	1 (5)	16 (5.4)	
	Tente du cervelet	0	0,0	5 (1.7)	
	spinale	0	0,0	20 (6.8)	
	Intra- osseux	0	0,0	3 (1)	
	Total		1	18 (100)	

Parmi les tumeurs qui ont présenté un envahissement vasculaire **12 ont** siégé au niveau de la fosse antérieure, 1 parasagittale, 2 au niveau de la fosse postérieure, 1 au niveau de la faux et 1 au niveau de la fosse moyenne.

Corrélation envahissement vasculaire grade

Tableau 40: Corrélation envahissement vasculaire grade

Tableau croisé Grade du méningiome * Envahissement				
Effectif				
		Envahissement		p
		Oui n (%)	Non n (%)	
Méningiome grade	Grade I	13 (72,2)	204 (68.9)	0.81
	Grade II	5 (27,8)	86 (29.1)	
	Grade III	0	6 (2)	
Total		18 (100)	296 (100)	310

Parmi les tumeurs qui ont présenté un envahissement vasculaire, **72,2%** (13 cas) ont été de grade I et **27,8%** de grade II. Aucune tumeur de grade III n'a présenté un envahissement vasculaire.

4-1-3-11 Répartition en fonction des signes radiologiques rares

Tableau 41: Répartition en fonction des signes radiologiques rares

Autres signes radiologiques				
		N	%	% valide
Valide	Ostéolyse	7	2,2	50,0
	Augmentation rCBV	4	1,3	28,6
	Kyste	1	0,3	7,1
	Angio-IRM	2	0,6	14,3
	Total	14	4,4	100,0
Manquant	Système	301	95,6	
Total		315	100,0	

Corrélation lyse osseuse siège anatomique

Tableau 42: Corrélation lyse osseuse siège anatomique

Tableau croisé		
Localisation anatomique *Ostéolyse		
		Ostéolyse
Localisation anatomique	Fosse antérieure n (%)	3 (42,9)
	Convexité n (%)	2(28,6)
	Faux du cerveau n (%)	1(14,3)
	Médullaire n (%)	1(14,3)
Total n (%)		7(100)

Parmi les cas qui ont présenté une ostéolyse, la topographie par ordre décroissant était comme suit : **03** fosse antérieure, **02** convexité, **01** la faux et **01** médullaire.

Corrélation lyse osseuse hyperostose

Tableau 43: Corrélation lyse osseuse hyperostose

		Ostéolyse
Hyperostose	Oui n (%)	1(14,3)
	Non n (%)	6 (85,7)
Total		7 (100)

Parmi les **07** cas présentant une ostéolyse, 1 seul cas était associé à une hyperostose.

Corrélation lyse osseuse grade

Tableau 44: Corrélation lyse osseuse grade

Grade du méningiome et ostéolyse			
			Ostéolyse
Méningiome Grade	grade I n(%)		4 (57,1)
	grade II n(%)		3 (42,9)
Total	N (%)	7 (100)	

Parmi les 07 cas qui ont présenté une ostéolyse, **04 cas** étaient de grade I.

4-1-3-12 Répartition en fonction du coefficient de diffusion apparent (ADC)

Tableau 45: Répartition en fonction du coefficient de diffusion apparent (ADC)

ADC				
		N	%	% valide
Valide	Restreint	2	0,6	25,0
	Non restreint	6	1,9	75,0
Total		8	2,5	100,0
Manquant		307	97,5	
Total		315	100,0	

L'IRM de diffusion a été réalisée chez **08 patients**, le coefficient de diffusion n'était pas restreint chez 6 patients, **02 patients** ont présenté une baisse de l'ADC. Il s'agissait de 02 méningiomes de la convexité dont 01 de grade I et 01 de grade II.

Corrélation ADC grade

Tableau 46: Corrélation ADC grade

Tableau croisé ADC * Grade du méningiome				
		Méningiome Grade I n	Méningiome Grade II n	Total
ADC	Restreint	1	1	2
	Non restreint	4	2	6
Total		5	3	8

01 méningiomes dont l'ADC n'était pas restreint étaient de grade II.

4-1-4 La chirurgie

4-1-4-1 Répartition en fonction de la qualité d'exérèse

Tableau 47: Répartition en fonction de la qualité d'exérèse

Score de Simpson		
	Fréquence	%
Score 1	100	31,7
Score 2	172	54,6
Score 3	22	7,0
Score 4	21	6,7
Total	315	100,0

L'exérèse chirurgicale a été le premier traitement mis en œuvre et a concerné toutes les tumeurs de la série. La qualité d'exérèse chirurgicale a été cotée avec le score de Simpson. La plupart des tumeurs 93% (**294**) des cas ont bénéficié d'une exérèse complète (Simpson 1, 2, 3), **21 cas (06%)** ont subi une exérèse subtotale.

4-1-4-1-1 Corrélation score de Simpson localisation anatomique

Tableau 48: Corrélation score de Simpson localisation anatomique

Tableau croisé						
Localisation anatomique * Score Simpson						
		Score du Simpson				Total
		1	2	3	4	
Localisation anatomique	Etage antérieure	17	66	10	11	104
	Fosse moyenne	0	15	2	1	18
	Fosse postérieure	9	14	3	7	33
	Convexité	53	37	4	3	97
	Parasagittale	5	8	2	0	15
	Faux du cerveau	6	11	0	0	17
	Tente du cervelet	1	3	1	0	5
	Spinale	11	9	0	0	20
	Intra- osseux	0	3	0	0	3
Total		102	166	22	22	312

Les tumeurs de type Simpson I ont été essentiellement localisées au niveau de la convexité, les résections subtotaux ont siégé de façon élective au niveau des fosses antérieure (**11 cas, 52,3%**) et postérieure (**07 cas, 33,3%**).

4-1-4-1-2 Corrélation score de Simpson grade tumoral

Tableau 49: Corrélation score de Simpson grade tumoral

Tableau croisé						
Grade du Méningiome * score Simpson						
		Score du Simpson				Total
		1	2	3	4	
Grade du méningiome	Grade I	63	118	17	19	217
	Grade II	35	49	4	3	91
	Grade III	3	2	1	0	6
Total		101	169	22	22	314

Sur l'ensemble de la série, les résections subtotaux ont représenté 21 cas dont **19** cas (90,4%) ont été de bas grade.

4-1-4-1-3 Corrélation score de Simpson type histologique

Tableau 50: Corrélation score de Simpson type histologique

Tableau croisé				
Variante histologique * Classe Simpson				
		Classe Simpson		Total
		totale	subtotale	
Variante histologique	Méningothéliomateux	41	11	52
	Fibroblastique	11	1	12
	Transitionnel	21	1	22
	Psammomateux	18	3	21
	Angiomateux	3	2	5
	Microkystique	2	0	2
	Sécrétoire	4	0	4
	Riche en lympho-plasmocyte	1	0	1
	Métaplasique	1	0	1
	Atypique	49	2	51
	A cellules claires	1	0	1
	Chordoïde	1	0	1
	Anaplasique	6	0	6
	Autre	1	0	1
Total		160	20	180

11 cas des résections subtotaux ont été de type méningothéliomateuse.

4-1-5 Anatomopathologie

4-1-5-1 Répartition en fonction de la nature du prélèvement

Tableau 51: Répartition en fonction de la nature du prélèvement

Nature du prélèvement			
		n	%
Nature de prélèvement	Résection nodulaire	45	14,3
	Résection fragmentée	25	81,6
	Os	7	
	Os + dure mère	12	3,8
Total		1	0,3
		31	100
		5	

La prise en charge macroscopique a intéressé essentiellement des résections fragmentées (**257 patient soit 81% des cas**), les résections nodulaires isolées ou en monobloc avec la dure mère ont été notées chez (**45 patients soit 14.3% des cas**). Les résections osseuses isolées ont intéressé (**12 patients soit 3,8% des cas**).

La résection tumorale a été réduite à l'os et aux méninges chez un patient



Figure 33: Pièce de résection fragmentée



Figure 34: Pièce de résection nodulaire en monobloc avec la dure-mère



Figure 35: Tranche de section d'une pièce de résection nodulaire qui montre le point d'attache durale

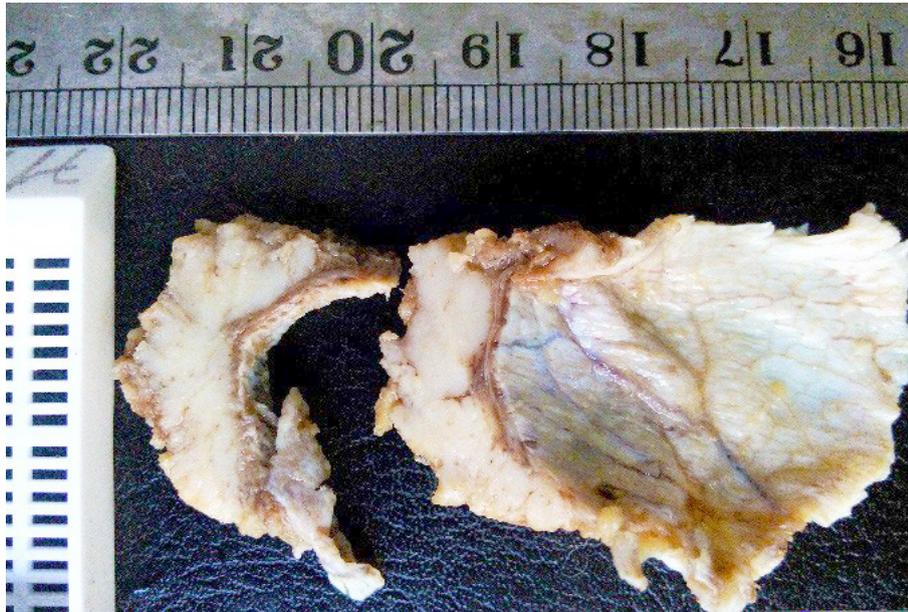


Figure 36: Résection tumorale accompagnée de la dure-mère



Figure 37: Résection nodulaire dépourvue de dure- mère



Figure 38: Résection nodulaire, remaniements kystiques



Figure 39: Méningiome microkystique réalisant macroscopiquement la tumeur humide de Masson



Figure 40: Pièce de résection osseuse



Figure 41: Pièce de résection osseuse après décalcification



Figure 42: Pièce de résection nodulaire d'un méningiome médullaire.



Figure 43: Pièce de résection dure mérienne

Corrélation nature des prélèvements (résection nodulaire) et localisation anatomique

Tableau 52: Corrélation nature des prélèvements (résection nodulaire) et localisation anatomique

Localisation anatomique et nature du prélèvement (résection nodulaire)		
	Résection nodulaire (%)	
Localisation anatomique	Etage antérieure	4 (9,1)
	Fosse moyenne	3 (6,8)
	Fosse postérieure	5 (11,4)
	Convexité	17 (38,6)
	Parasagittale	2 (4,5)
	Faux du cerveau	4 (9,1)
	Tente du cervelet	1 (2,3)
	Spinale	8 (18,2)
Total	44 (100)	

Sur l'ensemble de la série, les résections nodulaires ont siégé essentiellement au niveau de la convexité **17 patients (28,6%)** et la moelle épinière, 08 patients (18,2%).

Corrélation nature des prélèvements (os) et localisation

Tableau 53: Corrélation nature des prélèvements (os) et localisation

Localisation anatomique * Nature du prélèvement os		
		Os n(%)
Localisation anatomique	Etage antérieure	9 (75,0)
	Convexité	1 (8,3)
	Faux du cerveau	1 (8,3)
	Intra- osseux	1 (8,3%)
Total	12 (100)	

Parmi les 12 résections osseuses adressées, 09 ont siégé au niveau de la fosse antérieure.

4-1-5-2 Caractéristiques de la taille des résections fragmentées

Tableau 54: caractéristiques de la taille des résections fragmentées

Caractéristiques la résection fragmentée			
Taille	Moyenne		4,77
	IC à 95 %	Borne inférieure	4,46
		Borne supérieure	5,08
	Médiane		4,00
	Variance		6,232
	Ecart type		2,496
	Minimum		1
	Maximum		15

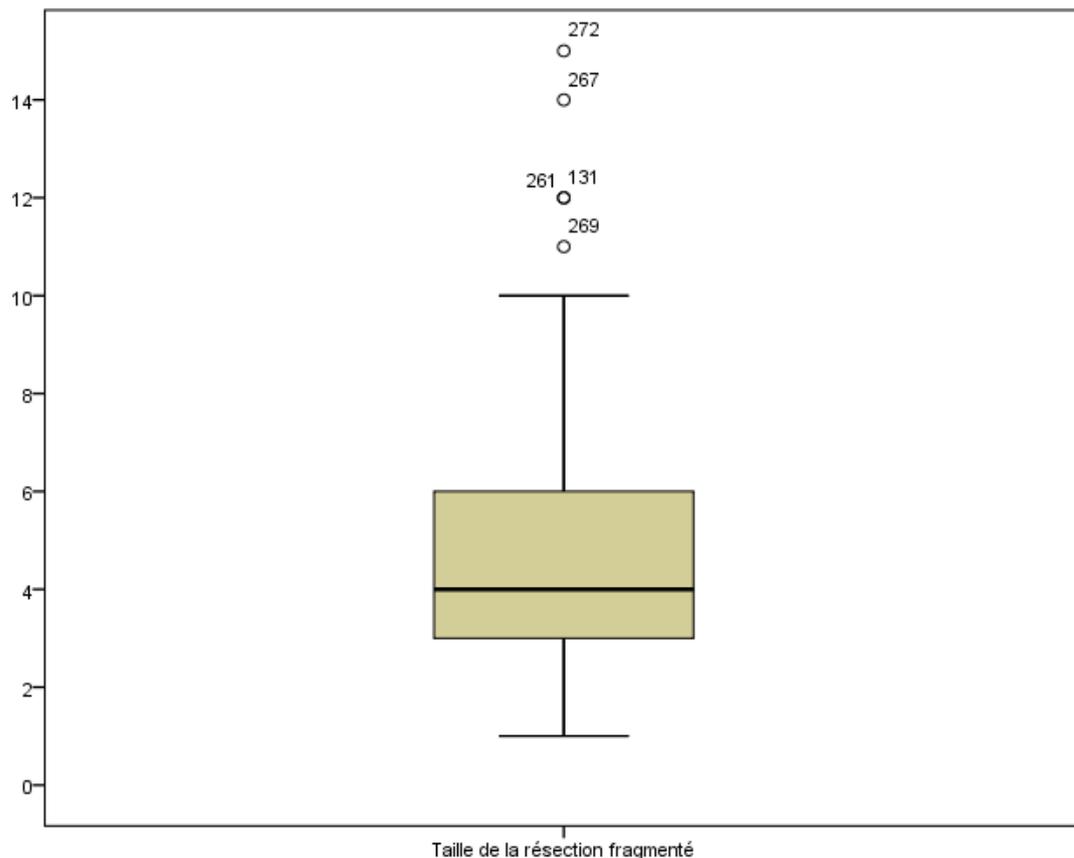


Figure 44: Répartition en fonction de la taille tumorale de résections fragmentées

La médiane de taille des résections fragmentées était de **04,00 ± 2,4 cm**, les extrêmes étaient de **01 cm** et **15 cm**.

4-1-5-3 Caractéristiques de la taille des résections nodulaires

Tableau 55 : Caractéristiques de taille tumorale des résections nodulaires

Caractéristiques taille des résections nodulaires		
Moyenne		3,55
IC 95 %	Borne inférieure	2,99
	Borne supérieure	4,10
Médiane		3,00
Variance		3,181
Ecart type		1,783
Minimum		1
Maximum		8

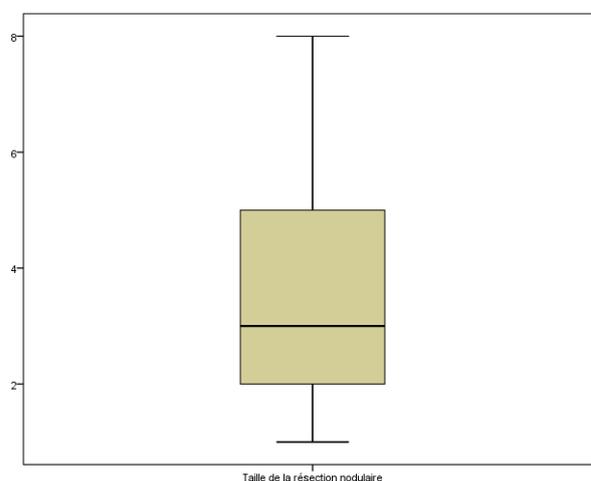


Figure 45 : Caractéristiques taille des résections nodulaires

La taille tumorale des résections nodulaires était variable avec une médiane de **3,00 ± 1,7 cm** et des extrêmes de 1cm et 8cm. 60% des résections nodulaires (27 patients) ont présenté une taille entre 2cm et 03cm.

4-1-5-4 Répartition en fonction de la présence macroscopique de dure mère

Tableau 56 : Répartition en fonction de la présence macroscopique de dure mère

Dure mère ramenée				
		N	%	% valide
Valide	Oui	30	9,5	9,6
	Non	283	89,8	90,4
	Total	313	99,4	100,0
Manquant		2	0,6	
Total		315	100,0	

Les structures dure-mériennes ont été ramenées dans **9,5 %** des cas soit chez 30 patients.

4-1-5-5 Répartition en fonction de la présence macroscopique de l'os

Tableau 57 : Répartition en fonction de la présence macroscopique de l'os

Os ramené			
		n	%
		2	0,6
Valide	Oui	51	16,2
	Non	262	83,2
Total		315	100,0

16,2% (51 patients) des pièces de résection ont été accompagnés (39 cas) ou composés exclusivement d'os (12 cas).

4-1-5-6 Répartition globale selon le type histologique

Tableau 58 : Répartition globale selon le type histologique

Le type histologique		
	N	%
Méningothéliomateux	105	33,2
Fibroblastique	19	6,1
Transitionnel	41	13,2
Psammomateux	31	10,0
Angiomateux	7	2,3
Microkystique	2	0,6
Sécrétoire	5	1,6
Riche en lympho-plasmocyte	1	0,3
Métaplasique	3	1,0
Atypique	84	26,7
A cellules claires	3	1,0
chordoïde	4	1,3
Anaplasique	6	1,9
Autre	2	0,06
Total	315	100

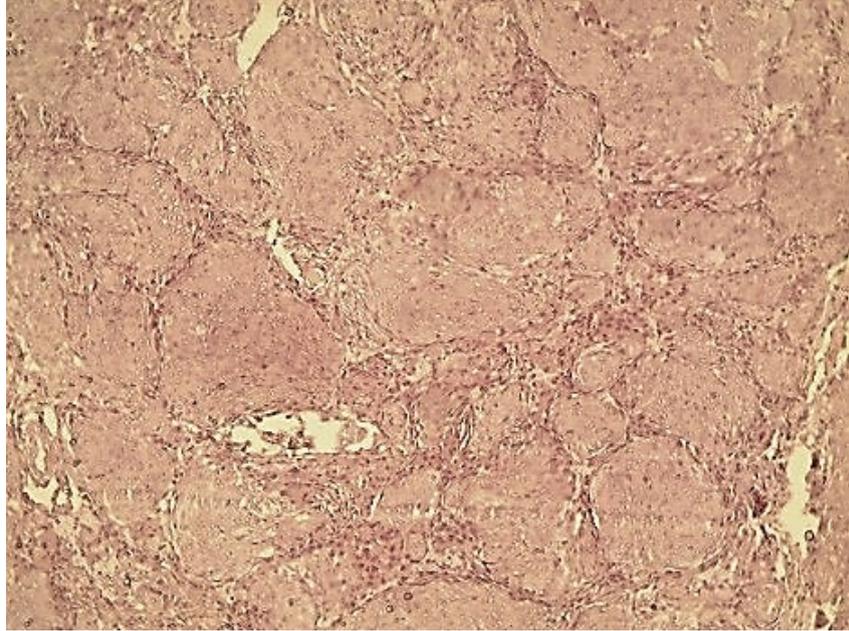


Figure 46 : HEX100 : Méningiome méningothéliomateux, lobules de cellules d'aspect épithéloïde à disposition syncytiale

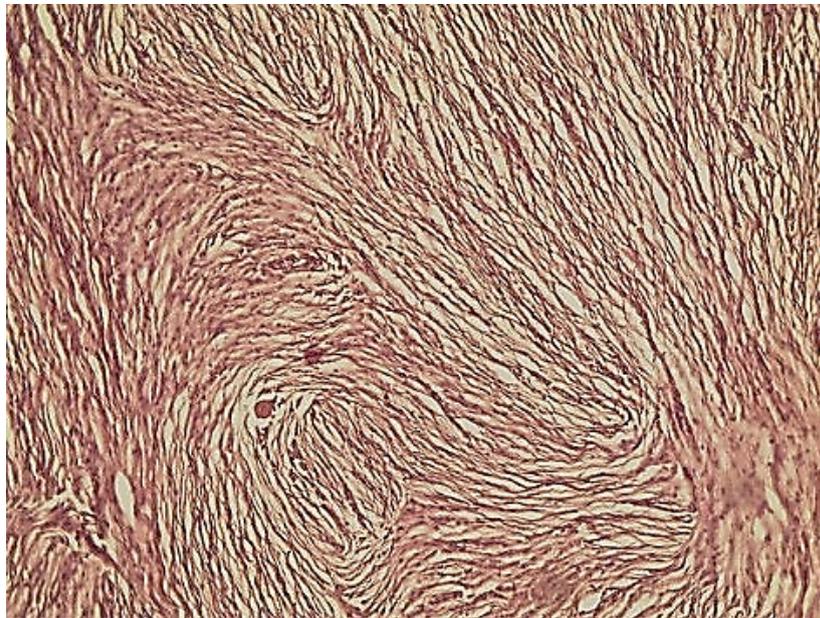


Figure 47 : HEX100 : Méningiome fibroblastique, cellules tumorales fusiformes à disposition fasciculaire.

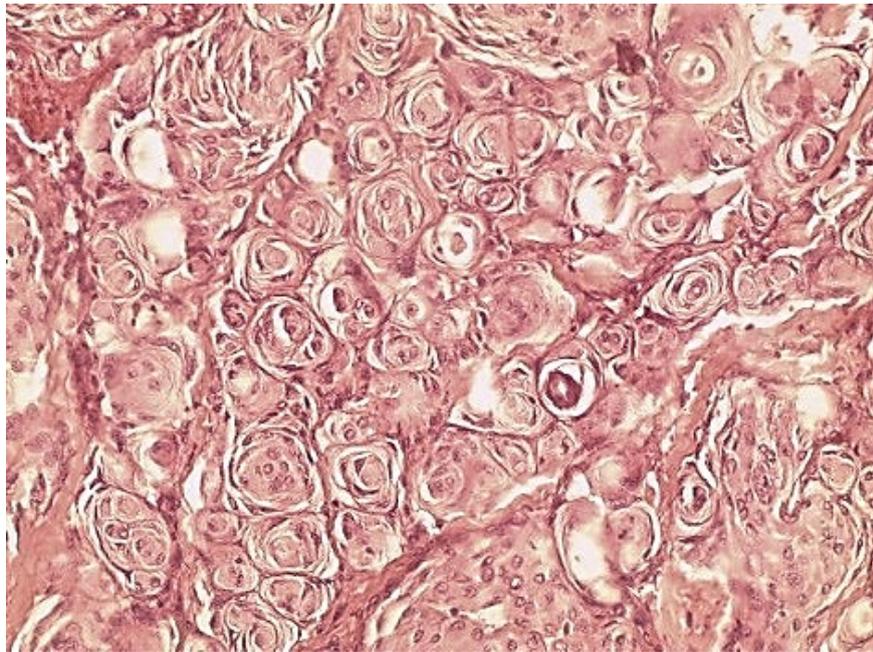


Figure 48 : HEX200 : Méningiome transitionnel, nombreux enroulements cellulaires. Limites cytoplasmiques imprécises

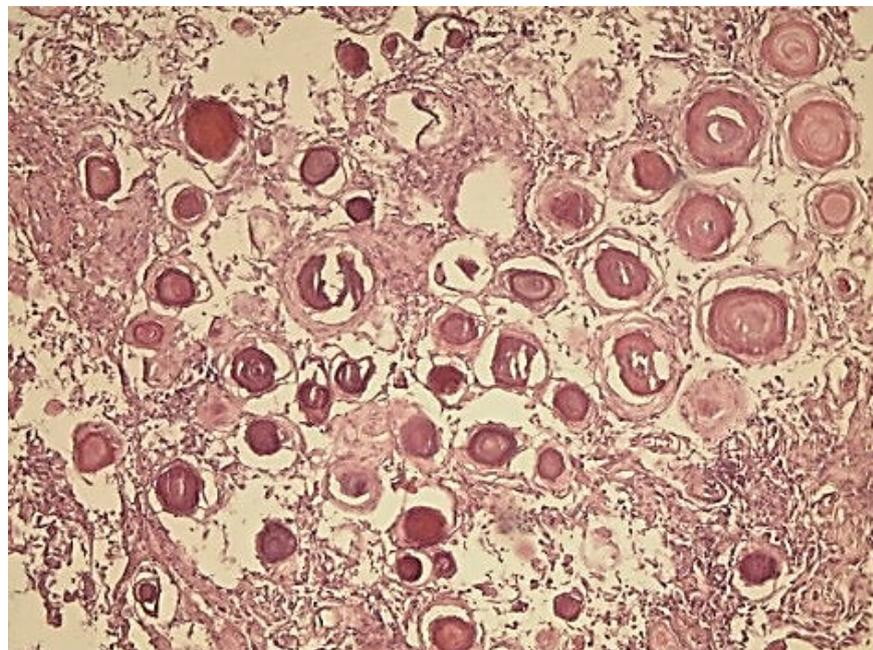


Figure 49 : HEX100 : Méningiome psammomateux, nombreux «Whorls» centrés de calcifications.

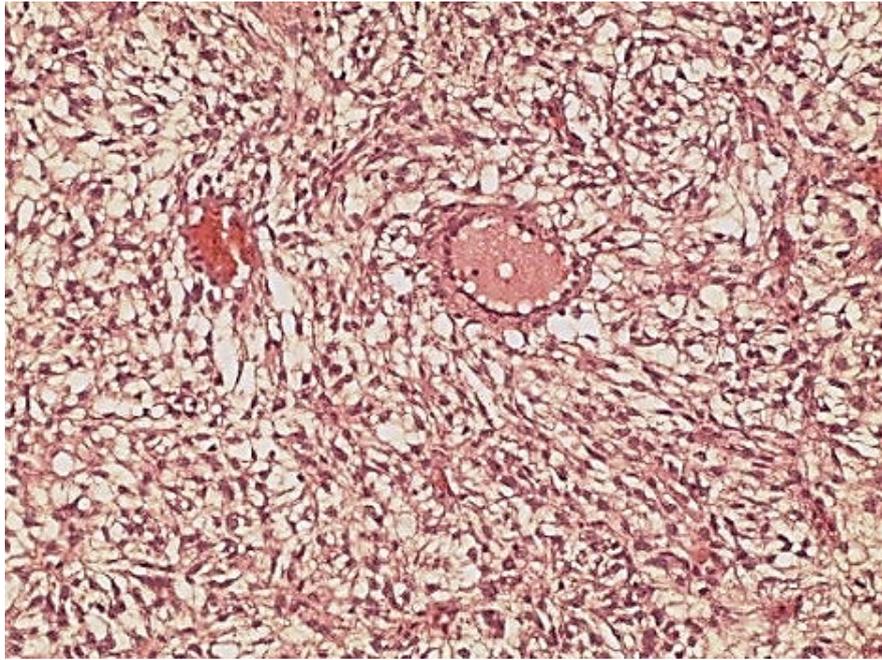


Figure 50 : 47 HEX100 : Méningiome microkystique, aspect trompeur avec un astrocytome pilocytique

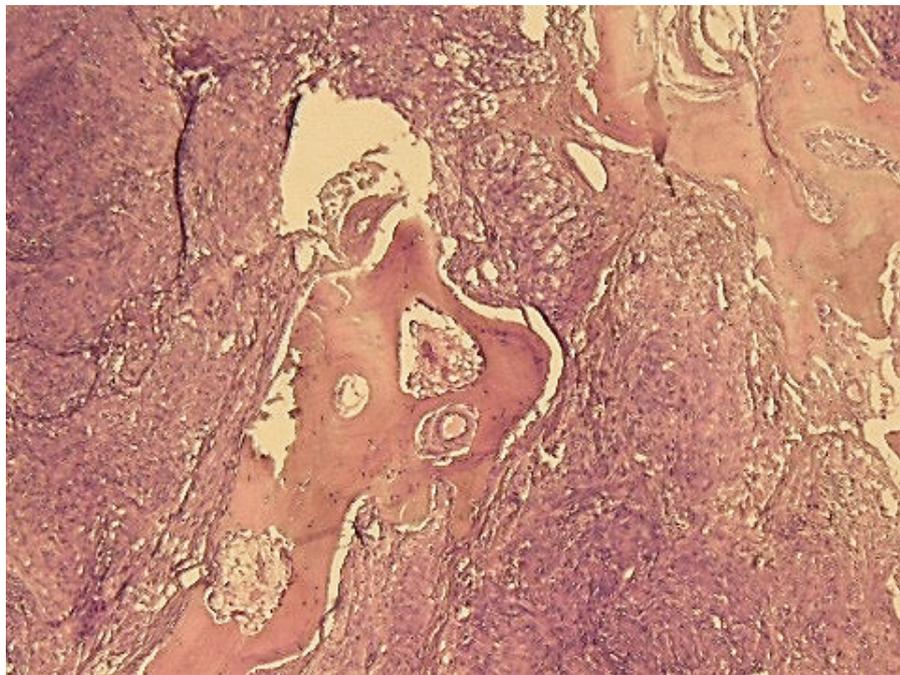


Figure 51 : HEX100 : Méningiome métaplasique, métaplasie osseuse.

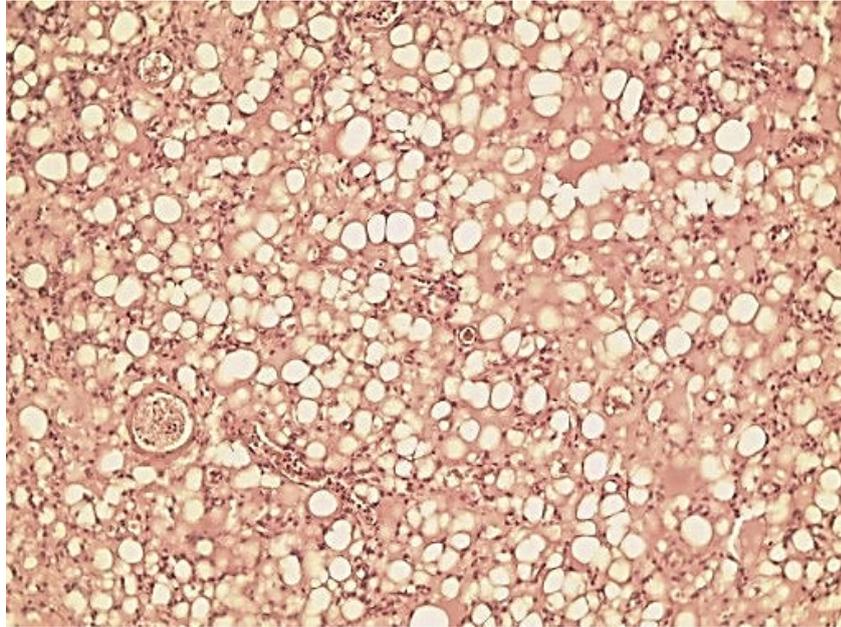


Figure 52: HEX200 : Méningiome métablasique, métablasie lipomateuse.

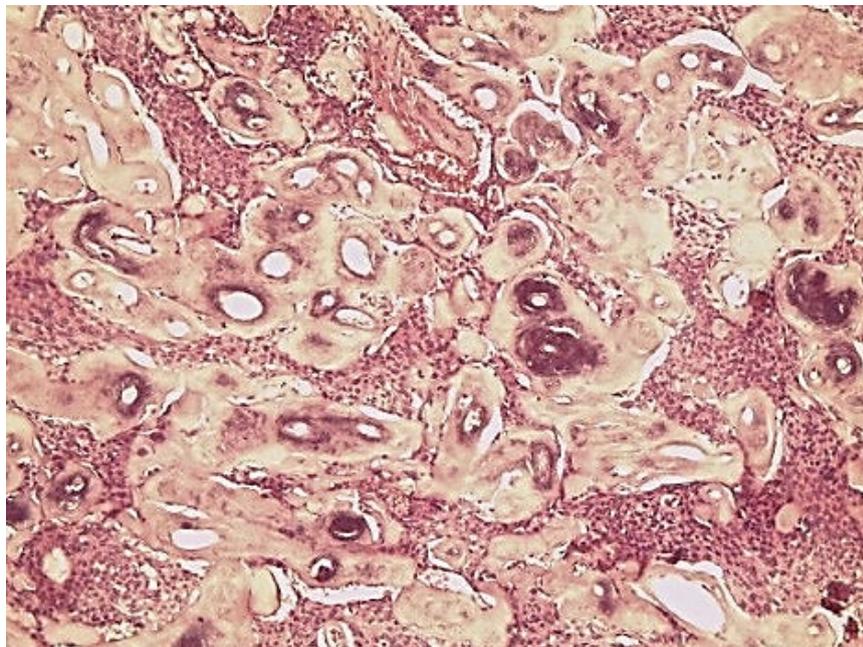


Figure 53 : HEX100 : Méningiome angiomateux, nombreux vaisseaux à paroi épaissie.

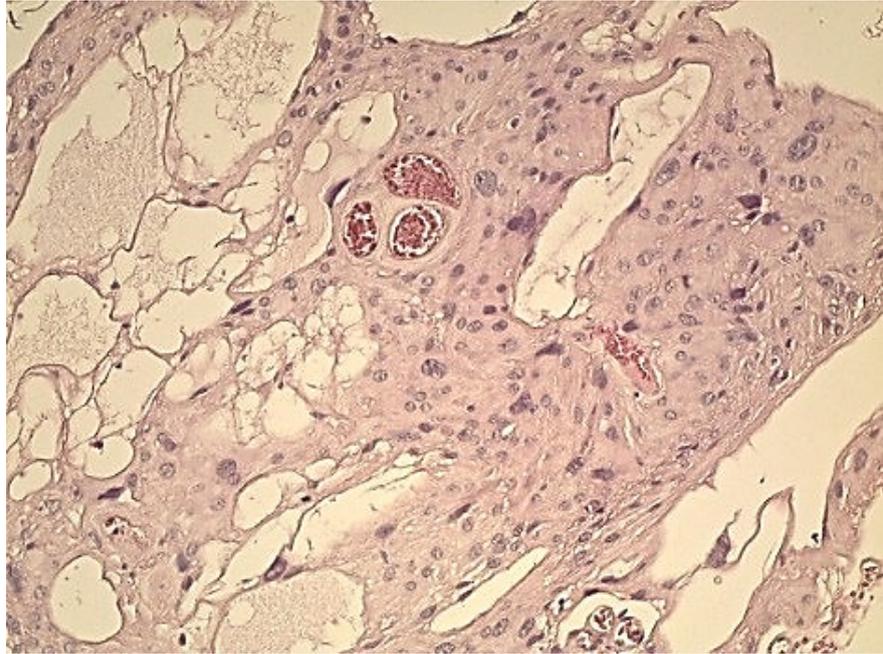


Figure 54 : HEX200 : Méningiome angiomateux, atypies nucléaires de nature dystrophique.

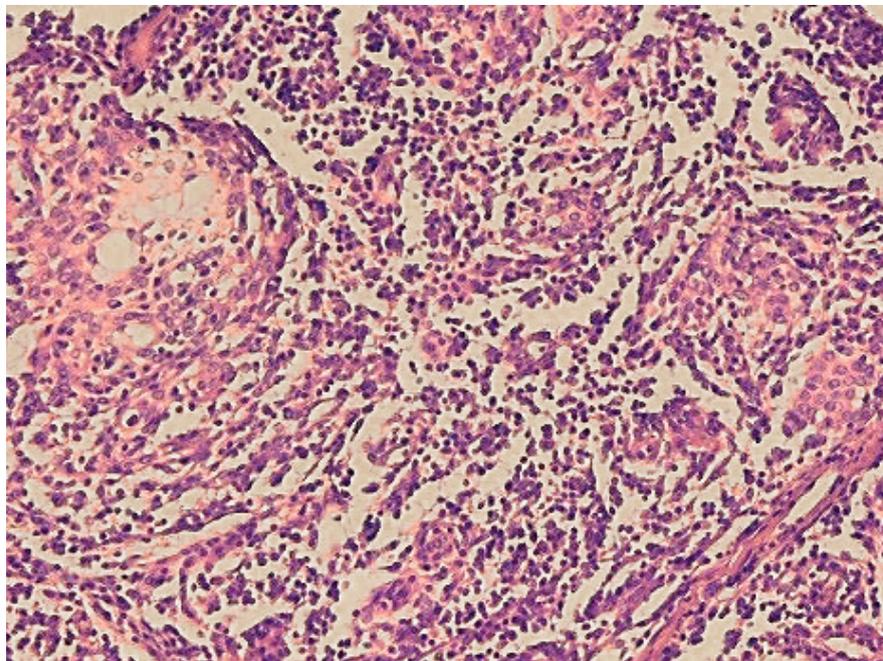


Figure 55 : HEX100: Méningiome riche en lymphocytes de petite taille avec rares ilots méningiomateux

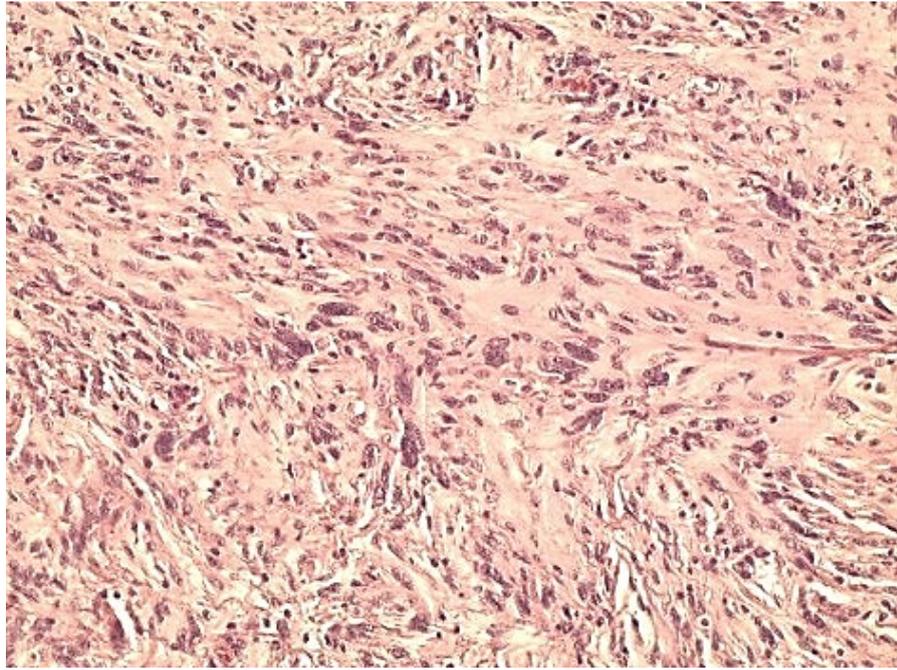


Figure 56: HEX200 : Méningiome d'aspect oncocytaire, nombreuses atypies nucléaires de nature dystrophique.

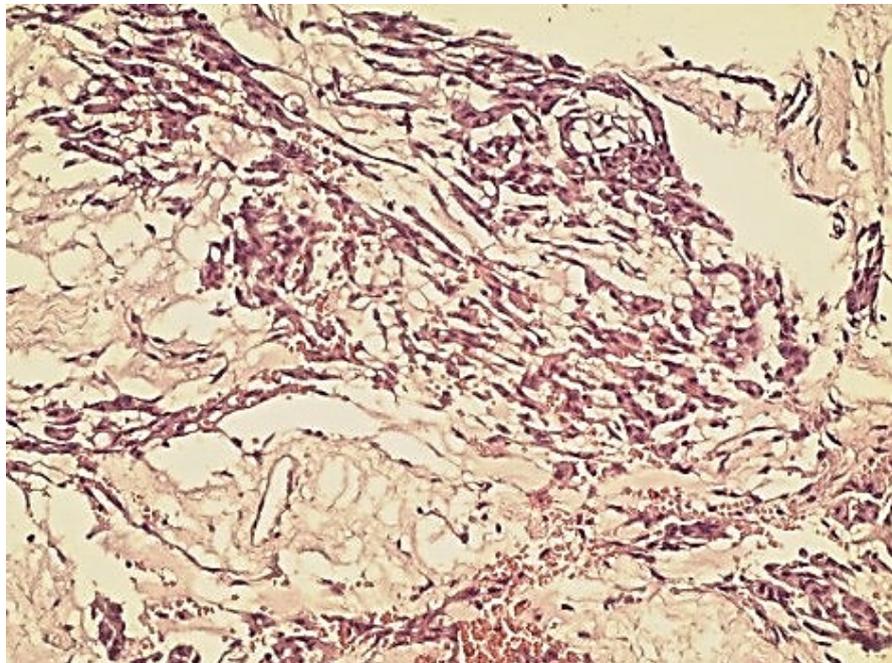


Figure 57 : HEX200 : Méningiome chordoïde, travées de cellules arachnoïdiennes séparées par un stroma mucineux.

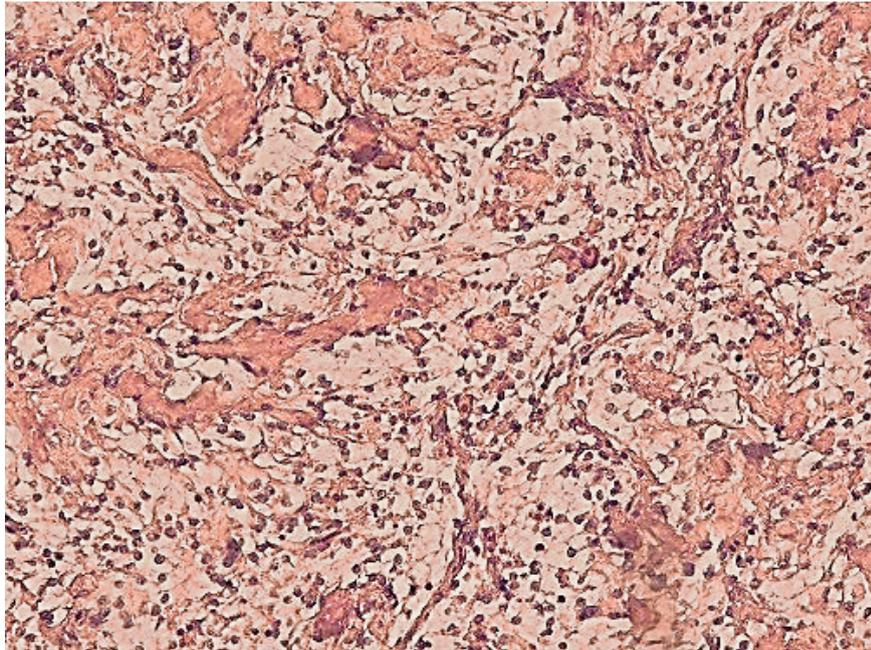


Figure 58 : HEX

200 : Méningiome à cellules claires, lobules de cellules à cytoplasme clair séparés par des septa fibreux.

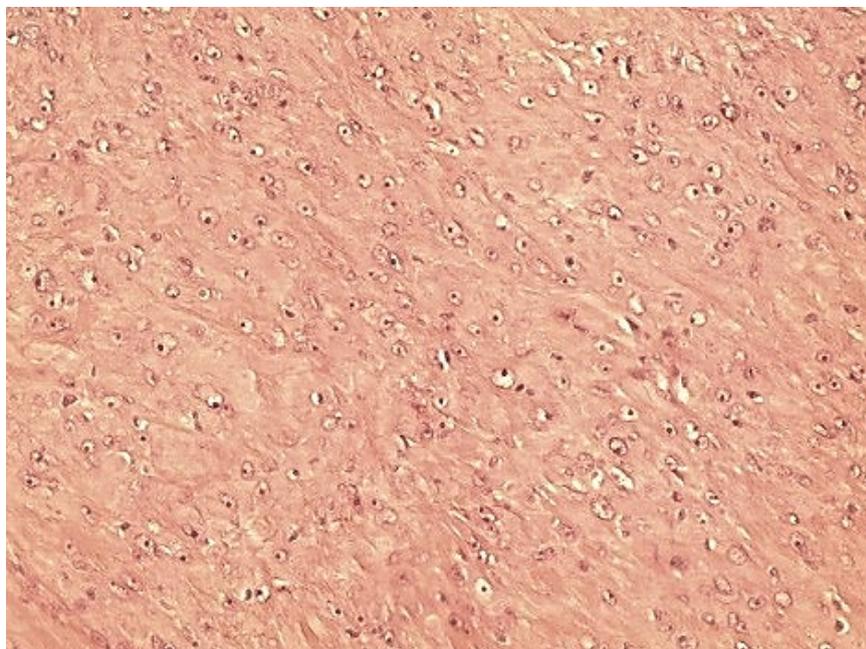


Figure 59: HEX200: Méningiome anaplasique, aspect pseudo-carcinomateux, nombreuses figures mitotiques

Corrélation entre les variantes histologiques et l'âge

Tableau 59 : Corrélation entre les variantes histologiques et l'âge

Corrélation								
Variante histologique *								
Age								
	<20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	>70	Total
Méningothéliomateux	0	6	14	29	25	22	7	104
Fibroblastique	0	0	4	6	4	2	2	18
Transitionnel	0	1	2	13	12	12	1	41
Psammomateux	0	0	6	7	8	7	3	31
Angiomateux	0	2	0	2	2	1	0	7
Microkystique	0	0	1	1	0	0	0	2
Sécrétoire	0	0	0	0	2	2	1	5
Lympho-plasmocytaire	0	0	1	0	0	0	0	1
Métablasique	0	0	0	2	1	0	0	3
Atypique	1	3	13	15	27	16	9	84
A cellules claires	0	1	1	1	0	0	0	3
Chordoïde	0	0	1	3	0	0	0	4
Anaplasique	0	1	1	3	1	0	0	6
Autre	0	0	0	1	0	0	0	2
Total	1	14	44	82	78	62	23	311

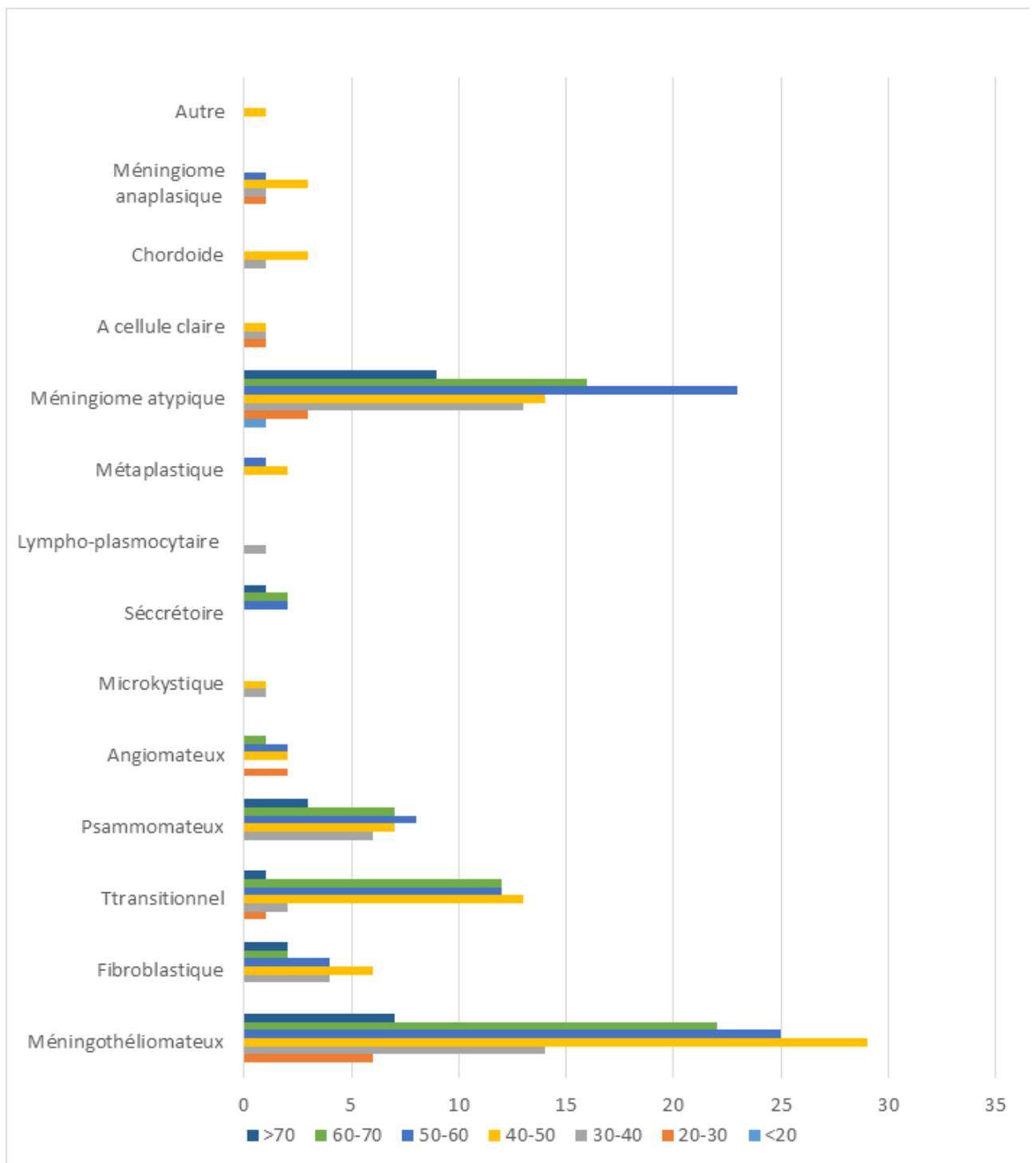


Figure 60 : Corrélation entre les variantes histologiques et l'âge

Concernant les variantes histologiques les plus communes de grade I, les types méningothéliomateux, fibroblastique, transitionnel et psammomateux ont prédominé entre les tranches d'âge 40-60 ans.

Corrélation variante histologique et sexe

Tableau 60 : Corrélation variante histologique et sexe

Tableau croisé Variante histologique * Sexe			
		Sexe	
		Masculin n (%)	Féminin n (%)
Variante histologique	Méningothéliomateux	29 (33,3)	78 (34,4)
	Fibroblastique	3 (3,4)	16 (7,0)
	Transitionnel	7 (8,0)	34 (15,0)
	Psammomateux	5 (5,7)	26 (11,5)
	Angiomateux	3 (3,4)	4 (1,8)
	Microkystique	1 (1,1)	1 (0,4)
	Sécrétoire	2 (2,3)	3 (1,3)
	Riche en lympho-plasmocyte	0	1 (0,4)
	Métaplasique	0	3 (1,3)
	Atypique	33 (37,9)	51 (22,5)
	A cellules claires	1 (1,1)	2 (0,9)
	Chordoïde	0	4 (1,8)
	Anaplasique	2 (2,3)	4 (1,8)
	Autre	1 (1,1)	0
Total		87 (100)	227 (100)

Sur l'ensemble de la série, la variante méningothéliomateuse a été prédominante chez la femme **34,2%**, le méningiome atypique a été prédominant chez l'homme **38,4%**.

Corrélation entre le type histologique et la localisation anatomique

Sur l'ensemble de la série, les méningiomes méningothéliomateux ont été essentiellement situés au niveau sphénoïdal (**41**) cas et la fosse antérieure (**27 cas**), les méningiomes transitionnels et fibroblastique ont siégé de façon prédominante au niveau de la convexité (16cas) et (13 cas), les méningiomes psammomateux ont siégé de façon préférentielle au niveau médullaire (13 cas).

Les méningiomes atypiques ont siégé au niveau de la **convexité (40cas)**, parasagittale (07 cas), faux du cerveau (07 cas), la fosse antérieure (07 cas), la fosse moyenne (06 cas), la tente du cervelet (5 cas), la fosse postérieure (05 cas), (03 cas) au niveau médullaire et 03 cas au niveau sphénoïdal.

Les **06 cas** de méningiomes anaplasiques ont été localisés au niveau de la **convexité**.

Tableau 61: Corrélation entre le type histologique et la localisation anatomique

Variante histologique	localisation anatomique										Total
	fosse antérieure	fosse moyenne	fosse postérieure	convexité	parasagittale	faux du cerveau	tente du cervelet	medullaire	sphénoïde	Total	
méningothéliomateux	27	6	16	3	2	1	0	4	41	100	
fibroblastique	0	0	1	13	1	2	0	0	1	18	
transitionnel	6	2	6	16	3	2	0	0	6	41	
psammomateux	4	3	1	4	0	2	0	13	4	31	
angiomateux	0	0	3	1	1	1	0	0	1	7	
microkystique	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	
sécrétoire	1	0	0	3	0	0	0	0	1	5	
riche en lympho-plasmocyte	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
métaplastique	0	0	0	1	0	2	0	0	0	3	
méningiome atypique	7	6	5	40	7	7	5	3	3	83	
A cellule claire	0	0	1	2	0	0	0	0	0	3	
chordoïde	0	0	0	2	1	0	0	0	1	4	
méningiome anaplasique	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	
Autre	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
Total	45	17	33	95	15	17	5	20	58	305	

4-1-5-7 Répartition en fonction du grade histologique

Tableau 62 : Répartition en fonction du grade histologique

Le grade histologique			
		n	%
Valide	Grade I	217	68,9
	Grade II	92	29,2
	Grade III	6	1,9
	Total	312	99,0
Manquant		3	1,0
Total		315	100.0

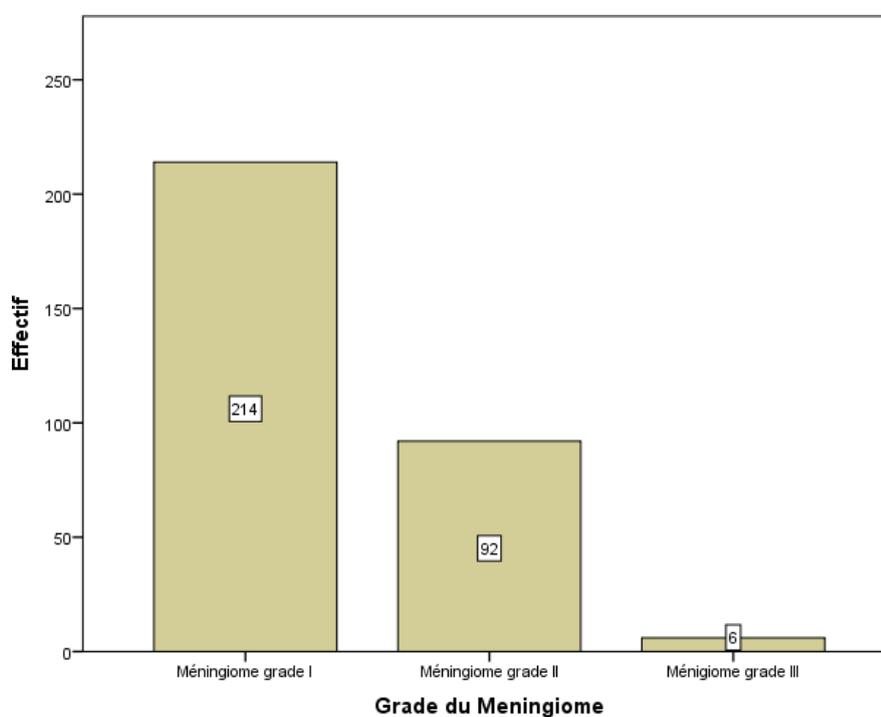


Figure 61 : Répartition en fonction du grade histologique

Sur l'ensemble de la série, **217** tumeurs soit 68.8% cas ont été de grade I, **92** tumeurs soit 29,2% cas de grade II et **6** tumeurs de grade 3 soit 1,9%.

Corrélation grade des méningiomes- années

Tableau 63 : Corrélation grade des méningiomes- années

Tableau croisé Année * Grade du méningiome					
		Grade des Méningiome n (%)			Total
		Grade I	Grade II	Grade III	
Année	2013	17 (89,5)	2 (10,5)	0	19 (100)
	2014	24 (77,4)	6 (19,4)	1 (3,2)	31 (100)
	2015	33 (56,9)	24 (41,4)	1 (1,7)	58 (100)
	2016	68 (68,7)	29 (29,3)	2 (2,0)	99 (100)
	2017	75 (69,4)	31 (28,7)	2 (1,9)	108(100)
Total		217 (68,9)	92 (29,2)	6 (1,9)	315 (100)

Sur l'ensemble de la série, on a noté une augmentation progressive des méningiomes atypiques, cette augmentation était importante entre les années 2014-2015.

Corrélation entre le grade histologique et l'âge

Tableau 64 : Corrélation entre le grade histologique et l'âge

Tableau croisé classe d'âge * Grade du méningiome					
		Grade du méningiome			
		Grade I n (%)	Grade II n (%)	Grade III n (%)	n (%)
Classe d'âge (ans)	< 20	0	1 (100)	0	1 (100)
	20 à 29	9 (64,2)	4 (28,5)	1 (7,1)	14 (100)
	30 à 39	28(63,6)	15 (34,0)	1(2,2)	44 (100)
	40 à 49	61 (74,3)	18 (21,9)	3 (3,6)	82 (100)
	50 à 59	54 (66,6)	26 (32,0)	1 (1,2)	81 (100)
	60 à 69	46 (74,1)	16 (25,8)	0	62 (100)
	> 70	14 (60,8)	9 (39,1)	0	23 (100)
Total		212 (100)	89 (100)	6 (100)	307 (100)

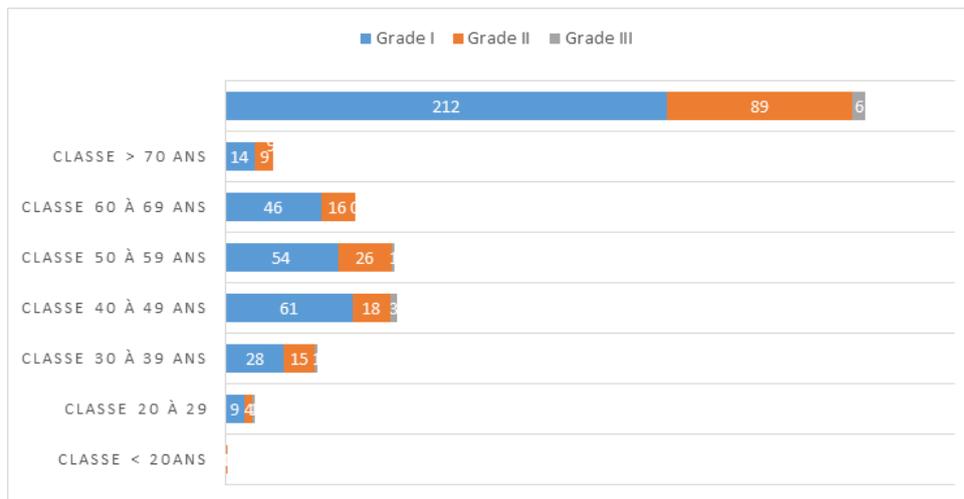


Figure 62 : Corrélation entre le grade histologique et l'âge

Sur l'ensemble de la série, les méningiomes de grade I ont prédominé dans la tranche d'âge 40 -49 ans, les méningiomes de grade II dans la tranche d'âge 50-59ans et les méningiomes de grade III dans la tranche d'âge 40-49 ans.

Corrélation entre le grade histologique et le sexe

Tableau 65 : Corrélation entre le grade histologique et le sexe

Tableau croisé Sexe * Grade du méningiome				
Sexe	Grade du méningiome n (%)			p
	Grade I	Grade II	Grade III	
Masculin	51 (58,6)	34 (39,1)	2 (2,3)	0.04
Féminin	166 (72,8)	58 (25,4)	4 (1,8)	
Total	215 (68,9)	91 (29,2)	6 (1,9)	

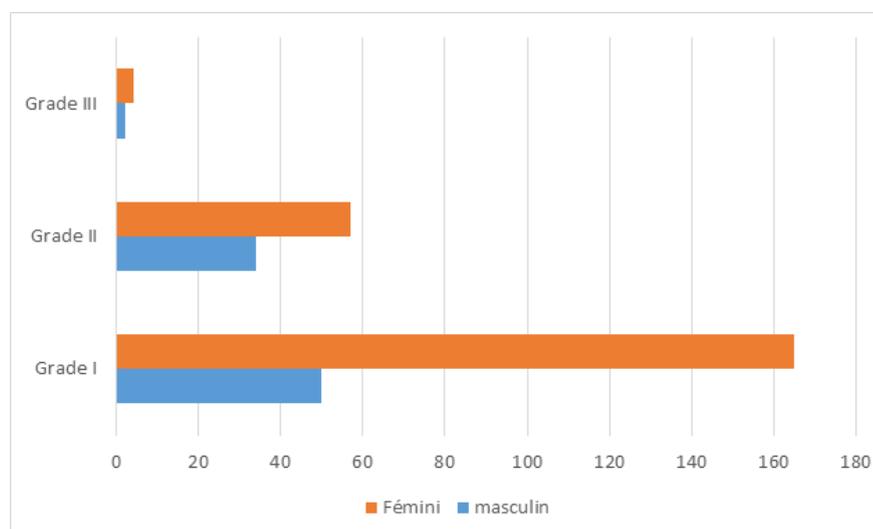


Figure 63 : Corrélation entre le grade histologique et le sexe

Chez les patients de sexe masculins, **39,5%** des cas (34 patients) ont été de grade II et **2,3%** (02 patients) de grade III. Chez les patients de sexe féminins, **25,2%** (57 patients) ont été de grade II et **1,8%** (04 patients) de grade III. Le sexratio Femme/ Homme a été de **3,2** pour les bas grades versus **1,7** pour les hauts grades.

Corrélation entre le grade, sexe et l'âge

Tableau 66 : Corrélation entre le grade, sexe et l'âge

Tableau croisé				
Sexe * Grade du méningiome * Classe d'âge				
Classe d'âge	Sexe	Grade		
		Grade I	Grade II	Grade III
< 20ans	Masculin	0	1	0
20 à 29	Masculin	4	3	0
	Féminin	5	1	1
30 à 39 ans	Masculin	6	2	0
	Féminin	22	13	1
40 à 49 ans	Masculin	9	5	2
	Féminin	52	13	1
50 à 59 ans	Masculin	11	13	0
	Féminin	43	13	1
60 à 69 ans	Masculin	14	6	0
	Féminin	32	10	0
> 70 ans	Masculin	5	3	0
	Féminin	9	6	0
Total	Masculin	49	33	2
	Féminin	163	56	4
Total		212	89	6

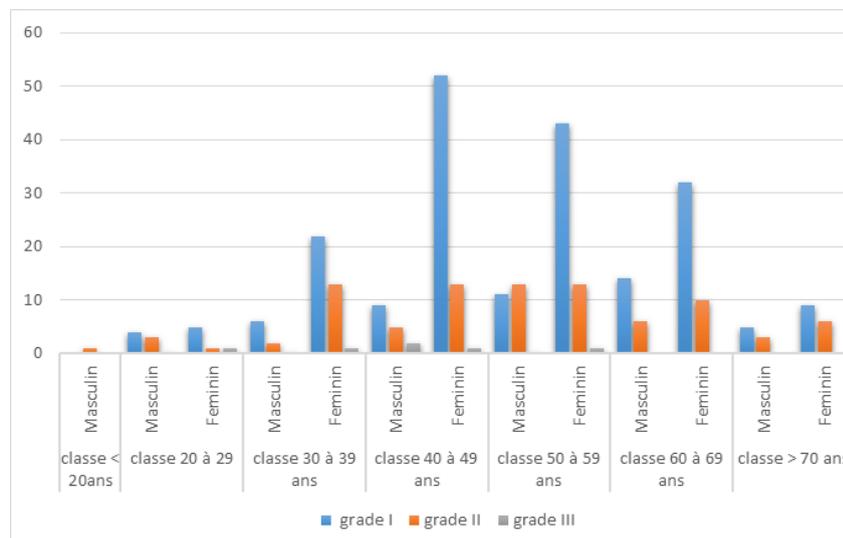


Figure 64 : Corrélation entre le grade, sexe et l'âge

Sur l'ensemble de la série et en fonction du sexe et du grade, la tranche d'âge qui a été la plus touchée pour le **grade I** chez la femme était 40-49 ans (52 cas) et 60-69 ans pour l'homme (14 cas).

Concernant le **grade II**, la tranche d'âge qui a été la plus concernée chez l'homme était 50-59 ans. Chez la femme, la répartition a été plus homogène entre les tranches d'âge 30-39 ans, 43-49 ans, 50-59ans.

Pour le **grade III**, la tranche d'âge la tranche d'âge concernée chez l'homme est 40-49 ans, la répartition des grades III est plus homogène chez la femme et les tranches d'âge 20-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, 50-59 ans sont touchés de façon similaire.

Corrélation entre le grade histologique et la localisation

Tableau 67 : Corrélation entre le grade histologique et la localisation

Tableau croisé				
Localisation anatomique * Grade du méningiome				
		Grade du méningiome		
		Grade I	Grade II	Grade III
Localisation anatomique	Etage antérieure	37 (17.7)	8 (8.8)	0
	Fosse moyenne	11 (5.2)	6 (6.5)	0
	Fosse postérieure	27 (12.9)	6 (6.5)	0
	Convexité	46 (22)	44 (48.3)	6 (100)
	Parasagittale	7 (3.3)	8 (8.8)	0
	Faux du cerveau	10 (4.8)	7 (7.6)	0
	Tente du cervelet	0	5 (5.4)	0
	Spinale	17 (8.1)	3 (3.2)	0
	Sphénoïde	54 (25.8)	4 (4.4)	0
Total		209 (100)	91 (100)	6 (100)

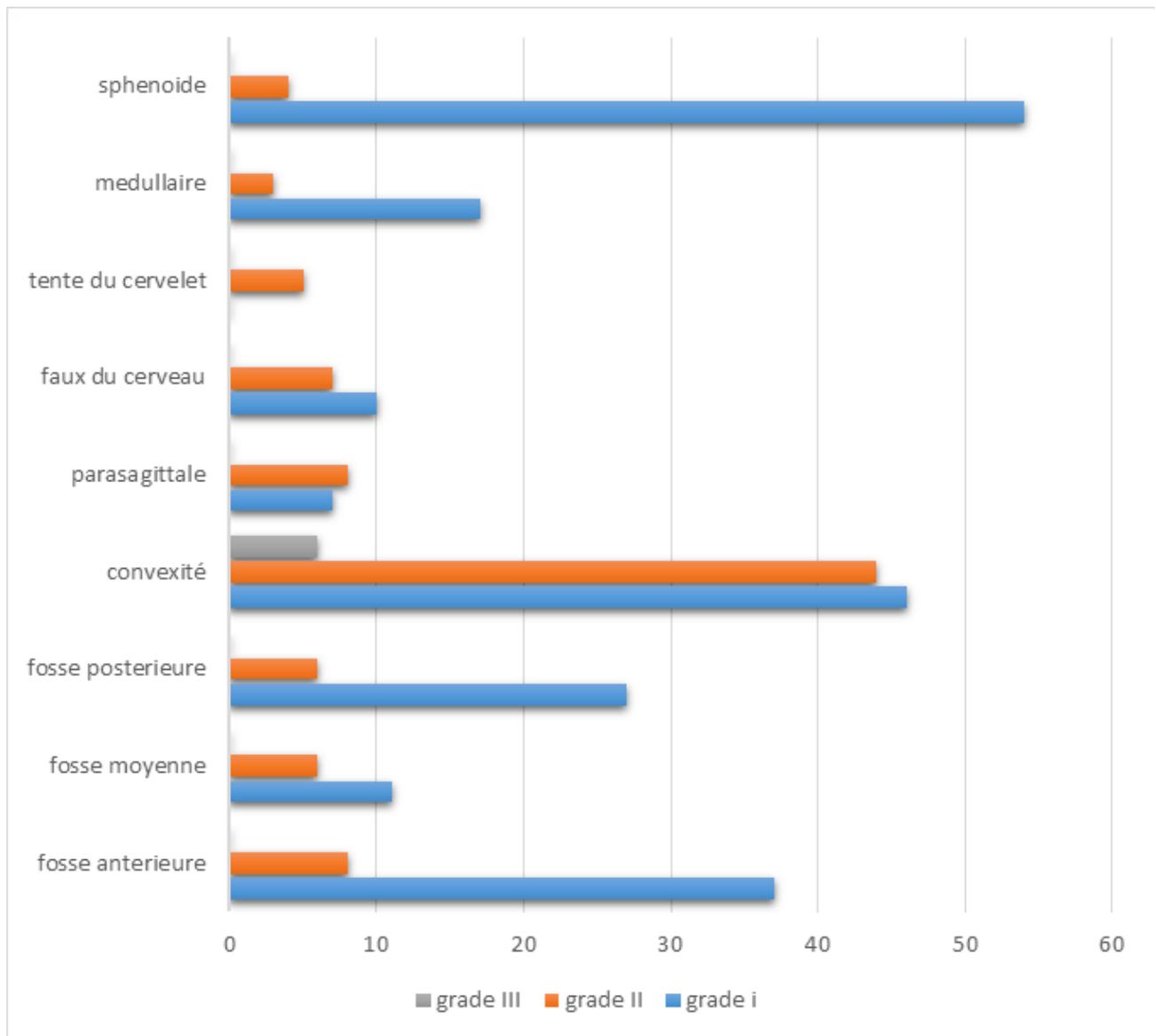


Figure 65 : Corrélation entre le grade histologique et la localisation

Sur l'ensemble de la série, la localisation sphénoïdale a été la plus fréquente pour les tumeurs de grade I, les tumeurs de grade II ont siégé essentiellement au niveau de la convexité (44 cas pour les tumeurs de grade II). L'ensemble des tumeurs de grade III ont siégé au niveau de la convexité.

4-1-5-8 La répartition en fonction de l'index mitotique

Tableau 68 : La répartition en fonction de l'index mitotique

Nombre de mitoses				
	Mitose 10 champs / x40	N	%	% cumulé
Valide	1	118	37,5	37,8
	2	70	22,2	60,3
	3	40	12,7	73,1
	4	52	16,5	89,7
	5	11	3,5	93,3
	6	9	2,9	96,2
	7	3	1,0	97,1
	8	2	0,6	97,8
	10	1	0,3	98,1
	20	2	0,6	98,7
	22	3	1,0	99,7
	27	1	0,3	100,0
Total		312	99,0	
Manquant		3	1,0	
Total		315	100	

Caractéristiques nombre de mitoses		
Moyenne		2,80
IC à 95 % pour la moyenne	Borne inférieure	2,45
	Borne supérieure	3,16
Moyenne tronquée à 5 %		2,34
Médiane		2,00
Variance		9,939
Ecart type		3,153
Minimum		1
Maximum		27

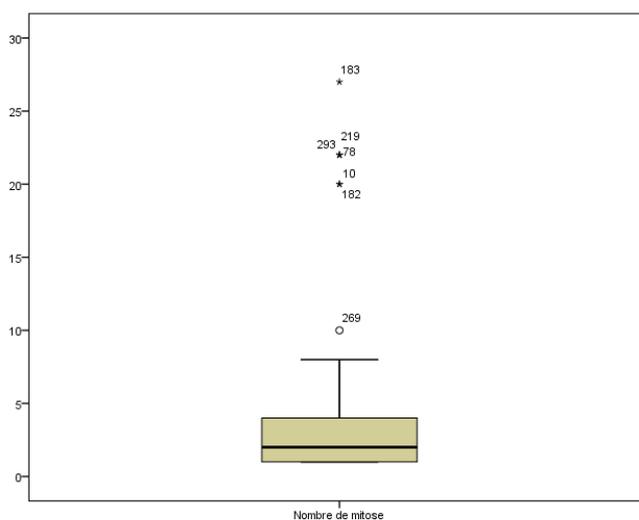


Figure 66 : La répartition en fonction l'index mitotique

Sur l'ensemble de la série, 118 patients soit **37,5%** des cas ont montré un index mitotique d'1 mitose pour 10 champs X40, 70 patients soit 22,2% ont montré un index mitotique de 02 mitoses par 10 champs X40. La médiane de l'index mitotique a été de **02 mitoses/ 10 champs X40**, les extrêmes ont été de **1 et 27 mitoses/10 champsX40**.

4-1-5-9 La répartition en fonction des classes des mitoses

Tableau 69 : La répartition en fonction des classes des mitoses

		n	%	% cumulé
Valide	< 4	229	72,4	73,1
	≥ 4	84	26,7	100,0
	Total	312	99,0	
Manquant		3	1,0	
Total		315	100,0	

Sur l'ensemble de la série, 228 patients soit (72,4% des cas) ont présenté un index mitotique inférieur à 04 mitoses, 84 patients soit (26,7 des cas) ont montré un index mitotique supérieur à 04 mitoses.

4-1-5-10 Répartition de l'index mitotique en fonction des classes grade

Tableau 70 : Répartition de l'index mitotique en fonction des classes grade

Tableau croisé					
Classe des mitoses * Grade du méningiome					
		Grade du méningiome			p
		Grade I	Grade II	Grade III	
Classe mitoses	Bas grade	214 (99,5)	14 (15,2)	0	0.000
	Haut grade	1 (0,5)	78 (84,8)	6 (100,0)	
Total		215 (100,0)	92 (100,0)	6 (100,0)	

Sur l'ensemble de la série et en respectant les cut-off de l'OMS, des classes de grades ont été créés (0 à 03 mitoses, \geq 04 mitoses). La corrélation de ces classes avec le grade a montré : 01 cas de grade 1 dont l'index mitotique a été $>$ à 04 mitoses /10 champs x40, **14 cas** de grade II dont l'index mitotique a été $<$ 04 mitoses/10champsx40.

4-1-5-11 Répartition en fonction de la cellularité

Tableau 71 : Répartition en fonction de la cellularité

Cellularité augmentée					
		N	%	% valide	% cumulé
Manquant		3	1,0	1,0	1,0
Valide	Oui	103	32,7	32,7	33,7
	Non	209	66,3	66,3	100,0
	Total	315	100,0	100,0	

Sur l'ensemble de la série, 103 tumeurs (32% des cas) ont montré une cellularité augmentée.

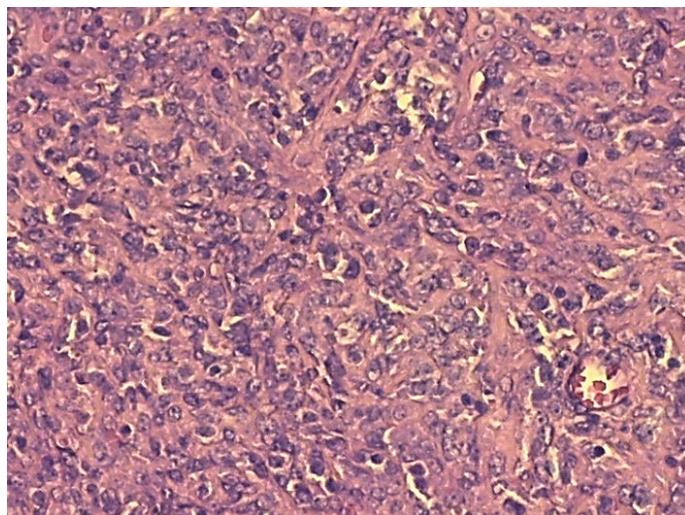


Figure 67 : HEX400: Méningiome atypique, foyers d'hypercellularité $>$ 53 noyaux / champs X40.

4-1-5-12 Répartition en fonction de l'aspect lymphocytoïde

Tableau 72: Répartition en fonction de l'aspect lymphocytoïde

Aspect lymphocytoïde				
		N	%	% valide
Manquant		3	1,0	1,0
Valide	Oui	56	17,8	17,8
	Non	256	81,3	81,3
	Total	315	100,0	100,0

Sur l'ensemble de la série, 56 tumeurs (17,8% des cas) montrent un aspect lymphocytoïde.

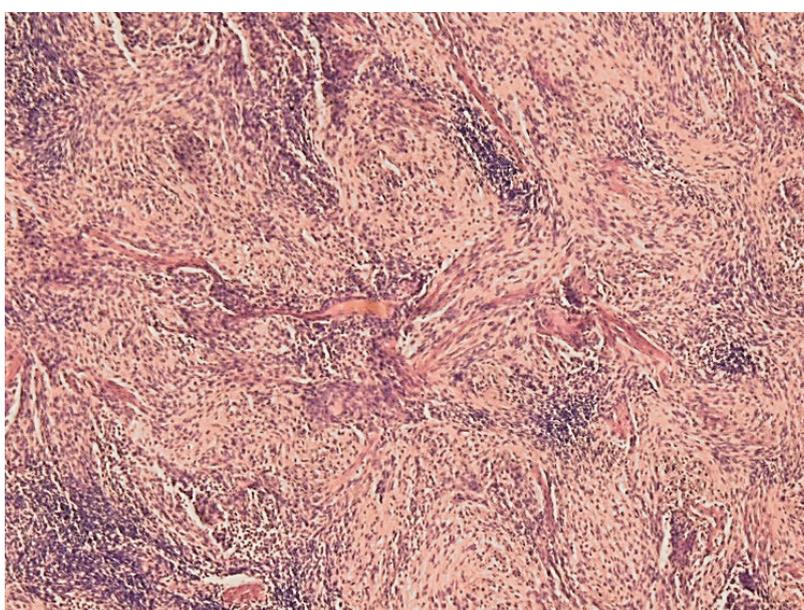


Figure 68 : HEX200 : Méningiome atypique, majoration du rapport nucléocytoplasmique réalisant un aspect lymphocytaire-like.

4-1-5-13 La répartition en fonction de la présence d'un macronucléole

Tableau 73 : La répartition en fonction de la présence d'un macronucléole

Macro nucléole					
		N	%	% valide	% cumulé
		4	1,3	1,3	1,3
Valide	Oui	98	31,1	31,1	32,4
	Non	213	67,6	67,6	100,0
	Total	315	100,0	100,0	

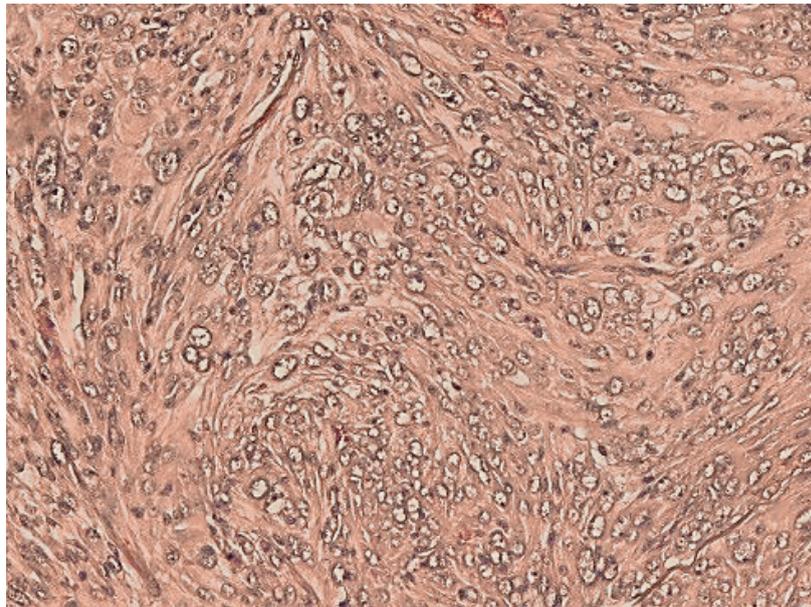


Figure 69 : HEX400 : Méningiome atypique, présence d'un macronucléole visible au grandissement 100.

Sur l'ensemble de la série, 98 tumeurs 31,1% ont montré la présence d'un macronucléole.

4-1-5-14 La répartition en fonction perte de l'organisation architecturale

Tableau 74 : La répartition en fonction perte de l'organisation architecturale

Sheeting				
		N	%	% valide
Manquant		3	1,0	1,0
Valide	Oui	76	24,1	24,1
	Non	236	74,9	74,9
Total		315	100,0	100,0

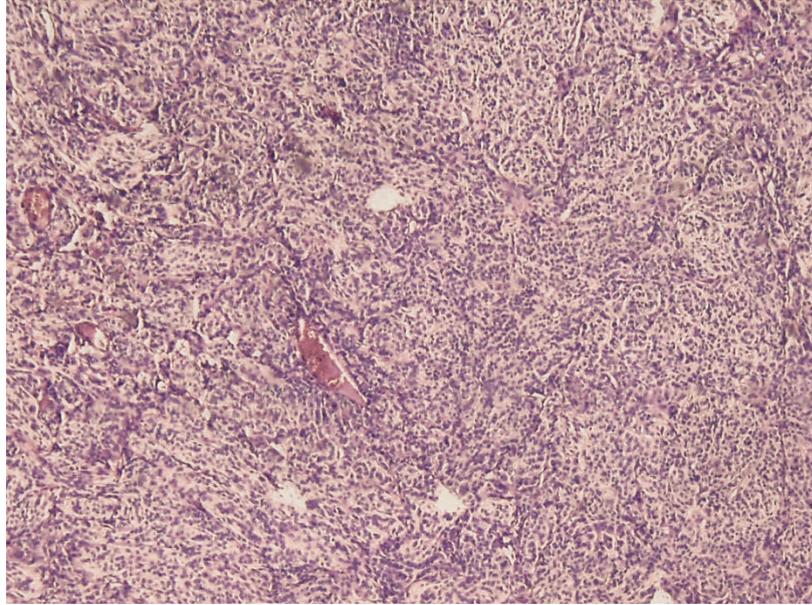


Figure 70 : HEX100 : Méningiome atypique, désorganisation architecturale.
Perte des formations fasciculaires et des Whorls.

76 tumeurs (24,1% des cas) ont montré une perte architecturale.

4-1-5-15 La répartition en fonction de la présence de nécrose

Tableau 75 : La répartition en fonction de la présence de nécrose

Nécrose			
		n	Pourcentage
Manquant		3	1,0
Valide	Oui	51	16,2
	Non	261	82,9
Total		315	100,0

La nécrose a été notée dans **51 tumeurs** (16,2% des cas).

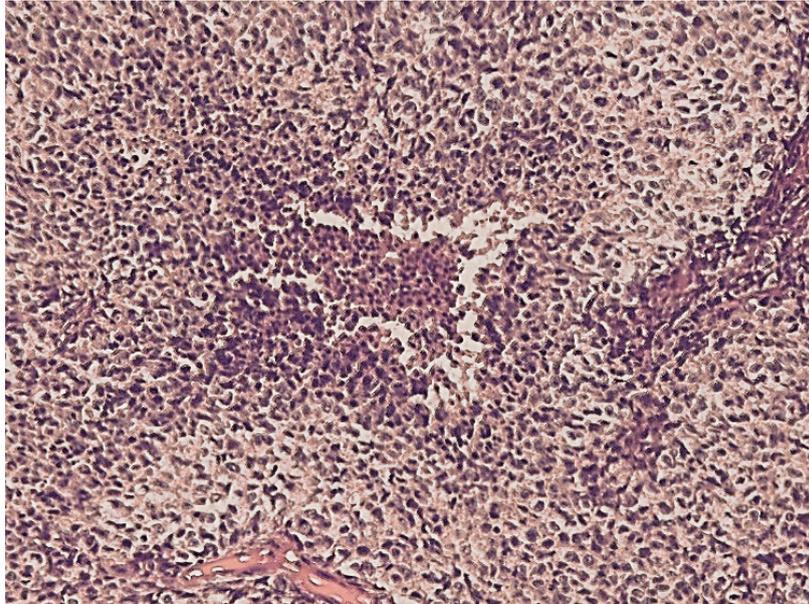


Figure 71 : HEX200 : Méningiome atypique, nécrose spontanée

palissadique

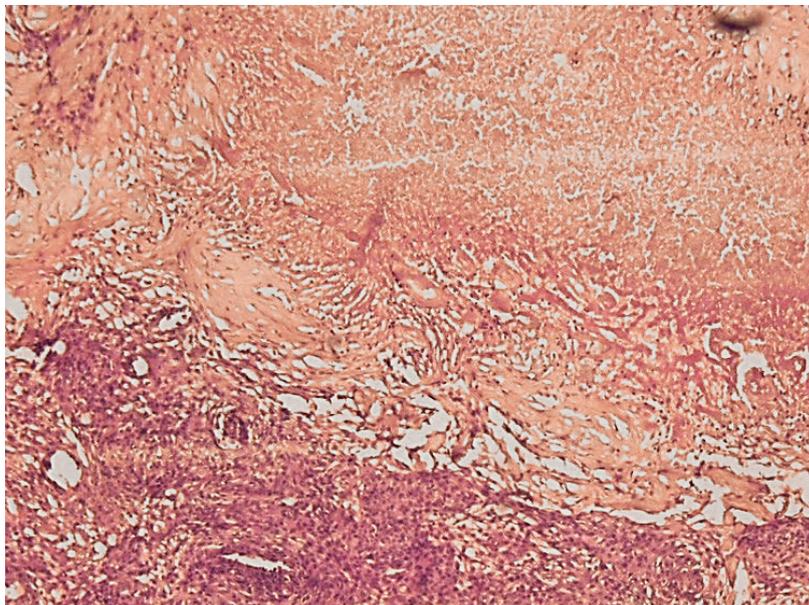


Figure 72 : HEX100 : Méningiome atypique, plages de nécrose ischémique

Corrélation des signes histologiques mineurs en fonction du grade

Tableau 76 : Corrélation des signes histologiques mineurs en fonction du grade

Tableau croisé signes mineurs d'atypies * Grade du méningiome				
	Grade du méningiome			p
	Grade I N (%)	Grade II N (%)	Grade III N (%)	
Cellularité augmentée	15 (6.9)	82(90.1)	6 (100)	0.000
Lymphocytoïde	3 (1.4)	50 (54.9)	3 (50)	0.000
Sheeting	2 (0.9)	71 (78)	4 (66.6)	0.000
Macronucléole	11 (5,0)	83 (91.2)	5 (83.3)	0.000
Nécrose	3 (1.4)	43 (47.2)	5 (83.3)	0.000

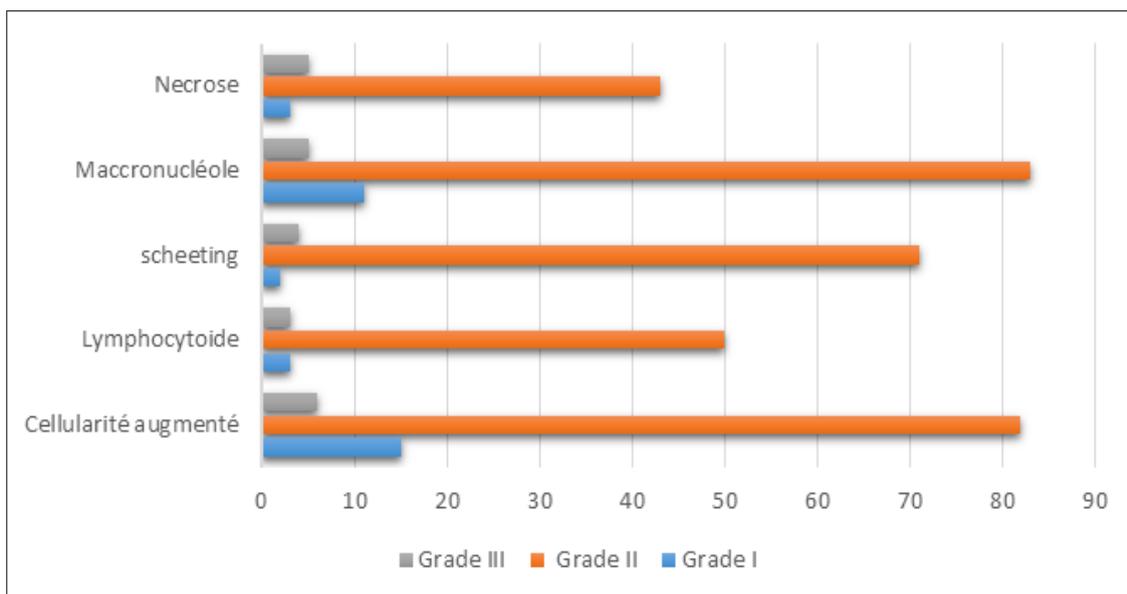


Figure 73 : Corrélation des signes histologiques mineurs en fonction du grade

Parmi les méningiomes de grade I, **15 (6,9%** des cas) ont montré une cellularité élevée et **11 (5,0 %)** ont montré des macronucléoles.

4-1-5-16 Répartition en fonction de la présence microscopique de parenchyme cérébral

Tableau 77 : Répartition en fonction de la présence microscopique de parenchyme cérébral

Parenchyme cérébral				
		n	%	% valide
Valide	Oui	71	22,5	22,5
	Non	244	77,5	77,5
	Total	315		100,0

Après inclusion en totalité de pièces de résections, le parenchyme cérébral a été découvert microscopiquement dans 71 cas (**22,5%**).

4-1-5-17 Répartition en fonction de l'invasion du parenchyme cérébral

Tableau 78 : Répartition en fonction de l'invasion du parenchyme cérébral

Invasion du parenchyme cérébral				
		n	%	% valide
Valide		243	77,1	77,1
	oui	22	7,0	7,0
	Non	50	15,9	15,9
	Total	315		100,0

Sur les 71 cas de parenchyme cérébral qui a été ramené, 22 cas (**30%**) ont montré une invasion parenchymateuse.

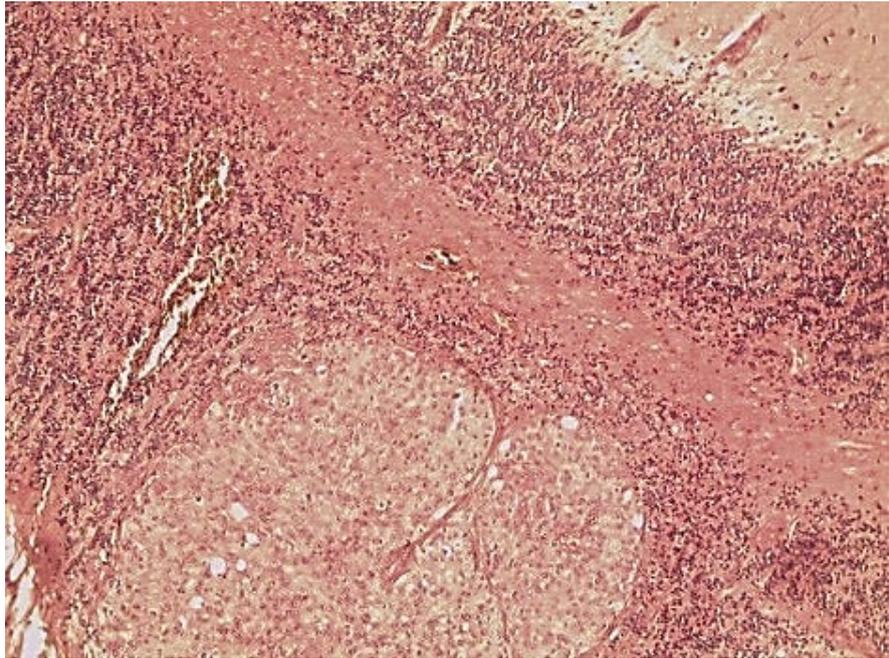


Figure 74 : HEX100: Méningiome atypique invasif, invasion du parenchyme cérébelleux.

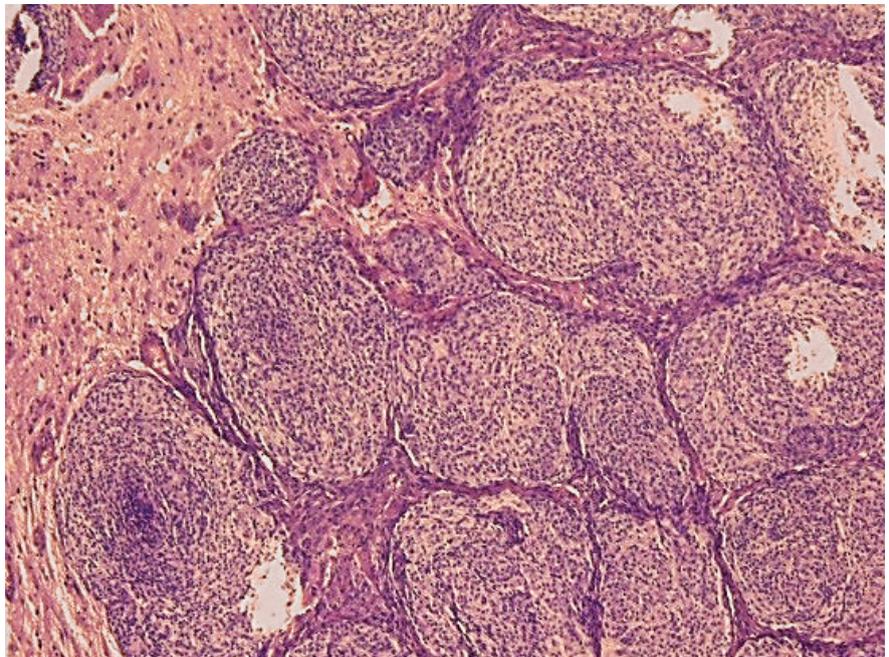


Figure 75 : HEX100 : Méningiome invasif, protrusions en doigt de gant dans le parenchyme cérébral gliotique

4-1-5-18 La répartition en fonction de la présence microscopique de la dure mère

Tableau 79 : La répartition en fonction de la présence microscopique de la dure mère

Histologie : dure mère				
		n	%	% valide
Manquant		3	1,0	1,0
Valide	Oui	104	33,0	33,0
	Non	208	66,0	66,0
Total		315	100,0	100,0

La dure mère a été microscopiquement présente chez 104 patients (33,0%).

4-1-5-19 Répartition en fonction de l'extension tumorale dure-mérienne

Tableau 80 : Répartition en fonction de l'extension tumorale dure-mérienne

Extension dure-mère			
		n	%
Valide	Oui	100	96,2
	Non	4	3,8
Total		104	100,0

Sur l'ensemble des cas où les structures dure-mériennes ont été ramenées, 100 cas (96,2% des cas) ont montré une extension tumorale. Dans 70 cas (70%), l'extension dure-mérienne a été de découverte microscopique.

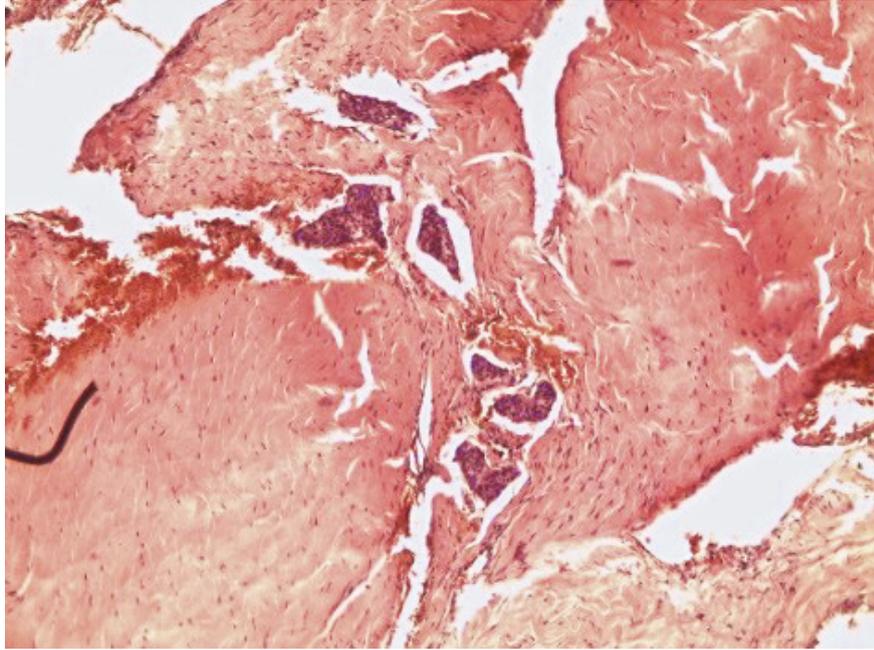


Figure 76 : HEX100 : Foyer d'infiltration tumorale d'une pièce de résection dure-mérienne

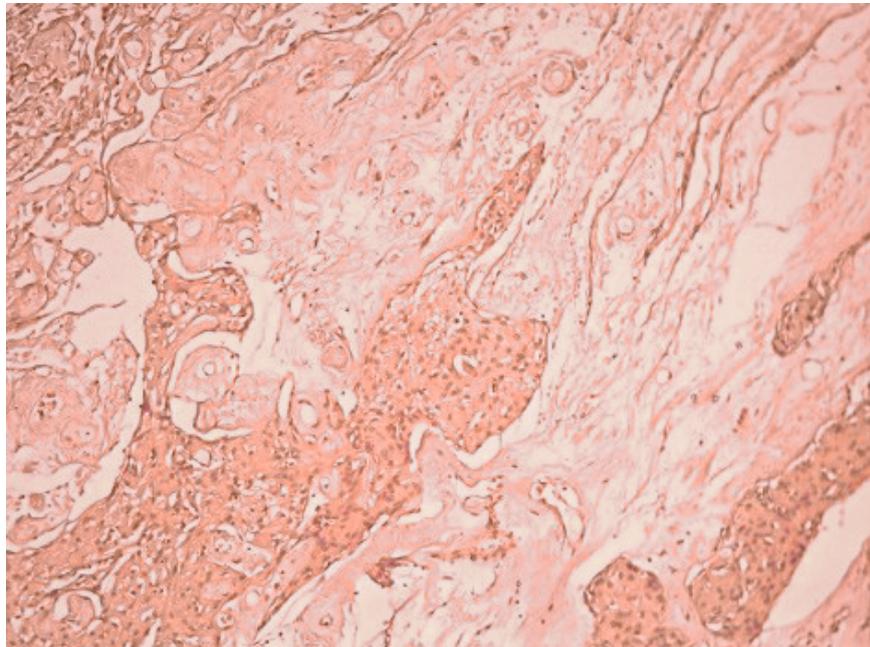


Figure 77 : HEX100 : Foyer d'infiltration dure-mérienne de découverte microscopique

Corrélation extension dure mère - grade

Tableau 81 : Corrélation Extension dure mère - Grade

Corrélation Extension dure mère - Grade			
	n	%	p
Méningiome grade I	57	57,0	0.33
Méningiome grade II	40	40,0	
Méningiome grade III	3	3,0	
Total	100	100,0	

Sur l'ensemble des cas qui ont montré une extension à la dure mère, 57 tumeurs (57,0) ont été de grade I, 40 tumeurs (40,0 %) ont été de grade II, 03 tumeurs (3,0%) sont de grade III. La différence n'a pas été significative.

4-1-5-20 Répartition en fonction de l'extension osseuse

Tableau 82 : Répartition en fonction de l'extension osseuse

Extension osseuse				
		n	%	% valide
Valide	Oui	41	89,1	89,1
	Non	5	10,9	10,9
	Tota l	46	100, 0	100,0

Sur l'ensemble des cas composés partiellement ou exclusivement d'os, 41 tumeurs (89,1%) ont montré des signes d'extension osseuse.

Corrélation entre l'extension osseuse et le grade

Tableau 83 : Corrélation entre l'extension osseuse et le grade

Tableau croisé Extension osseuse * Grade du méningiome			
	Grade du Méningiome		p
	Grade I	Grade II	
Extension osseuse	37 (90.2)	5 (80)	0.45

Sur les 41 cas d'extension osseuse, 37 (90,2%) sont de grade I, 5 (12,1%) ont été de grade II.

4-1-6 Marqueurs immunohistochimiques de prolifération

Depuis le temps de Cushing et Eisenhardt, de nombreux systèmes de grading ont été proposés dont celui publié dans la dernière révision de l'OMS et qui semble être le plus robuste pour prédire l'évolution. Sachant que l'objectif de tout système diagnostique et de rechercher la maladie et que les méningiomes sont une pathologie dont la prévalence est élevée et dont les sanctions thérapeutiques sont lourdes ; le grading de cette tumeur se doit d'être **spécifique** notamment dans le diagnostic des méningiomes de grade II. Dans cette perspective, la spécificité a été privilégiée par rapport à la sensibilité dans ce travail.

4-1-6-1 L'étude de la Phospho-histone H3(PHH3)

4-1-6-1-1 Répartition en fonction de la valeur de la Phospho-histone H3(PHH3)

Tableau 84 : Répartition en fonction de la valeur de Phospho-histone H3(PHH3)

Caractéristique du PHH3		
Moyenne		3,70
IC 95 %	Borne inférieure	3,10
	Borne supérieure	4,29
Médiane		2,00
Variance		20,608
Ecart type		4,540
Minimum		1
Maximum		30

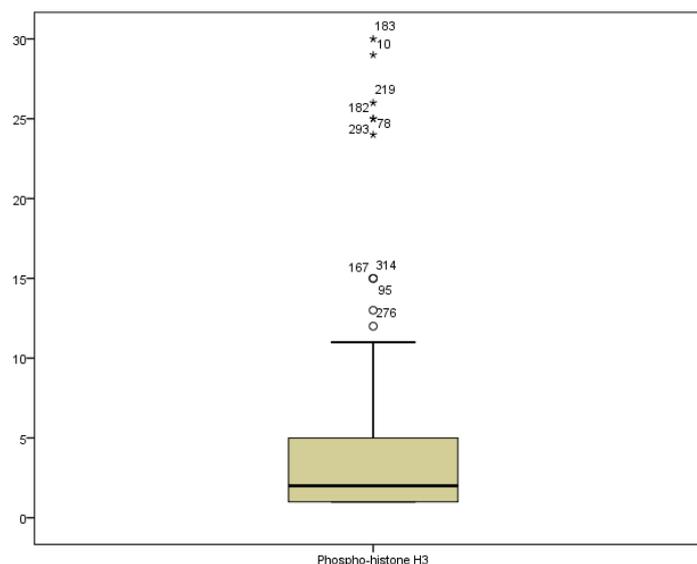


Figure 78 : Répartition en fonction de la valeur de Phospho-histone H3(PHH3)

Sur l'ensemble de la série, les valeurs de la PHH3 sont variables avec une médiane de **2,00± 4,5** mitoses et des extrêmes de de 1-30 mitoses.

4-1-6-1-2 Corrélation de la PHH3 en fonction du grade

Tableau 85 : Corrélation de la PHH3 en fonction du grade

Phospho-histone H3					
Grade des méningiomes	Médiane	N	Minimum	Maximum	p*
Grade I	02	140	1	15	0.000
Grade II	05,0	79	2	15	
Grade III	25,5	6	24	30	
Total	3,68	225	1	30	

4-1-6-1-3 Quel est le seuil discriminant ?

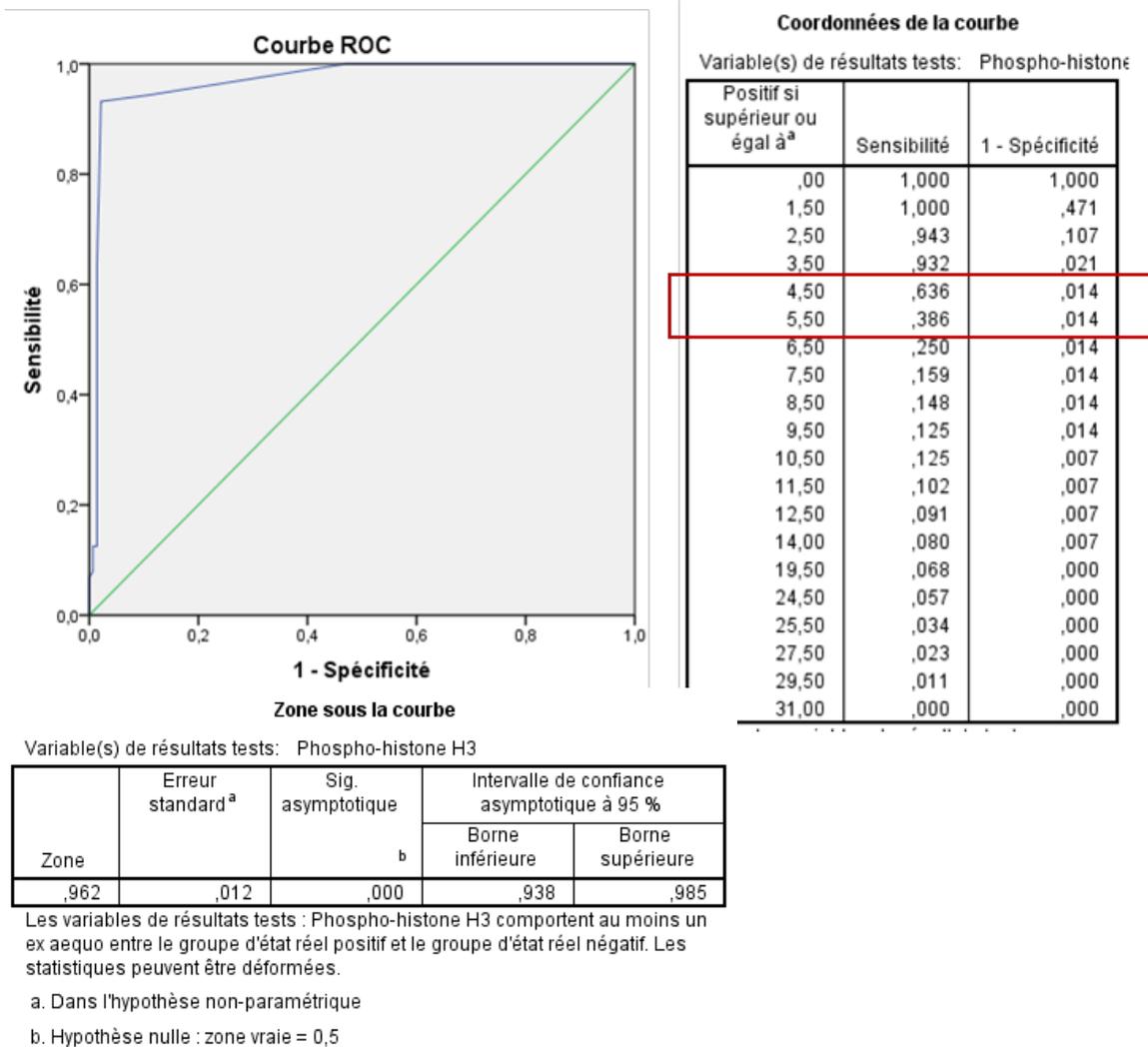


Figure 79 : Courbe ROC PHH3

La courbe ROC a montré le caractère discriminant du comptage mitotique avec la PHH3, l'air sous la courbe a été estimé à 97%, l'ajustement en faveur de la spécificité a permis de fixer un seuil optimal de 05 mitoses/10 champs x40. La sensibilité à ce seuil a été de 63%.

La valeur prédictive positive (**VPP**) a été de **97,06%** IC [89,9-99,19].

4-1-6-2 L'étude du KI67

4-1-6-2-1 Répartition en fonction des valeurs du Ki67

Tableau 86 : caractéristiques du KI67

Statistiques	
KI67	
Moyenne	6,58
Médiane	4,00
Ecart type	7,012
Variance	49,175
Minimum	1

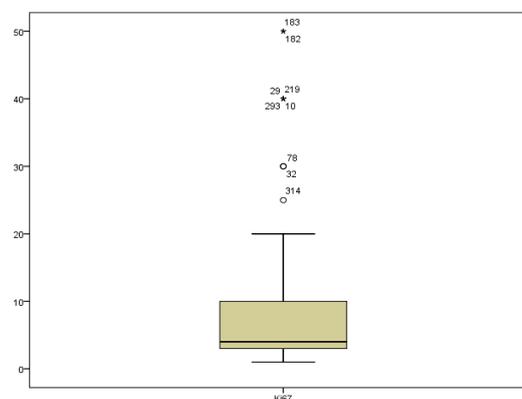


Figure 80 : répartition en fonction des valeurs du KI67

Sur l'ensemble de la série, le KI67 a montré **une médiane de 4,00 ± 7,01** et des extrêmes de 1 % et de 50%.

4-1-6-2-2 Corrélation du ki67 en fonction du grade

Tableau 87 : Corrélation du ki67 en fonction du grade

Corrélation KI67- grade						
Ki67		N	Médiane	Ecart type	Les extrêmes	p
	Grade I	211	3,00	3,062	1-8	0.000
	Grade II	90	10.00	4,108	3-30	
	Grade III	6	40.00	7.52	30-50	

Les médianes du KI67 en fonction du grade ont été respectivement : 3,00 ± 3,06 avec des extrêmes de 1% et 08% pour le grade I, 10,0 ± 4,1 avec des extrêmes de 3% et 30% pour le grade II et 40 ± 7,5 et des extrêmes de 30 % et 50 % pour le grade III.

4-1-6-2-3 Quel est le seuil discriminant ?

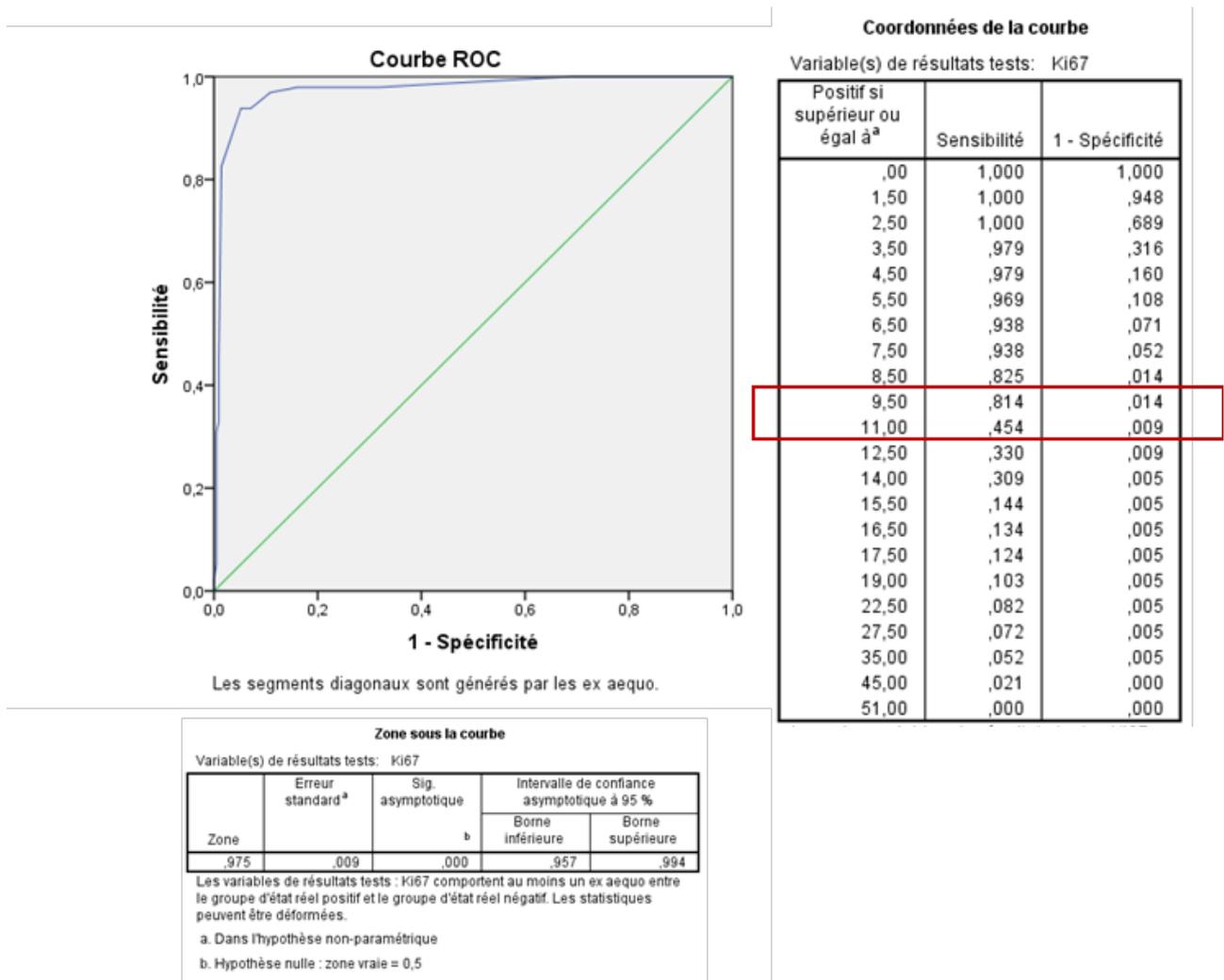


Figure 81 : La courbe ROC KI67

La courbe ROC a montré le caractère discriminant du KI67, l'air sous la courbe a été estimé à 97%, l'ajustement en faveur de la spécificité (86%) a permis de fixer le seuil à **10%** au lieu de 4%. La sensibilité à ce seuil a été de (81%).

La valeur prédictive positive (**VPP**) a été de **95,74%** IC [85,75-98,83]

4-1-6-3 L'étude de la protéine MCM6

4-1-6-3-1 Répartition en fonction des valeurs de MCM6

Tableau 88 : Caractéristiques du MCM6

Caractéristiques du MCM6		
Moyenne		36,02
IC à 95 % pour la moyenne	Borne inférieure	32,91
	Borne supérieure	39,12
Médiane		25,00
Variance		567,763
Ecart type		23,828
Minimum		2
Maximum		90

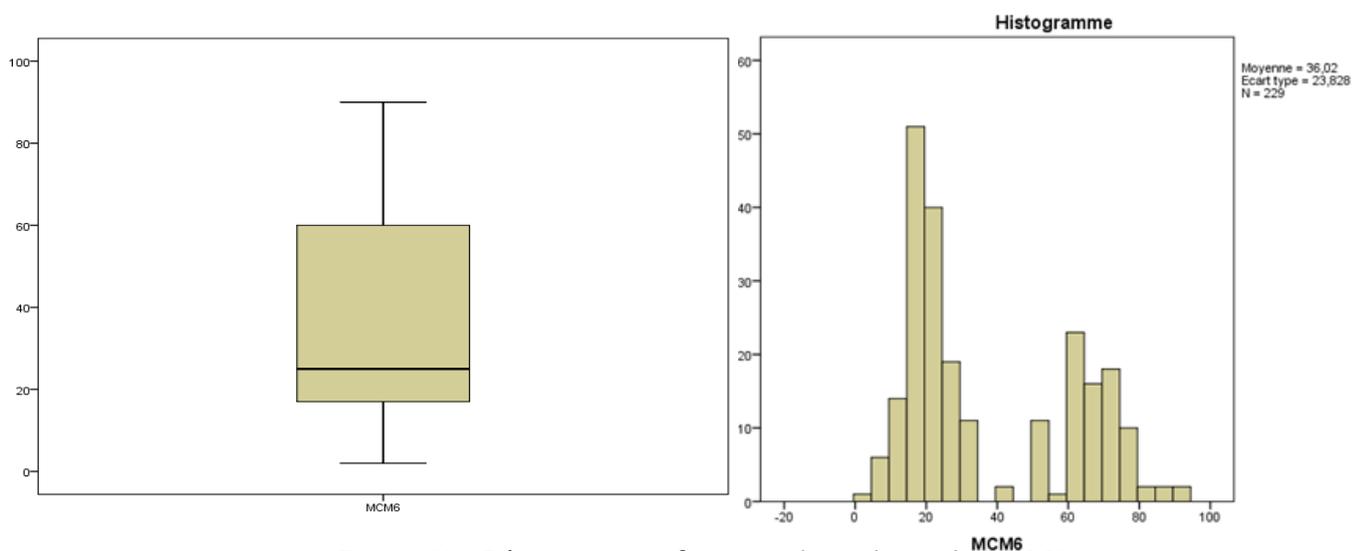


Figure 82 : Répartition en fonction des valeurs de MCM6

Sur l'ensemble de la série, nous avons remarqué que MCM6 a présenté 02 pics, le premier pic à **19%** le second à **60%**

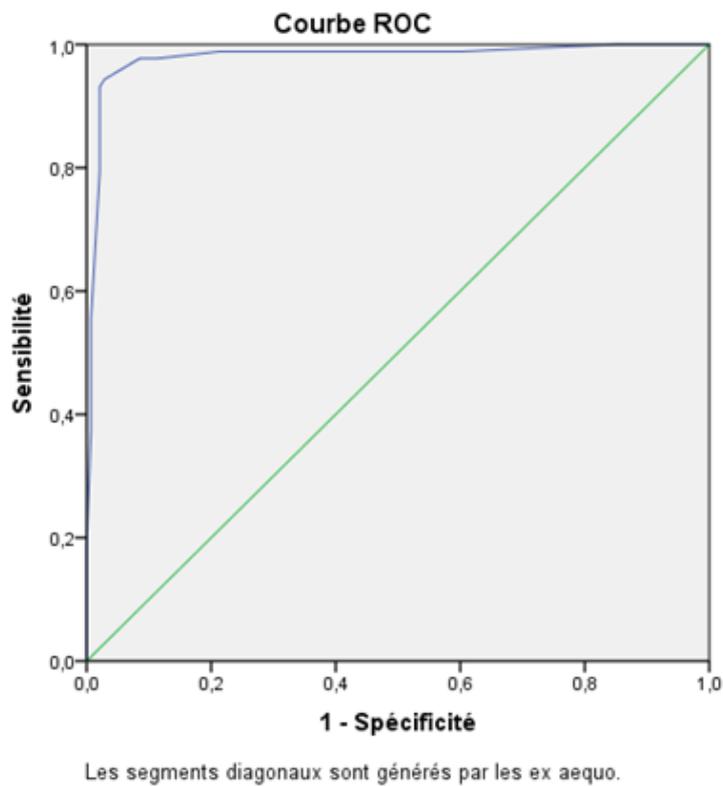
4-1-6-3-2 Corrélation MCM6 et grade

Tableau 89 : Corrélation MCM6 et grade

Données paramétriques du MCM6				
Grade	Moyenne	N	Ecart type	p
Méningiome grade I	19,26	141	8,96	0.000
Méningiome grade II	61,11	79	12,22	
Méningiome grade III	85,00	6	4,47	
Total	35,63	226	23,73	

La corrélation de MCM6 avec le grade a montré que ces 02 pics ont correspondu aux moyennes des valeurs de MCM6 pour les méningiomes des grades I et II.

4-1-6-3-3 Quel est le seuil discriminant ?



Coordonnées de la courbe
Variable(s) de résultats tests: MCM6

Positif si supérieur ou égal à ^a	Sensibilité	1 - Spécificité
1,00	1,000	1,000
3,50	1,000	,993
6,50	1,000	,972
9,00	1,000	,950
12,50	1,000	,851
16,00	,989	,603
17,50	,989	,553
19,00	,989	,496
21,00	,989	,262
22,50	,989	,220
24,00	,989	,213
26,00	,977	,113
27,50	,977	,106
29,00	,977	,085
35,00	,943	,028
45,00	,932	,021
52,50	,807	,021
57,50	,795	,021
62,50	,557	,007
66,00	,398	,007
67,50	,386	,007
69,00	,375	,007
72,50	,182	,000
76,50	,080	,000
79,00	,068	,000
82,50	,045	,000
87,50	,023	,000
91,00	,000	,000

Zone sous la courbe
Variable(s) de résultats tests: MCM6

Zone	Erreur standard ^a	Sig. asymptotique ^b	Intervalle de confiance asymptotique à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
,962	,013	,000	,936	,988

Les variables de résultats tests : MCM6 comportent au moins un ex aequo entre le groupe d'état réel positif et le groupe d'état réel négatif. Les statistiques peuvent être déformées.

a. Dans l'hypothèse non-paramétrique
b. Hypothèse nulle : zone vraie = 0,5

Figure 83 : La courbe ROC MCM6

La courbe ROC a montré le caractère discriminant de MCM6, l'air sous la courbe a été estimé à 96%, l'ajustement en faveur de la spécificité (**93%**) a permis de fixer le seuil optimal à **62%**. La sensibilité à ce seuil a été de (**55%**).

Valeur prédictive positive (**VPP**) a été de **95%** IC [87,84-98,04].

4-1-6-4 Corrélations et Accord entre index mitotique-PHH3-ki67-MCM6

Tableau 90 : Corrélations index mitotique-PHH3-ki67-MCM6

		Nombre de mitose	Ki67	MCM6	PHH3
Nombre de mitose	Corrélation de Pearson	1	0,863**	0,649**	0,923**
	Sig. (unilatérale)		0,000	0,000	0,000
	N	315	315	315	315
Ki67	Corrélation de Pearson	0,863**	1	0,759**	0,885**
	Sig. (unilatérale)	0,000		0,000	0,000
	N	315	315	315	315
MCM6	Corrélation de Pearson	0,649**	0,759**	1	0,675**
	Sig. (unilatérale)	0,000	0,000		0,000
	N	315	315	315	315
PHH3	Corrélation de Pearson	0,923**	0,885**	0,675**	1
	Sig. (unilatérale)	0,000	0,000	0,000	
	N	315	315	315	315
**. La corrélation est significative au niveau 0,01 (unilatéral).					

Le test de Pearson a montré une corrélation significative entre tous les marqueurs, le coefficient de corrélation le plus élevé a été trouvé entre index mitotique par PHH3 et index mitotique sur HE avec un $r = 0,92$, $p=0,000$ puis entre PHH3 et KI67 avec un $r = 0,88$, $P=0,000$. Le coefficient de corrélation entre KI67 et MCM6 a été de $0,75$.

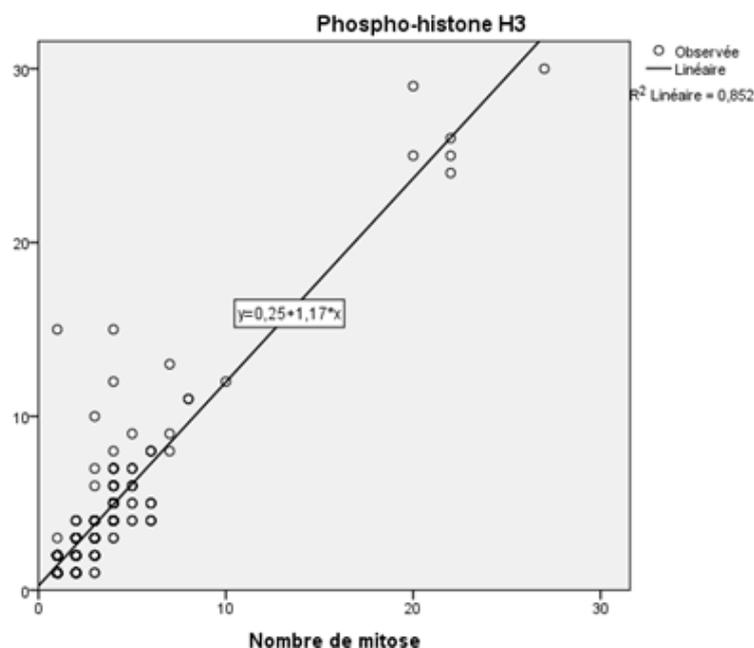


Figure 84: Corrélation linéaire mitoses PHH3

La corrélation entre l'index mitotique sur (HE) et PHH3 a été très bonne (Coefficient de Pearson $r = 0,92$ $P=0,000$). Elle a été linéaire, estimée par l'équation ($PHH3 = 0,25 + 1,17 \times$ nombre de mitoses), la plus part des points ont été situés à côté de la ligne de régression. La concordance entre l'index mitotique sur HE et celui réalisé par PHH3 a été bonne, le coefficient intra-classe a été de $\rho = 0,90$ IC [0,87-0,92], $p=0,000$.

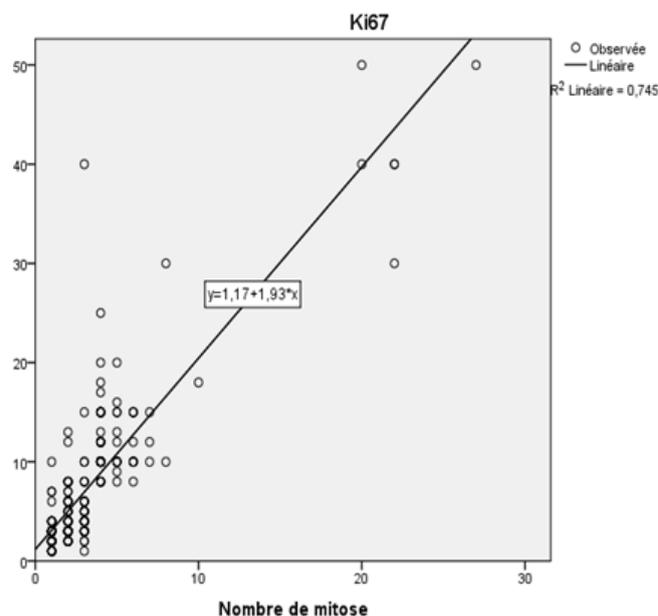


Figure 85 : Corrélation linéaire mitoses Ki67

La corrélation entre l'index mitotique et Ki67 a été très bonne (Coefficient de Pearson $r = 0,86$ $P=0,000$). Elle a été linéaire, estimée par l'équation ($Ki67 = 1,17 + 1,93 \times$ nombre de mitoses). La concordance entre l'index mitotique et le Ki67 a été bonne, le coefficient intra-classe $\rho = 0,64$ IC [0,56-0,70], $P=0,000$.

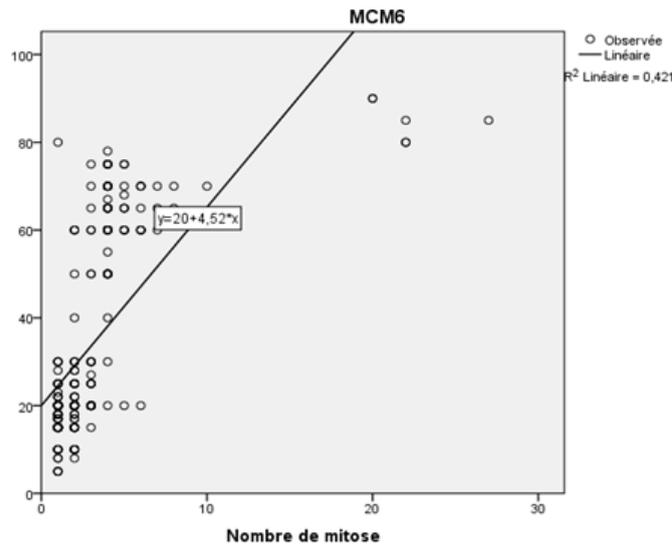


Figure 86: Corrélation linéaire mitoses MCM6

La corrélation entre l'index mitotique et MCM6 a été bonne (Coefficient de Pearson $r = 0,65$ $p=0,000$). Elle a été linéaire, estimée par l'équation ($MCM6=20+4,52 \times$ nombre de mitoses). La concordance entre l'index mitotique a été faible une fois estimée par le coefficient intra-classe $\rho = 0,20$ IC [0,6-0,30], $p=0,002$.

NB : Au seuil de 60% pour MCM6 et au seuil de 4 mitoses /10 champs x40) pour l'index mitotique, le coefficient Kappa a été de **0,81** $p=0,000$. Accord entre facteurs de prolifération

4-1-6-4-1 Accord entre KI67-MCM6

Le coefficient intra classe ρ a été de **0.44**, IC [0.35-0.53], $p = 0.000$.

La concordance entre ki67 et MCM6 a été modérée ; le coefficient Kappa a été de **0,55**, $P=0,000$.

4-1-6-4-2 Accord entre KI67-PHH3

Le coefficient intra classe ρ a été de **0.76**, IC [0.71-0.80], $p = 0.000$

La concordance entre l'index mitotique par PHH3 et MCM6 a été bonne ; le coefficient Kappa est **0,57**, $P=0,000$.

4-1-6-4-3 Accord entre MCM6-PHH3

Le coefficient intra classe ρ a été de **0.23**, IC [0.13-0.34], $p = 0.000$

La concordance entre l'index mitotique par PHH3 et MCM6 a été bonne ; le coefficient Kappa est **0,718**, $P= 0,000$.

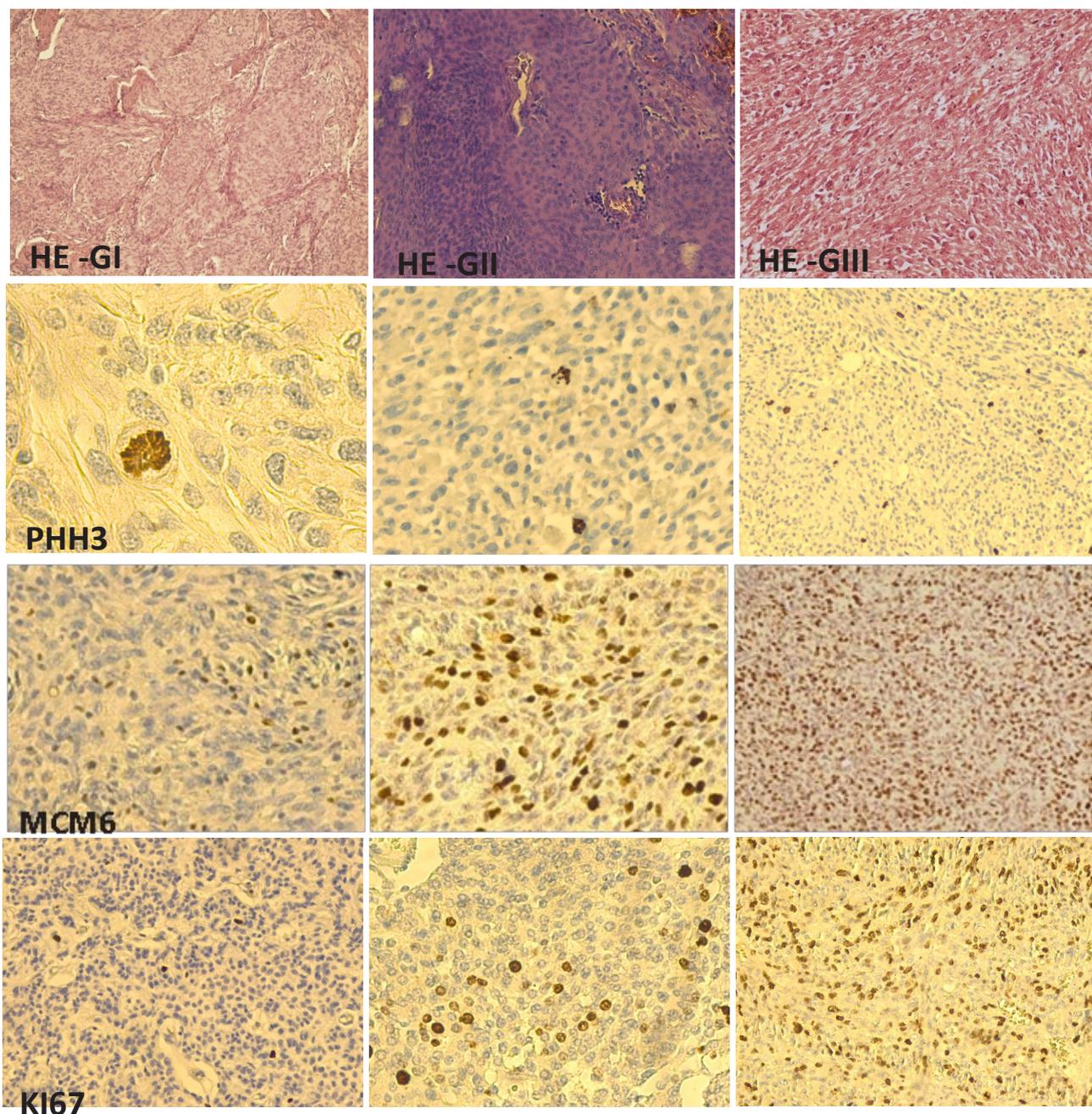


Figure 87: IHCX400 : Immunomarquage par les anticorps anti-PHH3-KI67-MCM6 pour des méningiomes de grade I-II-III. Immuno- réactivité minime des 03 marqueurs pour les méningiomes de grade I, modérée pour les méningiomes de grade II, élevée pour les méningiomes de grade III

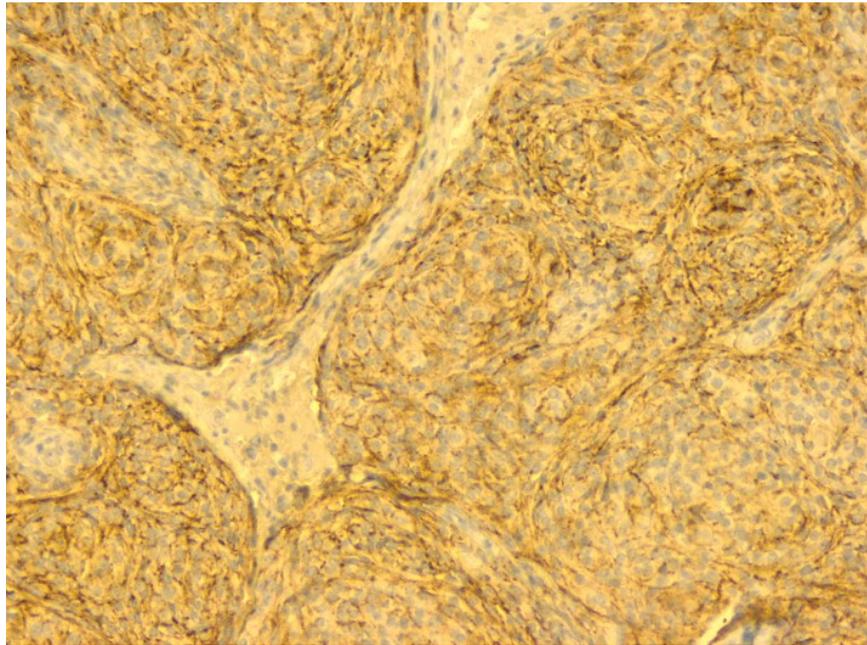
4-1-6-5 Autres marqueurs immunohistochimiques

Dans notre série 47 cas ont bénéficié d'un 2^{ème} panel d'anticorps.

Tableau 91: les autres marqueurs immunohistochimiques

Type de marqueur					
Valide	EMA	1	0,3	2,1	2,1
	Progestérone	13	4,1	27,7	29,8
	CD34	2	0,6	4,3	34,0
	ACE	1	0,3	2,1	36,2
	EMA + progestérone	9	2,9	19,1	55,3
	EMA +vimentine	5	1,6	10,6	66,0
	GFAP	15	4,8	31,9	97,9
	Progestérone +GFAP	1	0,3	2,1	100,0
	Total	47	14,9	100,0	
Système		268	85,1		
Total		315	100,0		

Sur l'ensemble de la série, **13 cas (4,1%)** ont bénéficié d'un marquage à la progestérone, **05 cas (1,6%)** d'un marquage à l'EMA et à la vimentine, **15 cas (4,8%)** d'un marquage à la GFAP.



*Figure 88 : IHCX200 : Positivité cytoplasmique diffuse à l'anticorps anti
EMAF*



*Figure 89 : IHCX200 : Positivité cytoplasmique diffuse à l'anticorps anti-
vimentine*

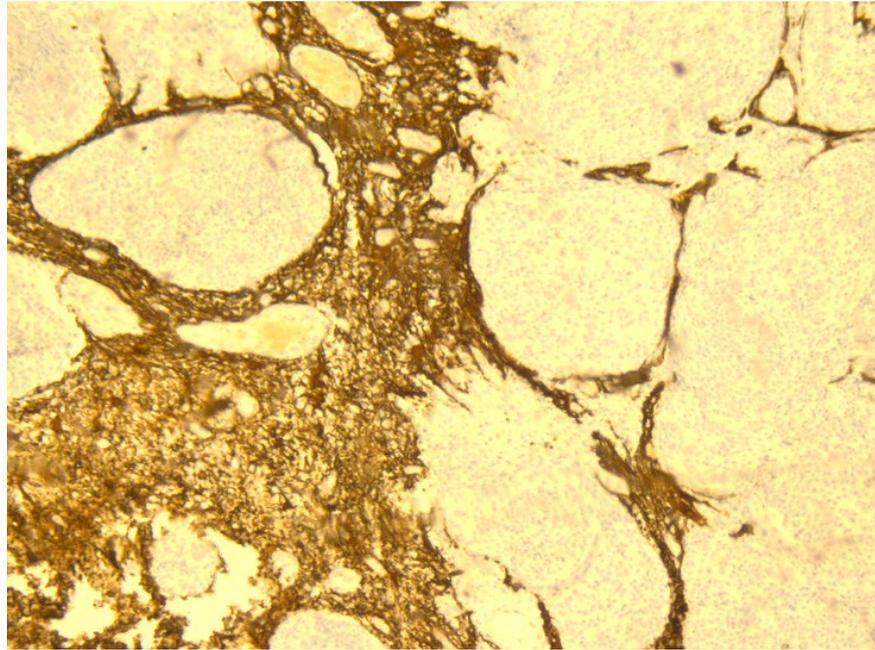


Figure 90 : IHCx100 : Infiltration du parenchyme cérébral visible par l'anticorps anti- GFAP

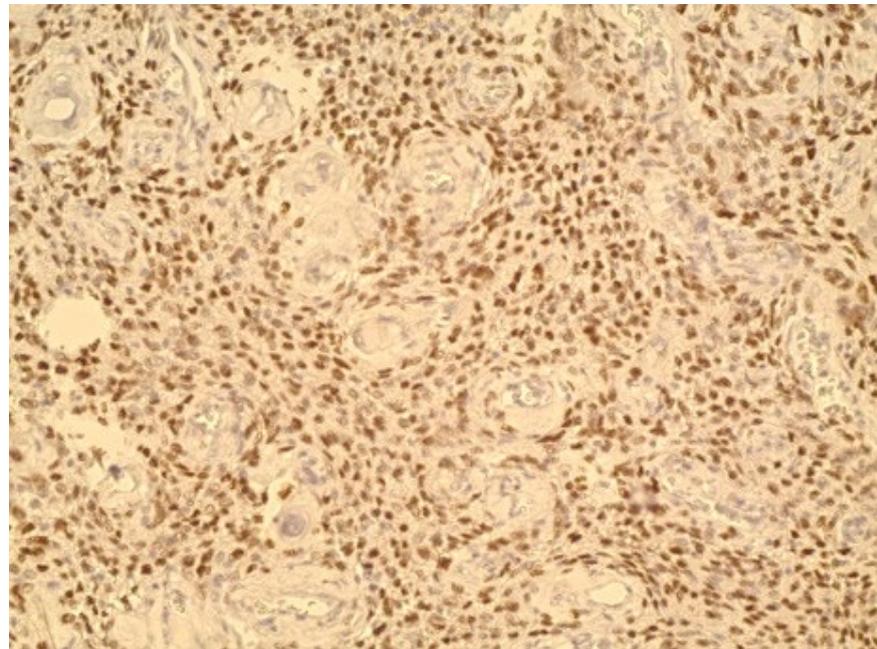


Figure 91: IHCx200 : Positivité nucléaire diffuse à l'anticorps anti-progestérone

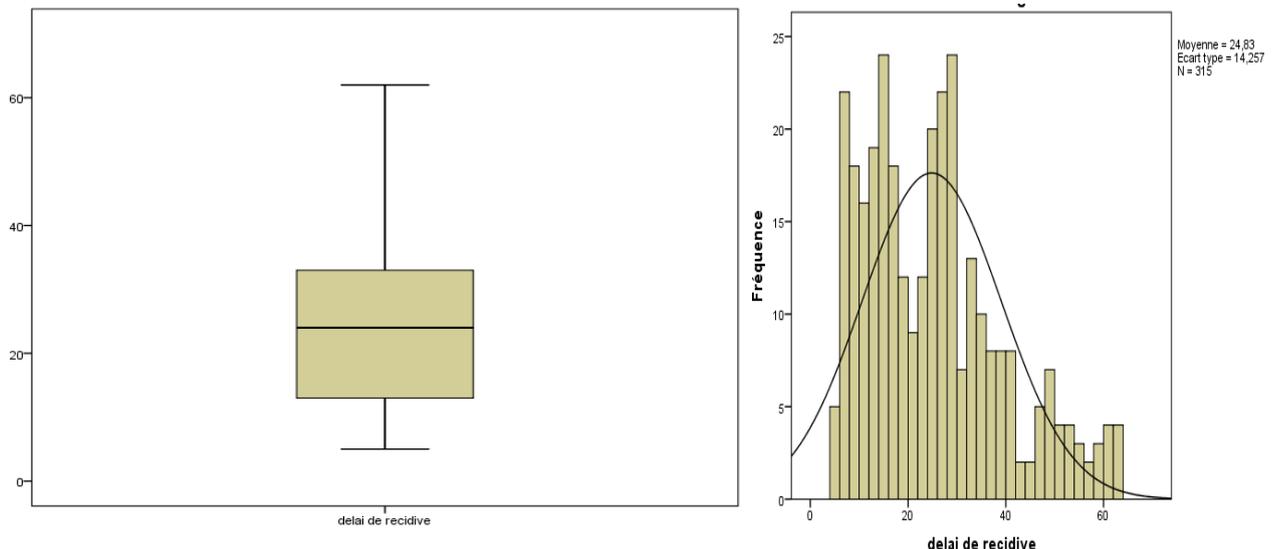
4-1-7 Suivi et devenir

315 patients ont été suivis après l'intervention (100%), 289 /315 (91.7%) vivants sans récurrence : 04 décès en postopératoire immédiat, 01 décès par progression de la maladie, 01 décès en postopératoire immédiat (chirurgie de la récurrence) et 20 récurrences vivants.

4-1-7-1 Répartition en fonction de la durée de suivi

Tableau 92 : Répartition en fonction de la durée de suivi

Caractéristiques délai de récurrence		
Moyenne	24,83	
Médiane	24,00	
Ecart type	14,257	
Variance	203,266	
Minimum	5	
Maximum	62	
Percentiles	25	13,00
	50	24,00
	75	33,00



La durée moyenne de suivi est de **24,83±14,25** mois avec des extrêmes de 5 et 62 mois, la durée médiane du suivi a été de 24,00 mois.

4-1-7-2 La mortalité

Décès : 6 patients dont 5 sont décédés en post opératoire immédiat (Chirurgie initiale ou chirurgie pour récurrence tumorale).

Nous avons eu 01 décès lié à l'histoire naturelle de la maladie, l'étude des facteurs pronostiques va se réduire à l'évaluation de la survie sans récurrence (SSR).

4-1-7-3 Les récurrences tumorales

Dans notre série nous avons **21 récurrences tumorales (0,6%) des patients.**

L'analyse univariée du risque relatif des différents facteurs histo-pronostiques ont été établis en fonction de la qualité de la résection estimée par le score Simpson, **résection totale** (Score 1, 2, 3) et **résection subtotale** (Score 4, 5). La récurrence est définie comme la réapparition de la tumeur après résection totale et la reprise tumorale comme une augmentation de la taille tumorale après résection subtotale. Les courbes des survies sans récurrence sont de type Kaplan-Meier

Tableau 93: Délai de la récurrence

Caractéristiques Délai de la récurrence	
Moyenne (mois)	23,05
Médiane	22,00
Ecart type	10,052
Minimum	6
Maximum	40

La médiane du délai de récurrence a été de **22,00 ± 10,05 mois** avec des extrêmes de 06 et 40 mois.

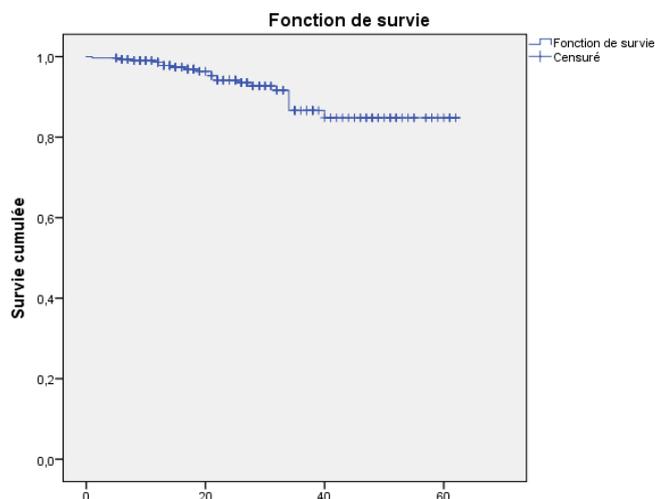


Figure 93: Délai de la récurrence

La survie sans récurrence (SSR) a été **98% à 12 mois**, de **94% à 24 mois** et de **83% à 48 mois**.

4-1-7-3-1 Facteurs pronostiques de la récurrence

Figure 94: Facteurs pronostiques (analyse multivariée)

	Catégories	Récurrence		Analyse univariée			Analyse multivariée		
		Oui N (%)	Non N (%)	OR	IC	p	ORa	IC	p
Age	Moyenne	43±13.7	51±12.4	-	-	0.01	-	-	NS
Sexe	Masculin	9(42.9)	78(26.5)	0.48	0.1-1.2	0.1			
	Féminin	12(57.1)	216(73.5)						
Localisation	Convexité	10(47.6)	87(29.9)	2.1	0.9-5.2	0.09	-	-	NS
	Autre	11(52.4)	204(70.1)						
Œdème	Oui	19(90.5)	213(72.4)	3.6	0.8-15.8	0.08	-	-	NS
	Non	2(9.5)	81(27.6)						
Envahissement	Oui	3(14.3)	15(5.1)	3.1	0.8-11.6	0.09	-	-	NS
	Non	18(85.7)	279(94.9)						
Localisations multiples	Oui	0	10(3.4)	1.07	0.9-0.96	1			
	Non	21(100)	284(96.6)						
Résection	Totale	7(33.3)	15(5.1)	3.2	3.2-26.4	0.000	48	1.4-1611	0.03
	Subtotale	14(66.7)	279(94.9)						
Lyse osseuse	Oui	0	7(23)	0	?	0.6			
	Non	21(100)	287(97.6)						
Calcification	Oui	3(14.3)	19(6.5)	2.4	0.6-8.9	0.2			
	Non	18(85.7)	275(93.5)						
Mitose	> 4	12(57.1)	73(24.8)	4	1.6-10	0.001	-	-	NS
	< 4	9(42.9)	221(75.2)						
Cellularité	Oui	15(71.4)	90(30.6)	5.6	2.1-15	0.000	-	-	NS
	Non	6(28.6)	204(69.4)						
Macronucléole	Oui	12(57.1)	87(29.6)	3.1	1.3-7.8	0.009	-	-	NS
	Non	9(42.9)	207(70.4)						
Shetting	Oui	11(52.4)	66(22.4)	3.8	1.5-9.3	0.002	-	-	NS
	Non	10(47.6)	228(77.6)						
Aspect lymphocytoïde	Oui	8(38.1)	48(16.3)	3.1	1.2-8	0.01	-	-	NS
	Non	13(61.9)	246(83.7)						
Nécrose	Oui	8(38.1)	43(14.6)	3.5	1.4-9.1	0.005	-	-	NS
	Non	13(61.9)	251(85.4)						
Invasion cérébrale(n=71)	Oui	7(77.8)	15(24.2)	11	2-58.5	0.001	32	3-34.5	0.004
	Non	2(22.2)	47(75.8)						
Invasion osseuse (n=46)	Oui	1(100)	40(88.9)	1	0.9-1	0.7			
	Non	0	5(11.1)						
Invasion dure mère(n=102)	Oui	7(100)	93(97.9)	1	1-1.1	0.6			
	Non	0	2(2.1)						
M atypique	Oui	7(33.3)	77(26.2)	1.4	.5-3.6	0.5			
	Non	14(66.7)	217(73.8)						
M Anaplasique	Oui	5(23.8)	1(0.3)	91	11-830	0.000			
	Non	16(76.2)	293(99.7)						
M Cellules claires	Oui	0	3(1)			0.2			
	Non	21(100)	294(99)						
M choroïdes	Oui	0	4(1.4)			0.3			
	Non	21(100)	290(98.6)						

Les variables associées à la variable dépendante à un seuil $< 20\%$ (l'âge, la localisation cérébrale, l'œdème, l'envahissement vasculaire, le type de la résection, l'invasion cérébrale, l'index mitotique, la cellularité, la nécrose, l'aspect lymphocytoïde, le shetting, le macronucléole et l'anaplasie) ont fait l'objet d'une analyse multivariée par régression logistique dichotomique qui a utilisé la procédure de pas à pas descendant.

Le Khi2 de Mantel Haenszel a été utilisé pour ajuster les variables redondantes liées à la variable dépendante (anaplasie).

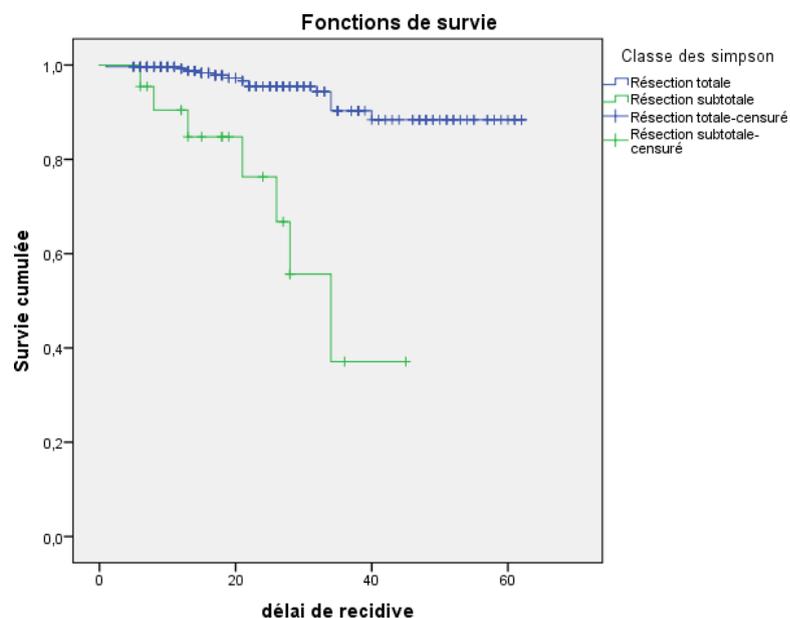
Le test de l'indice de Breslow a été utilisé pour mettre une interaction entre les différentes variables.

Au total, 13 variables binaires ont été introduites dans le modèle (l'âge, la localisation cérébrale, l'œdème, l'envahissement vasculaire, le type de la résection, l'invasion cérébrale, l'index mitotique, la cellularité, la nécrose, l'aspect lymphocytoïde, le shetting, le macronucléole).

Le modèle final, a retenu deux variables qui sont la **qualité de la résection chirurgicale** (totale subtotale) et **l'invasion cérébrale**.

4-1-7-3-2 Survie sans récurrence en fonction du type de résection

Dans notre série, les récurrences ont représenté 21 cas (6,7%) dont **14 cas** (66,6%) ont fait suite à une résection totale, **07 cas** (33,3%) ont été survenus après une résection subtotale.

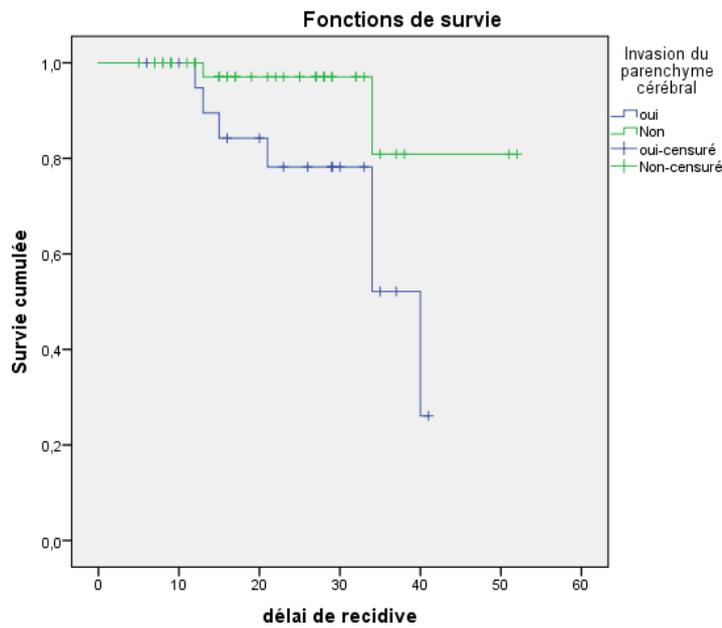


Log Rank (Mantel-Cox) = 0.000

Figure 95: Survie sans récurrence en fonction du type de résection

La SSR a été significativement associée au type de résection chirurgicale ($p=0,000$). La moyenne de la SSR a été de **58.1**, IC [56,2-60,1].

4-1-7-3-3 Survie sans récurrence en fonction de l'invasion cérébrale

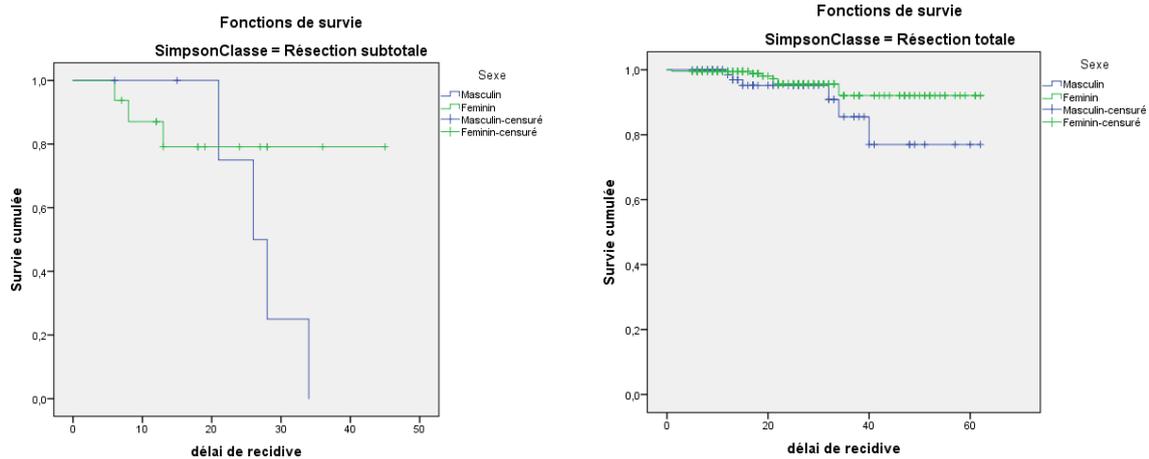


Log Rank (Mantel-Cox) = 0.02

Figure 96: Survie sans récurrence en fonction de l'invasion cérébrale

La SSR a été significativement associée à l'invasion cérébrale (**p=0,02**). La moyenne de la SSR a été de **34,3** IC [28,55-38,1] pour les tumeurs invasives. La SSR à 40 mois a été de **26%** pour les tumeurs invasives versus **80%** pour les tumeurs non invasives.

4-1-7-3-4 Survie sans récurrence en fonction du sexe ajusté au type de résection



Log Rank (Mantel-Cox) = 0.162

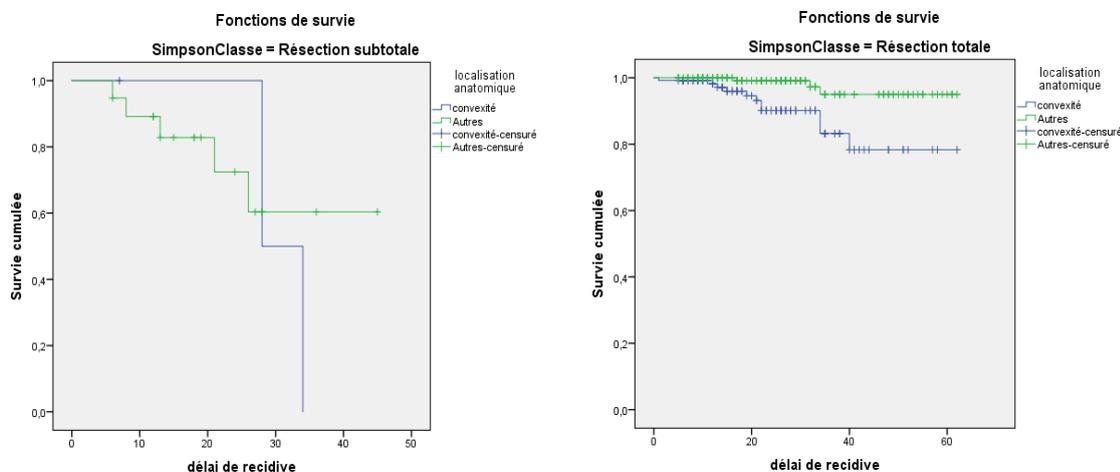
Figure 97: Survie sans récurrence en fonction du sexe ajusté au type de résection

Il n'y avait pas de différence significative entre la SSR en fonction du sexe ajusté au type de la résection.

4-1-7-3-5 Survie sans récurrence en fonction de la localisation tumorale ajustée au type de

résection

De façon similaire à l'OMS et pour calculer le risque de récurrence en fonction de la localisation, nous avons inclus dans le groupe tumeurs de la convexité les méningiomes parasagittaux et de la faux.

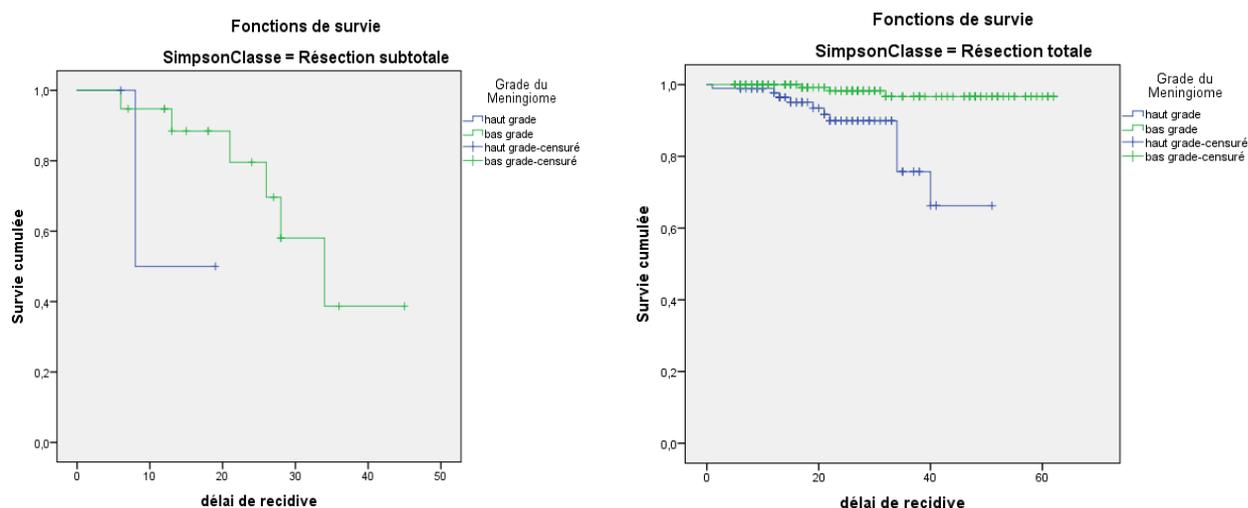


Log Rank (Mantel-Cox) = .002

Figure 98: Survie sans récurrence en fonction de la localisation tumorale ajustée au type de résection

La SSR est significativement associée à la localisation convexité ajustée au score de Simpson ($P=0,02$), la moyenne de la SSR a été de **54,4** IC [49,7-59,1] pour les résections totales situées au niveau de la convexité versus **60** IC [58,1-61,7] pour la résection totale située en dehors de la convexité.

4-1-7-3-6 Survie sans récurrence en fonction du grade ajusté au type de résection



Log Rank (Mantel-Cox) = .0.000

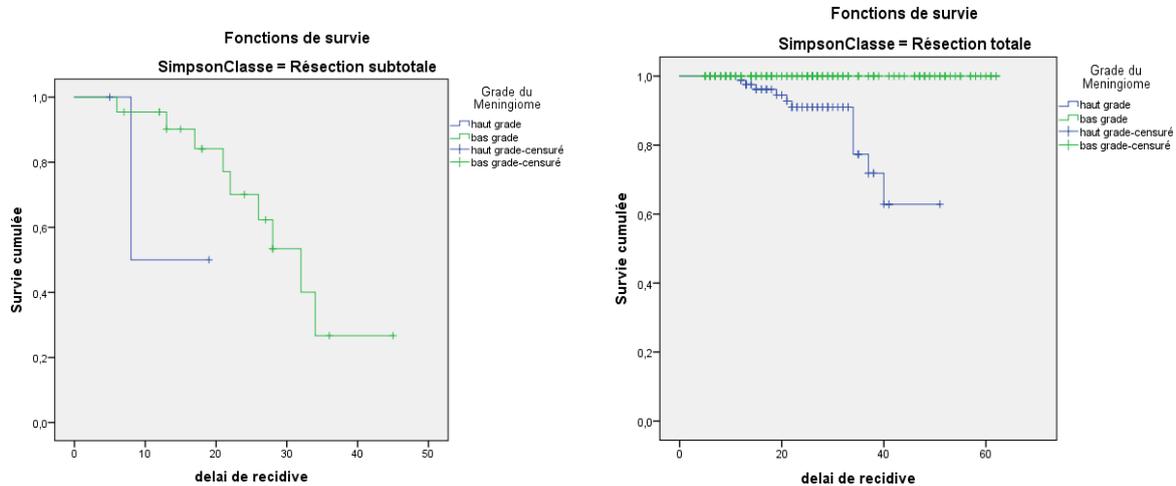
Figure 99: Survie sans récurrence en fonction du grade ajusté au type de résection

La SSR a été significativement associée au grade ajusté au score de Simpson ($P= 0,000$), elle a été plus faible pour les tumeurs de bas grade dont la résection a été subtotale.

La survie à 40 mois a été de **65,5%** pour les tumeurs de haut grade avec résections totale

versus **31%** pour les tumeurs de bas grade avec résection subtotale.

4-1-7-3-7 Survie sans récurrence en fonction des mitoses ajustées au type de résection

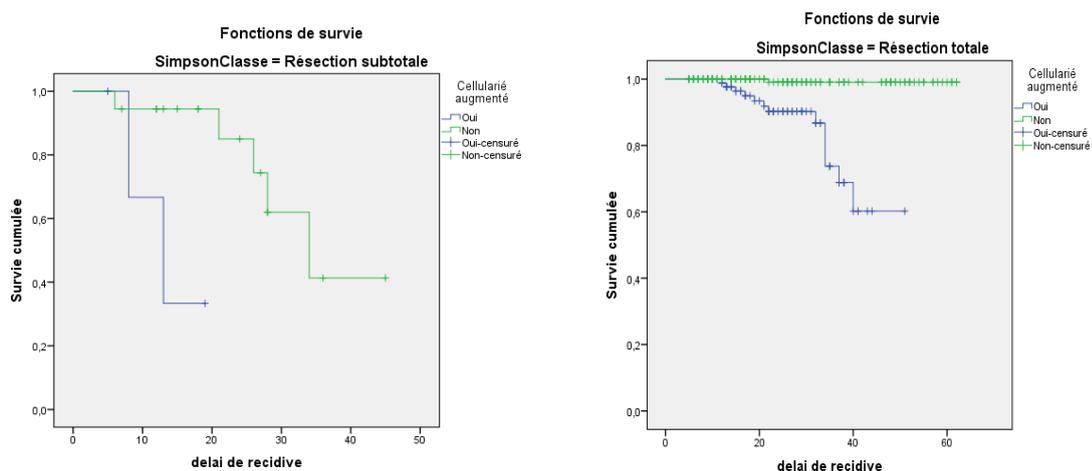


Log Rank (Mantel-Cox) = 0.000

Figure 100: Survie sans récurrence en fonction des mitoses ajustées au type de résection

La SSR a été significativement associée aux mitoses ajustées au score de Simpson (**P=0,000**). Elle a été plus faible pour les résections subtotaux avec mitoses < 04 mitoses/ 10 champsX40.

4-1-7-3-8 Survie sans récurrence en fonction de la cellularité ajustée au type de résection



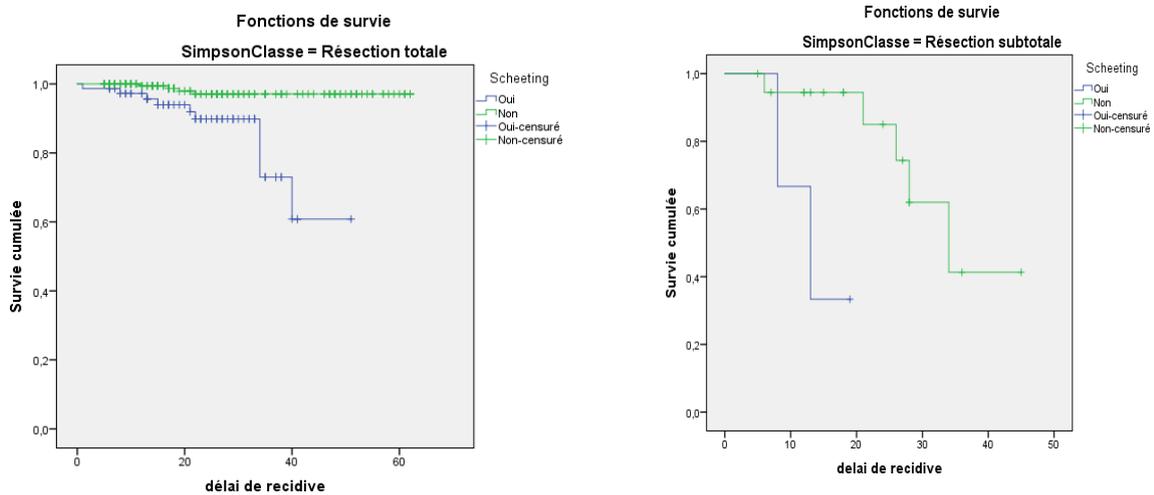
Log Rank (Mantel-Cox) = 0,000

Figure 101: Survie sans récurrence en fonction de la cellularité ajustée au type de résection

La SSR a été significativement associée à la cellularité ajustée au score de Simpson, elle a été plus faible pour les résections subtotaux avec cellularité (**P=0,000**).

La moyenne de la SSR a été **43,34** IC [39,5-47,1] pour la résection totale avec cellularité versus **61,6** IC [60,8-62,35] pour la résection subtotale avec cellularité.

4-1-7-3-9 Survie sans récurrence en fonction de la perte de l'architecture (sheeting) ajustée au type de résection

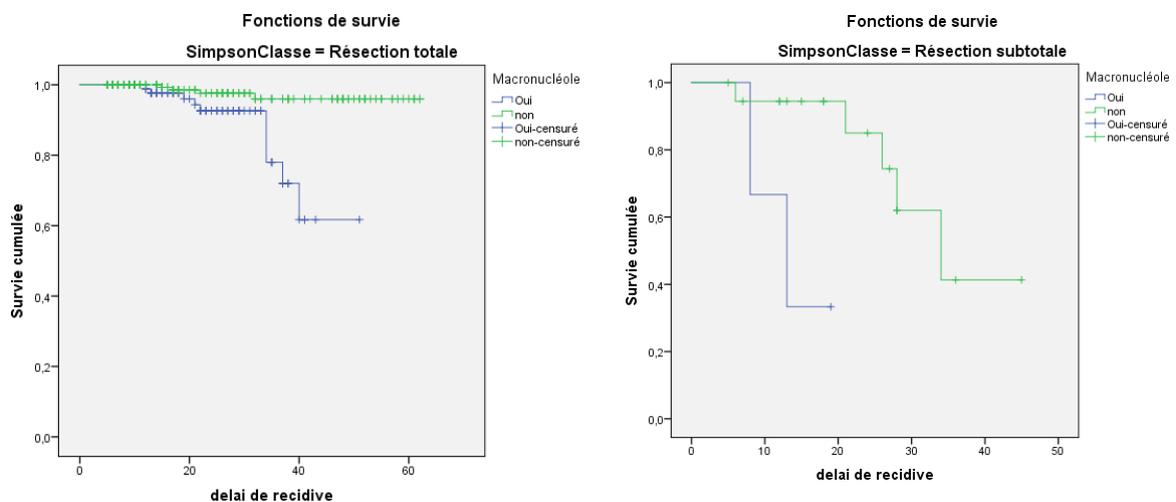


Log Rank (Mantel-Cox) = 0.000

Figure 102: Survie sans récurrence en fonction de la perte de l'architecture ajustée au type de résection

La SSR a été significativement associée à la perte de l'architecture ajustée au score de Simpson (**P= 0.000**), la moyenne de SSR a été de **16,8** IC [11,8-20,1] pour les résections subtotaux avec perte de l'architecture versus **43** IC [37,7-47,4] pour les résections totales.

4-1-7-3-10 Survie sans récurrence en fonction de la présence d'un macronucléole ajusté au type de résection



Log Rank (Mantel-Cox) = 0.000

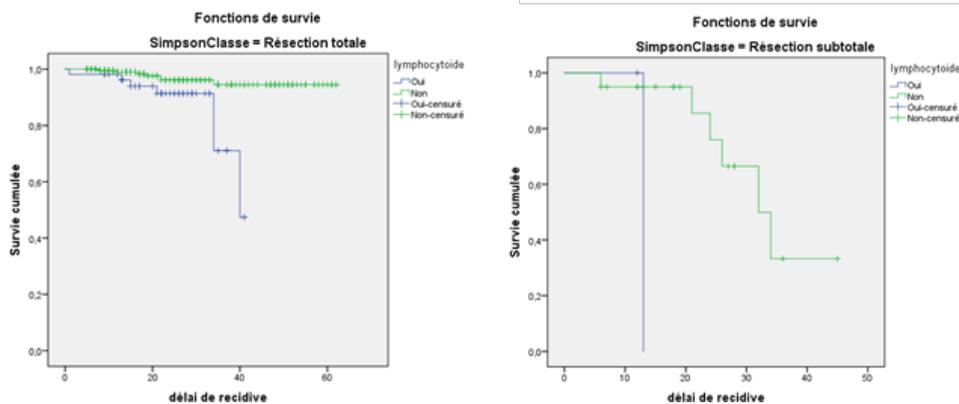
Figure 103: Survie sans récurrence en fonction de la présence d'un

macronucléole ajusté au type de résection.

La SSR a été significativement associée à la présence d'un macronucléole ajusté au score de Simpson (**P=0,00**), elle a été plus faible pour les résections totales avec macronucléole.

La moyenne de la SSR a été de **43,8** IC [40- 74,7] pour la résection totale avec macronucléole versus **61** IC [59,7- 62,1] pour les résections subtotaux sans macronucléole. La SSR moyenne est de **32,9** IC [26,5-39,3] pour la résection subtotale sans macronucléole.

4-1-7-3-11 Survie sans récurrence en fonction de la présence d'un aspect lymphocytoïde ajusté au type de résection



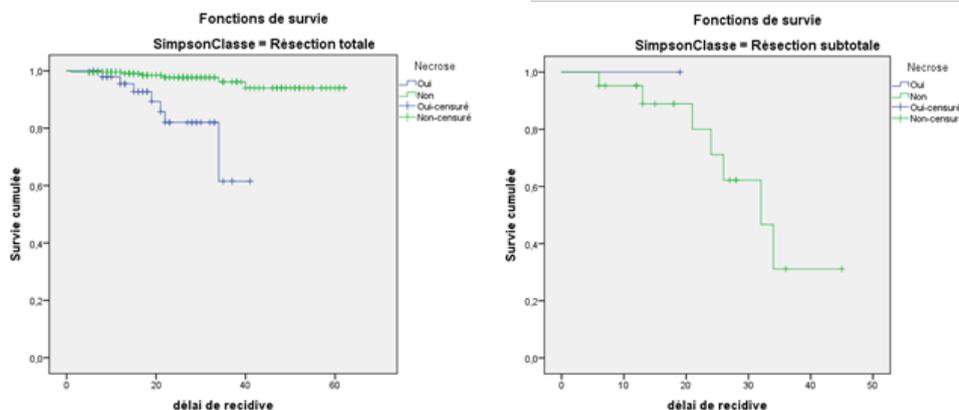
Log Rank (Mantel-Cox) = 0.000

Figure 104: Survie sans récurrence en fonction de la présence de l'aspect lymphocytoïde ajusté au type de résection

La SSR a été significativement associée à l'aspect lymphocytoïde ajusté au score de Simpson (**P=0,00**), elle a été plus faible pour les résections totales avec aspect lymphocytoïde.

La moyenne de la SSR a été de versus **37** IC [34,2- 39,7] pour les résections totales avec aspect lymphocytoïde versus **60** IC [58,2- 61,4] pour les résections totales sans aspect lymphocytoïde. La moyenne de SSR a été de **33** IC [26,6-39,3] pour les résections subtotaux sans aspect lymphocytoïde.

4-1-7-3-12 Survie sans récurrence en fonction de la présence de nécrose ajustée au type de résection

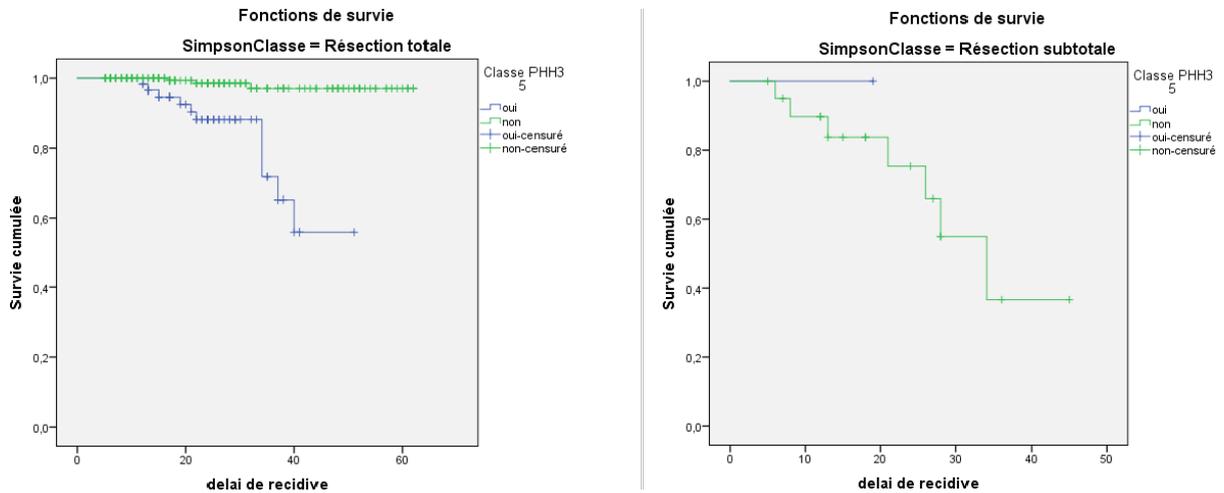


Log Rank (Mantel-Cox) = 0.000

Figure 105: Survie sans récurrence en fonction de la nécrose ajustée au type de résection

La SSR a été significativement associée à la nécrose ajustée au score de Simpson (P=0,000).

4-1-7-3-13 Survie sans récurrence en fonction de l'index mitotique /PHH3 ajusté au type de résection



Log Rank (Mantel-Cox) = 0.000

Figure 106 : Survie sans récurrence en fonction de l'index mitotique par / PHH3 et ajusté au type de résection

La SSR a été significativement associée à l'index mitotique/ PHH3 au seuil fixé à 05 mitoses /10 champs X40 et ajusté au score de Simpson (P=0,000). La survie à 40 mois a été de **59,5%** pour les résections totales avec index \geq 05 mitoses/ 10 champs X40 versus **98 %** pour les résections totales avec index $<$ 05 mitoses/10 champsx40. La SSR à 40 mois pour les résections subtotaux avec index $<$ 05 mitoses/10 champsx40 est de **31%**.

4-1-7-3-14 Survie sans récurrence en fonction du taux du KI67 ajusté au type de résection

Log Rank (Mantel-Cox) = 0.000

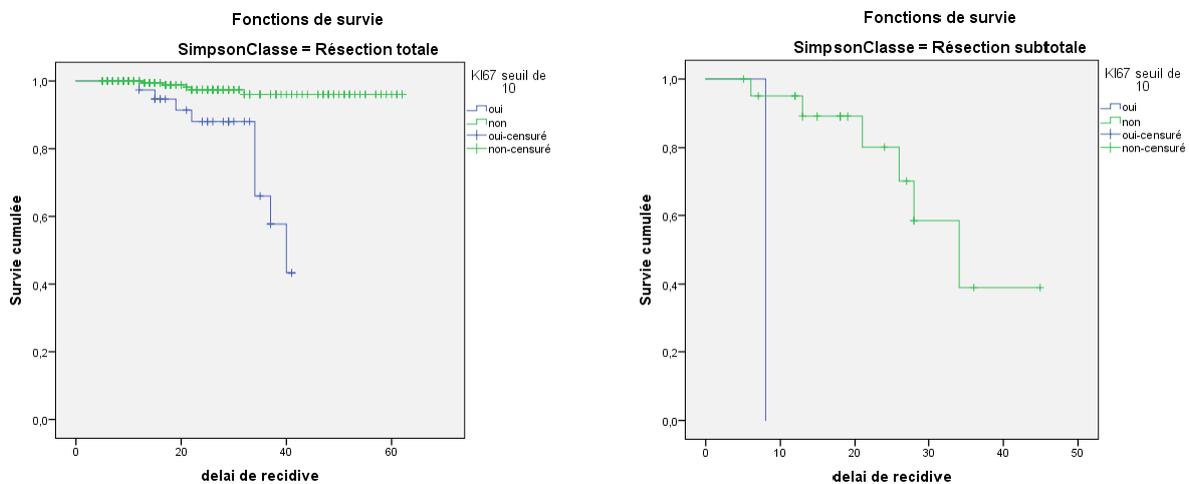
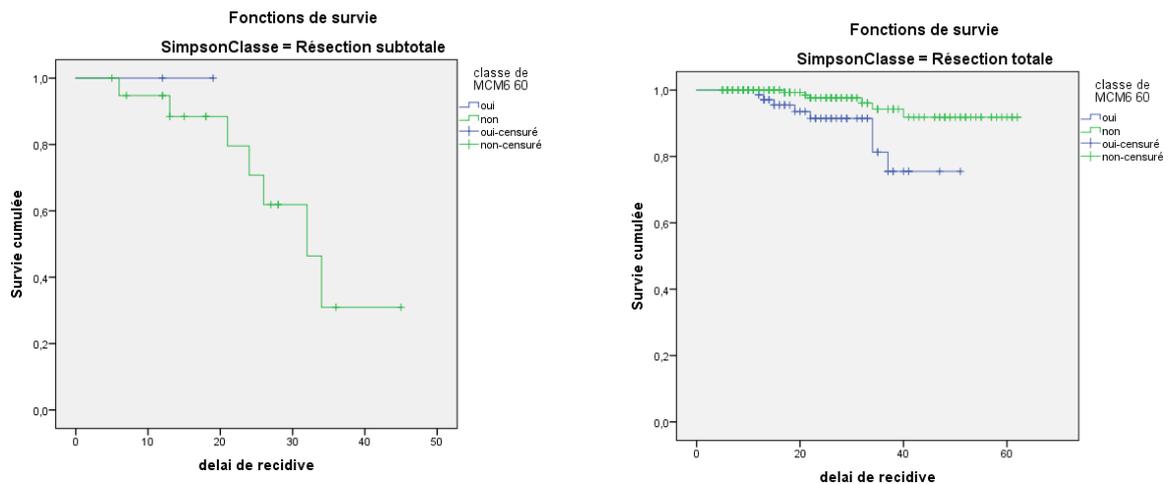


Figure 107: Survie sans récurrence en fonction du KI 67 ajusté au type de résection

La SSR a été significativement associée au taux du KI67 au seuil fixé à 10 % et ajusté au score de Simpson (**P=0,00**), elle a été plus faible pour les résections totales dont le KI67 ≥ à 10%.

La moyenne de la SSR a été de **34,8** IC [31,5- 38,2] pour les résections totales avec KI67 ≥ à 10% versus **60,8** IC [59,8- 62] pour les résections totales dont le KI67 < 10%. La moyenne de la SSR est de **31,8** IC [25,4- 38,2] pour les résections subtotaux dont le KI67 < 10%.

4-1-7-3-15 Survie sans récurrence en fonction du taux de MCM6 ajusté au type de résection



Log Rank (Mantel-Cox) = 0.013

Figure 108: Survie sans récurrence en fonction du taux de MCM6 ajusté au type de résection

La SSR a été significativement associée au taux de MCM6 fixé au seuil de 60% et ajusté au score de Simpson. La SSR à 40 mois a été de **79,5%** pour les résections totales dont MCM6 ≥ 60% versus **93%** pour les résections totales dont MCM6 est < 60%. Elle a été de **31,1 %** pour les résections subtotaux dont MCM6 est < 60 %.

V. Discussion

4-1 Résultats globaux

A travers cette série, nous allons essayer de discuter nos résultats, et de les comparer avec les données épidémiologiques, anatomopathologiques, cliniques, radiologiques et évolutives d'autres séries.

Notre série de 315 cas de méningiomes consécutifs a été colligée de différents centres (Sidi Ghiles, Blida, Bejaia, Zmirli) sur une période de 04 années. La date de participation à l'étude des différents centres est variable, elle s'est faite dans l'ordre suivant (Sidi Ghiles 2013, Blida 2014, Bejaia 2016, Zmirli 2016) ce qui explique la différence du nombre de cas recrutés par hôpital.

Nous avons assisté à une augmentation progressive de notre recrutement durant ce travail, il a doublé entre 2016 et 2017.

Selon les données de la littérature, les méningiomes sont les tumeurs cérébrales les plus fréquemment rapportées avec une incidence (ajustée à l'âge et au sexe) qui varie de 1,28/100000 à 7.80/100000, ce qui les place en première position devant les gliomes. Cette incidence varie en fonction de plusieurs paramètres : l'âge, le sexe, la source d'informations (registres ou séries chirurgicales), l'origine ethnique ainsi que le niveau socio-économique (accès aux soins) (1,3).

Les méningiomes sont placés en première position dans les plus importants registres épidémiologiques (CBTRUS, le registre scandinave, australien, du Royaume-Uni et le français Gironde) car ces derniers recensent l'ensemble des cas de méningiomes diagnostiqués radiologiquement et prouvés histologiquement avec un dépistage radiologique à un âge très avancé cependant dans les différentes séries chirurgicales publiées les méningiomes sont devancés par les gliomes(1,3).

La fréquence rapportée par CBTRUS est de 36,8% de l'ensemble des tumeurs du système nerveux central, les méningiomes histologiquement documentés représentent 79,0% des cas(1).

En Algérie, les données sont fragmentaires, à Alger, l'incidence des méningiomes (2005, 2006, 2007) est de 0,80 / 100.000 personnes par années (0,97 f et 0,62 h) et **1,2** chez les hommes (2015) (registre de l'INSP, Alger).

Une revue de la littérature réalisée par F de Monte et al objective une fréquence plus élevée des méningiomes dans les populations africaines par rapport aux populations caucasiennes avec des taux respectifs de 31,3% et 24% (193).

Une étude marocaine réalisée en 2017 par Boudad montre un taux de 22.65% par rapport à l'ensemble des tumeurs intracrâniennes [245].

Dans notre série, nous avons recensé 315 méningiomes primitivement diagnostiqués et histologiquement prouvés sur un ensemble de 1795 cas répertoriés durant 04 ans soit un taux de 17,54%.

Auteurs	fréquence	Série
Cushing (1939), USA (194)	13,4%	313
Lahlou. K(2011), Maroc (193)	25%	105
Notre série	17,54	315

Le diagnostic des méningiomes est posé habituellement entre 20 et 60 ans avec un pic d'incidence à la 5ème décennie(1,3).

Dans la série de Perry (USA, 1997, 581 cas), l'âge moyen du diagnostic était de 57 ans avec des extrêmes de 05 à 93 ans(112). Dans la série de Lahlou (2011, Maroc 105 cas), l'âge moyen était de 45,12 ans ($\pm 13,8$ ans) avec des extrêmes allant 12 à 78 ans(193).

Dans notre série, l'âge moyen du diagnostic est de **51.04 \pm 12.8**, les extrêmes sont de 18 à 79 ans. Il est de **50,72 ans** chez la femme et 51, 92 chez l'homme

La tranche d'âge la plus touchée dans notre série est entre **40-59 ans**.

La concordance de l'âge par rapport au sexe, montre une prédominance de l'atteinte féminine entre **40-49 ans** avec un sex- ratio= **0,38 soit 2,6** femme /1 homme (2 F/1 H dans la série de Perry) (112).

Les méningiomes sont rares chez l'enfant et l'adolescent (2% des tumeurs intracrâniennes) (1,3), notre recrutement est surtout fait d'adultes le plus jeune âge de la série est de 18 ans.

La prédominance féminine dans la population adulte est nette et classique. Cette prévalence chez les femmes s'expliquerait en partie par la présence de récepteurs à la progestérone au sein de ces tumeurs qui expriment d'autres types de récepteurs hormonaux (récepteurs aux œstrogènes, aux androgènes, aux glucocorticoïdes). Toutefois, cette hypothèse de stimulation hormonale chez les femmes semble complexe car les méningiomes survenant chez les hommes et les enfants expriment aussi des récepteurs à la progestérone(3,47,195).

Les auteurs rapportent généralement une prédominance féminine des méningiomes chez les patients adultes, les données de notre étude concordent avec celles de la littérature puisque **72,0%** de nos patients sont des femmes.et avec un **sex-ratio = 0.38**

Auteurs	Sexe féminin
Lahlou (193)	68,6 %
Reinert (196)	79,1%
Perry (1997) (112)	66%
Notre série	72,0%

Les facteurs de risque des méningiomes sont multiples, de types intrinsèques ou extrinsèques. L'exposition aux radiations ionisantes a été associée à une incidence importante et un risque élevé de développement de méningiomes (40).

Nous signalons 01 cas de méningiome probablement post radique apparu 12 ans après une radiothérapie encéphalique pour un gliome.

Dans ce travail, nous avons recherché la notion de pathologie tumorale associée notamment un cancer du sein, la notion de neurofibromatose et la notion de prise hormonale et son type.

Aucun patient de la série n'a présenté une des pathologies tumorales citée. **L'appréciation du délai diagnostique** est souvent approximative, en raison de la difficulté rencontrée à fixer avec précision le début des manifestations pathologiques.

Auteurs	Durée des symptômes
Lahlou (Maroc)(193)	11 mois
Notre série	12 mois

Badiane et al sur leur série de 79 cas note une durée moyenne d'évolution de 15 mois. Pour Lahlou la durée d'évolution de 11mois (193).

Dans notre série, le délai d'apparition des symptômes est variable, leur type et leur intensité dépendent essentiellement de la localisation tumorale, celui-ci présente une médiane de **12,0± 33,4mois** avec des extrêmes de **1et 170 mois**. 25% des patients avaient une durée d'évolution supérieure à 36 mois pouvant expliquer le **retard diagnostique** et la **taille importante**.

Les méningiomes intracrâniens sont des tumeurs bénignes évoluant progressivement. Leur expression clinique est variable selon la topographie de la base d'implantation et leur taille. Les signes cliniques sont nombreux et ne peuvent faire l'objet d'une étude exhaustive.

L'analyse de nos cas confrontée à ceux des autres travaux permet de proposer quelques approches et montre les résultats suivants :

L'hypertension intracrânienne : Représente le maître symptôme avec une fréquence de 37,7%, cependant devant son manque de spécificité clinique, elle représente rarement un motif de consultation.

Les troubles visuels, occupent la **2ème place** dans les signes de début avec une fréquence de 34,0 % des cas dans notre étude (Lahlou 24,6%)(193).

La fréquence élevée des troubles visuels dans notre série s'explique par la fréquence élevée des méningiomes sphéno-orbitaires.

Les céphalées sont l'un des maîtres symptômes. Elles représentent **20,0 %** des cas (84,8% des cas chez Lahlou). Elles concernent essentiellement les méningiomes de la convexité (27 cas) et fosse antérieure (19 cas).

Ces céphalées sont probablement autant dues à l'innervation même de la dure-mère qu'à l'hypertension intracrânienne. Ceci expliquerait le fait qu'elles soient parfois aussi présentes dans les cas de petits méningiomes ne générant aucune hypertension intracrânienne.

Les convulsions inaugurales rendant compte du caractère extra parenchymateux et cortical de cette lésion.

Les convulsions étaient révélatrices dans 17,6% des cas chez Lahlou. Notre étude montre un résultat global de **21,0%** des cas.

Ces convulsions ont été surtout décrites chez les patients porteurs de méningiomes de la convexité pariétale (33 cas), de la fosse antérieure (15 cas), de la faux (07 cas) et para sagittaux (06 cas).

Le déficit moteur : était retrouvé dans 37,1% dans l'étude de Lahlou et dans

30,8% dans notre série. Il est essentiellement l'apanage des lésions médullaires.

L'IRM apparaît à l'heure actuelle comme la technique de référence dans l'exploration des méningiomes notamment ceux de la base du crâne, elle permet, par la finesse d'analyse des structures nerveuses et vasculaires, de définir avec précision les caractéristiques morphologiques et topographiques de la tumeur ainsi que ses rapports avec les structures encéphaliques. Elle permet également une meilleure appréciation de l'œdème

péri lésionnel. C'est l'examen le plus approprié permettant une visualisation multiplanaire (coupes sagittales, axiales, frontales et obliques) et donc la définition des indications thérapeutiques.

Les nouvelles techniques d'imagerie (IRM de diffusion, de perfusion et spectroscopie) permettent quand elles réalisées par un neuroradiologue expérimenté d'approcher le diagnostic histologique.

Les méningiomes se produisent le long de l'axe cranio-spinal avec une prédilection pour la convexité, les régions parasagittales et la faux.

Les études récentes de biologie moléculaire ont mis en exergue l'impact de la localisation sur le paysage génétique et épigénétiques des méningiomes. De façon similaire avec les autres tumeurs du système nerveux central tel que les gliomes, les épendymomes et les tumeurs embryonnaires, Les altérations génétiques sont non seulement spécifiques des sous type histologiques, elles sont également corrélées à la topographie anatomique.

Ainsi actuellement, à la lumière de ces nouvelles données, le cerveau est sub-devisé grossièrement en **plusieurs compartiments moléculaires** :

- **Convexité, faux et région parasagittal et cervelet** : Porteurs d'une mutation de type NF2 et d'une perte d'hétérozygotie du chromosome 22. Ces mutations sont reconnues pour être instables génétiquement avec risque de progression. Les méningiomes de la faux sont NF2/SMARCB1 (mutation notée dans les tumeurs tératoïdes atypiques)(128).
- **Base du crâne, partie antérieure et moyenne** : Porteurs de mutations non NF2 (NF2 Wild type) découvertes par le séquençage de nouvelles générations qui sont (AKT1, TRAF7, KLF4, SMO, PI3K ET POLR2A). Ces mutations sont généralement stables génétiquement et non progressives notamment POLR2A, siégeant préférentiellement au niveau de la tubercule de la selle. La ligne médiane et les méningiomes olfactifs sont plus enrichis en mutations de type SMO(13,136).
- **Base du crane parties latérales et postérieures** : Sont porteurs d'une mutation NF2 donc dotés des mêmes caractéristiques moléculaires et évolutifs que ceux de la convexité (137).
- **Les méningiomes spinaux** portent une double empreinte génétique type NF2/SMARCE1 (128).

Dans notre série, L'IRM a permis de préciser le diagnostic topographique de l'ensemble des tumeurs :

Les méningiomes de la convexité représentent 25% à 30% de l'ensemble de méningiomes et 15% à 19% des méningiomes supratentoriels. Ils représentent **(30,5%)** (96 patients) avec une légère prédominance à gauche, la tranche d'âge **50-60** ans est la plus concernée(6).

La prédominance au niveau de la convexité est notée dans les 02 sexes néanmoins, elle représente **40,6%** des méningiomes des patients de sexe masculin versus **27,3%** de ceux des patients de sexe féminin donc nous notons une prédilection masculine dans les zones instables génétiquement, cela concorde avec les données de la littérature.

Les méningiomes de la région sphénoïdale représentent **18,7%** (59 patients) avec une prédilection féminine (**21,07%** versus **13, 94**) ils sont caractérisés par leur agressivité

clinique(197), ils sont en 2^{ème} positions dans notre série après les ceux de la convexité ceci est lié à un biais de recrutement (29 méningiomes sphénoïdales sur 59 ont été opérés à Sidi Ghiles de mars 2013 à décembre 2015)

La concordance localisation / sexe montre une prédilection féminine pour les localisations de la fosse antérieure notamment olfactives, base du crâne et clinioïde qui sont de zones stables génétiquement donc de bas grade (**16,5% versus 11,6**), ainsi que la région falcine (**7,1% versus 1,1%**).

Concernant les régions parasagittales la prédilection est masculine (**6,9% versus 4,0%**) ce sont des zones enrichies en mutations SMARCB1 responsables d'une agressivité clinique et d'une progression biologique(128).

Les méningiomes médullaires sont moins fréquents que leurs homologues intracrâniens 12% à 25% de tous les méningiomes selon les séries publiées, les 02 tiers des tumeurs médullaires sont des méningiomes (6).

Dans notre série, ils représentent **6,34 %** des cas. La prédominance féminine est frappante à cet endroit atteignant un sex-ratio Femme/Homme 10 :1, à l'heure actuelle cette prédominance reste inexplicée : Origine embryologique ou facteurs prédisposants tels que les hormones sachant qu'il s'agit le plus souvent de femmes âgées au-delà de 60 ans (93).

Dans notre série et en concordance avec la littérature le sexratio Femme/ Homme est de **3 :1** supérieure à celle de zones supratentorielles, la localisation thoracique est prédominante (**60% des cas**) et la tranche d'âge la plus touchée est **60-70 ans**.

Les tumeurs de l'étage antérieur de la base du crâne sont représentées comme suit : **08** tumeurs étiquetées crane base antérieure, **03** tumeurs de la tubercule de la selle, **03** tumeurs de l'ethmoïde.

Les méningiomes intraventriculaires sont rares (0,5 - 3%), ils prennent naissance à partir de la tela choroïde des plexus choroïdes. Elle représente un repli de la pie mère au niveau du toit du 3^{ème} ventricule. Ils occupent les ventricules latéraux notamment à gauche, ils sont souvent volumineux d'exérèse difficile et leur symptomatologie est peu spécifique(69).

Nous rapportant un 01 de méningiome intraventriculaire (**0,003 % des cas**) de siège ventriculaire latéral gauche dont la symptomatologie est réduite aux troubles visuelles.

Le sexe masculin est un facteur clinique de récurrence, ceci est dû au fait que chez l'homme les méningiomes sont situés essentiellement dans des zones instables génétiquement (convexité et parasagittales) ce qui été appuyé par les études récentes de biologie moléculaires notamment après séquençage complet de l'ADN, les résultats de notre série sont en accord avec ces données.

Les méningiomes sont des tumeurs progressives dont la symptomatologie est souvent discrète et non spécifique ce qui permet une tolérance clinique.

Dans notre série, les méningiomes sont de grande taille, 114 tumeurs présentent **une taille > à 05 cm**. Elles sont dominées par ceux de la convexité (48 patients **42,1%** des cas) ce qui concorde avec les données de la littérature et soutenue par les études de biologie moléculaires (tumeurs instables génétiquement et progressives cliniquement)(4,128).

Le caractère vasogénique de l'œdème est largement admis. Le mécanisme de

formation de cet œdème est sujet à discussion mais incrimine essentiellement une perturbation et un recrutement de la vascularisation piale, une agression de la couche arachnoïdienne et une sécrétion accrue du facteur de prolifération vasculaire (VEGF : vascular endothelial growth factor(52,198). L'importance de l'œdème est liée au volume tumorale important, à la localisation au niveau de la convexité et la fosse moyenne, à l'invasion microscopique cérébrale, au grade élevé et à certaines variantes histologiques : sécrétoire à cause de leur activité « sécrétoire excrétoire », microkystique car les remaniements microkystiques sont responsables d'une perturbation de la perméabilité vasculaire locale, angiomateuse lié à une sécrétion accrue de VEGF et la variante riche en lympho-plasmocytes). Les localisations les moins oedématogènes sont la tente du cervelet, la fosse postérieure et médullaire ceci est lié au caractère bruyant de leur symptomatologie clinique donc au diagnostic précoce et au fait que la substance blanche est réduite au niveau de la fosse postérieure par rapport au tissu cérébral supratentorial(52,198).

L'œdème péri lésionnel est objectivé par une hypodensité péri-tumorale plus ou moins importante, il est mieux visualisé en séquence flair. Il a été objectivé dans 71,3 des cas pour Lahlou (193), dans notre série il représente **73,7%** des cas.

En concordance avec la littérature, la localisation la plus oedématogène est la convexité (**89 patients soit 28,80%**). Les variantes de bas grade qui sont accompagnées par un œdème conséquent sont les variantes angiomateuses, sécrétoires, microkystique et riche en lympho-plasmocytes (**100% des cas**).

Les variantes histologiques les moins oedématogènes sont les variantes méningothéliomateuses situées essentiellement au niveau de la fosse antérieure et les variantes psammomateuses qui se localisent de façon prédominante au niveau médullaire.

Contrairement aux autres tumeurs cérébrales, les méningiomes sont spontanément en iso-signal T1 et T2 avec le parenchyme cérébral mais se rehaussent intensément après injection du produit de contraste ce qui permet la détection des petites lésions dont le diamètre ne dépasse pas 3mm, dans notre série l'injection de gadolinium a entraîné un rehaussement intense de **98%** des tumeurs.

Contrairement aux gliomes, Holodny (1999) a montré que les méningiomes ne présentent pas une relation linéaire directe entre l'intensité de la prise de contraste et l'importance de l'œdème péri-tumoral (199), effectivement dans notre série la prise de contraste est notée dans **98%** des cas tandis que l'œdème accompagne **73,7%** des tumeurs.

L'hyperostose signifie le plus souvent une invasion osseuse, elle est liée à des facteurs variés : Notion de traumatisme antérieure, une irritation par les cellules tumorales sans images d'invasion, la capacité des cellules méningothéliales à sécréter des phosphatases alcalines impliquée dans le remodelage osseux(6,7). Leur fréquence dans les série varie de 25% à 49 % elle concerne essentiellement les méningiomes sphénoïdo-orbitaires et ceux de la base du crâne (58). L'hyperostose rencontrées dans 24 % des cas dans l'étude d'Ephrem(200), elle est notée dans 14,0% des cas dans notre série. Cette fréquence plus basse dans notre série peut s'expliquer par le fait que celle-ci a été recherchée sur les comptes rendu IRM sachant que celle -ci est moins performante que la TDM pour l'analyse des structures osseuses.

Auteurs	pourcentage
Ephrem (Maroc) (200)	24%
Notre série	14,0%

Les calcifications intra tumorales sont présentes dans 25 % pour Ephrem(200) , 7,0 % dans notre série, la variante psammomateuse représente 10% des cas (31 tumeurs).

Auteurs	pourcentage
Ephrem (Maroc) (200)	25%
Notre série	07,0%

Les **méningiomes multiples** sont typiques du syndrome NF2, mais ils sont également observés chez les patients adultes de façon sporadique dans 3% de des séries chirurgicales et jusqu'à 8% des séries autopsiques. Le plus souvent, il s'agit d'un méningiome prédominant avec une ou plusieurs masses satellitaires ils montrent une morphologie transitionnelle ou psammomateuse (6,12).

Malgré leur multicentrité, les études de biologie moléculaire ont montré leur origine monoclonale, ce qui suggère une extension par une propagation intra-durale.

Chez l'enfant, les méningiomes multiples sont pathognomoniques du syndrome NF2(6).

Dans notre série, **10** méningiomes sont multiples soit (**3,2 % des cas**). La tumeur principale siège au niveau de la convexité dans **04 cas**, **04** tumeurs sont de type transitionnel ce qui concordent avec les données de la littérature.

Les progrès réalisés dans les techniques d'imagerie ont permis de détecter le déplacement et l'envahissement vasculaire. Celui-ci est plus en rapport avec la topographie de la tumeur (Parasagittale, sinus caverneux, pétroclivale) qu'avec le grade histologique(6). La détection radiologique de ce type d'anomalie permet de planifier une approche opérationnelle optimale. L'envahissement vasculaire est responsable d'une exérèse incomplète et d'un risque de récurrence.

18 tumeurs (**5,7%**) montrent un envahissement vasculaire. En supra-tentorial, l'envahissement a intéressé essentiellement les tumeurs de la fosse antérieure fréquentes dans notre série (12 cas : 06 sphénoïdaux, 03 olfactifs, 02 clinoides, 01 ptériale), 01 cas siège au niveau de la fosse moyenne. 02cas sont localisés respectivement au niveau de la convexité et la faux. Au niveau de la fosse postérieure, 01 tumeur est localisée au niveau pétroclival, la seconde au niveau de l'arrête pétreuse

01 des 15 méningiomes parasagittaux montrent des signes d'envahissement vasculaire.

Les 02 cas du sinus caverneux ne montrent pas de signes d'envahissement vasculaires.

La concordance envahissement vasculaire et grade illustre la capacité d'envahissement et d'extension des méningiomes tous grades confondus, effectivement **13 méningiomes (72,2%)** sont de grade I, **05 méningiomes (27,8%)** sont de grade II.

L'ostéolyse est rare, elle n'est retrouvée que dans 3% des cas, classiquement les foyers de lyse osseuse sont contigus aux zones d'hyperostose. Les données de la littérature sont controversées, certains auteurs la considèrent comme un signe radiologique de non bénignité pour d'autres elle n'a pas de signification pronostique (79,80).

Dans notre série, l'ostéolyse est localisée essentiellement au niveau de la fosse antérieure et convexité (**05 cas /07 cas**), elle est dans la quasi-totalité des cas isolée (**06 cas/ 07 cas**) et dans plus de la moitié des cas (**04 cas/07 cas**) elle accompagne des méningiomes de bas

grade. Vu la discordance avec les données de la littérature, une relecture des clichés par un neuroradiologue expérimenté est nécessaire.

En IRM de perfusion, on observe de façon caractéristique une hyper-vascularisation avec un retour retardé de la ligne de base dû à une perméabilité capillaire augmentée (82). Dans notre série les 04 IRM de perfusion réalisées montrent une augmentation du rCBV ce qui concorde avec les données de la littérature. La concordance avec le grade montre : 03 méningiomes de grade I, 01 méningiome de grade II.

Nous rapportons un cas de méningiome kystique, il s'agit d'un méningiome de grade I de la convexité.

L'IRM de diffusion est une technique d'imagerie récente qui étudie le déplacement des molécules d'eau dans les tissus, elle permet une bonne approche du type cellulaire, du grade et de la réponse aux traitements(85). Dans notre série l'IRM de diffusion a été réalisée chez 08 patients, 02 patients montrent une baisse de l'ADC (coefficient apparent de diffusion) qui est normalement suggestive de progression : il s'agit de 02 méningiomes de la convexité dont 01 de grade I, 01 de grade II.

La spectroscopie par résonance magnétique montre typiquement une augmentation de la résonance de la choline et une résonance spécifique d'alanine (77). Malgré son impact diagnostique l'IRM spectroscopique reste sous pratiquée, elle n'a été réalisée que chez 03 patients. Elle montre sur l'ensemble un pic de choline et une chute de NAA sans pic de lipides caractéristique des méningiomes de haut grade.

L'angiographie cérébrale n'est qu'occasionnellement utilisée à travers la littérature en matière de méningiome. Elle permet l'étude préopératoire de la vascularisation provenant principalement des artères durales vascularisant le centre de la tumeur et des artères pie-mériennes suppléant la périphérie tumorale (81). Dans notre série l'angiographie cérébrale n'a été réalisée que chez 02 patients.

Bien que l'imagerie ait bénéficié d'importants progrès techniques, l'utilisation de ces moyens doit être rationnel. L'IRM est à l'heure actuelle l'imagerie de référence. La TDM est surtout indiquée dans les méningiomes de la base

L'exérèse chirurgicale radicale représente le gold standard de la prise en charge thérapeutique, c'est un puissant indicateur pronostique (6). Les autres facteurs cliniques prédictifs de récurrence tels que la taille tumorale, la localisation anatomique, l'extension aux parties molles et l'extension aux sinus veineux sont liés à cette variable. Les études publiées ainsi que la nôtre comme nous allons le voir plus loin ont montré que le grading histologique n'a son importance dans la prédiction du pronostic que si l'exérèse est totale. Cependant et en fonction de la localisation, l'exérèse chirurgicale totale ne peut pas se faire pour tous les méningiomes sans risque de morbidité(16).

Dans notre série, l'exérèse est totale (Simpson 1, 2, 3) dans **93%** (294 cas), subtotale dans **7%** (21 cas). Cette dernière est plus en rapport avec la localisation qu'avec le grade puisque parmi les 21 cas dont l'exérèse a été subtotale **50%** (11 cas) siègent au niveau de la fosse antérieure ou la fréquence des méningiomes extensifs en plaques, contiguës au sinus caverneux est plus importante et **31 %** (07 cas) siègent au niveau la fosse postérieure à proximité du sinus droit. **86%** (19 cas) des tumeurs dont la résection est subtotale sont de basgrade.

L'exérèse des méningiomes a été considérablement facilitée au cours des 20 dernières années, elle se fait essentiellement par debulking avec coagulation de la dure mère(17).

Ce qui explique dans notre série la fréquence élevée des résections fragmentées **81,6%** (257 cas) contre **14,3%**(45 cas) de résections nodulaires et la rareté des résections dure-mériennes **9,5%** (30 cas).

Les résections nodulaires intéressent essentiellement la convexité (**17 cas soit 38,6%**) et la moelle épinière (**8 cas soit 18,2% des cas**), donc il s'agit de tumeur avec une bonne exposition et accessibilité chirurgicale et un faible risque de l'envahissement des structures vasculo-nerveuses.

A côté des méningiomes en masse, on isole des méningiomes dont la participation osseuse est prédominante. Il s'agit des méningiomes dits « en plaque », particuliers par leur localisation préférentielle aux ailes du sphénoïde et leur prédominance presque exclusive chez la femme (6,58). Dans notre série Les résections osseuses isolées représentent (**3,8% soit 12 cas**) dont **09 cas** sont sphénoïdaux et **02 cas** siègent au niveau de la convexité ce qui est concordant avec les données de la littérature.

Les méningiomes sont formés à partir de cellules dérivées de la crête neurale au niveau encéphalique, et du mésoderme para-axial au niveau médullaire. Ils proviennent des cellules arachnoïdiennes et plus particulièrement des cellules des villosités arachnoïdiennes de type CAP qui s'invaginent en « doigt de gant » dans les veines et les sinus durs(7,12).

Les cellules arachnoïdiennes affichent un large éventail de propriétés épithéliales et mésenchymateuses ce qui explique leur grande diversité morphologique comme en témoignent les 22 sous-types décrits par Cushing et Eisenhardt (1938) et les 16 variantes et trois catégories de grade différents reconnues dans la version actuelle de l'OMS (10,194).

Avec le développement des moyens de biologie moléculaire notamment de l'introduction des technologies de séquençage, d'importants progrès ont été réalisés dans la compréhension des voies moléculaires impliquées dans genèse des méningiomes permettant ainsi une stratification moléculaire ayant un impact pronostique (4,5,128). La connaissance de ces mutations est importante car on assistera probablement dans les prochaines révisions OMS au diagnostic intégré des méningiomes.

Le plus intéressant encore est que ces mutations génétiques et épigénétiques sont caractéristiques de la variante et spécifique de la localisation [156]. Effectivement, nous constatons une topographie morphologique qui suit la subdivision moléculaire ainsi en absence de technique de biologie moléculaire, le pathologiste peut émettre des prévisions sur le potentiel évolutif en combinant l'aspect morphologique de la lésion et sa topographie, ce qui permet de rationaliser la prise en charge thérapeutique en attendant l'installation d'unités de biologie moléculaire. Cependant cela exige du neuropathologiste une connaissance parfaite de ces différentes variantes notamment méningothéliomateuses, fibroblastiques et transitionnelles qui présentent souvent des aspects morphologiques chevauchants :

- Les zones porteuses d'une mutation NF2 sont essentiellement **fibroblastiques**, **transitionnelles** et **psammomateuses**, localisées essentiellement aux convexités cérébrales et cérébelleuses (4,128). Cette mutation est également impliquée dans les méningiomes à cellules claires supra- tentoriaux. La variante méningothéliomateuse est rare en hémisphérique.
- Les zones porteuses d'une mutation non NF2 appelé aussi méningiomes « Wild type » dont les méningiomes sont de morphologie variables mais essentiellement méningothéliomateuse et localisées au niveau de la partie médiane et antérieure de la

base du crâne. Le rôle pronostique des mutations non NF2 est probable mais non encore validé (Yuzawa et al 2016, Boetto et al 2017, Yesiloz et al 2017) (96,138,201).

Les correspondances morphologiques sont comme suit :

- Méningiomes méningothéliomateux : TRAF7, AKT1, POLRA2, PI3K(13).
- Méningiomes sécrétoires : KLF4, TRAF7, sachant que KLF4 est [184] exclusive des méningiomes sécrétoires.

Les autres mutations qui sont de pronostic variable :

- Méningiome angiomateux : Essentiellement une polysomie du 5(146).
- Méningiome chordoïde : Translocation déséquilibré entre les chromosomes 1 et 3(128).

La classification actuelle des méningiomes dénombre de multiples sous types histologiques dont certains sont de diagnostic délicat et posent des problèmes de diagnostic différentiel avec des tumeurs cérébrales et extra cérébrales de pronostic variable ; le recours à l'immunohistochimie est d'un grand apport dans ces situations.

Sur le plan histologique, l'aspect morphologique des méningiomes remarquablement hétérogène est dominé par les variantes méningothéliale, transitionnelle et fibroblastique(10).

Dans notre série, les résultats concernant les types histologiques sont comme suit :

Type histologique	Lahlou 105cas 2011	Samadi 238cas 2008	Notre série 315cas
Méningothéliale	44,8%	65,1%	33,2%
Transitionnel	31,4%	17,2%	13,1%
Fibroblastique	5,7%	9,2 %	6,1%
Psammomateux	1,9%	0,8%	9,9%
Angiomateux	1,0%	1,3 %	2,2%
Microkystique	1,0%	0,4 %	0,2%
Métaplasique	-	1,3%	1,0%
Riche en lympho-plasmocytes	0,9%	1,3%	0,3%
Sécrétoire	0	0	1,6
Chordoïde	0	1,3%	1,3%
Cellules claires	0	0,8%	1,0%
Atypique	4,8%	8%	27,2%
Anaplasique	4,8	5,9%	1,9%

104 cas de variante méningothéliale qui représente la variante la plus commune des méningiomes de grade I. Elle prédomine au niveau de la fosse antérieure notamment la partie antérieure de la base du crâne, elle est plus rare au niveau de la convexité et au niveau médullaire. C'est une variante qui est connu aussi sous le nom de variante syncytiale car elle présente une disposition lobulaire caractéristique avec parfois un faux

aspect de cellularité élevée lié au processus des cellules tumorales qui sont étroits et imbriqués. Les cellules tumorales sont d'aspect épithéloïde, leurs noyaux offrent à décrire des espaces nucléaires clairs et des pseudo-inclusions. Les Whorls et les psammomes sont rares comparativement aux autres variantes. Les lobules peuvent être larges et peuvent prêter confusion avec une perte de l'architecture (10,12).

Dans notre série, les méningiomes méningothéliomateux représentent 33,2% (105 cas, 77 F / 28 H) avec un sex-ratio F/H de 2,75. La concordance avec le sexe montre le caractère commun de cette variante chez les 02 sexes : 34,2% chez la femme versus 33,3% chez l'homme. Elle prédomine dans la tranche d'âge 40-50 ans.

La fréquence élevée de cette variante s'explique par la fréquence importante des méningiomes sphénoïdaux (41 cas) et de la fosse antérieure (27 cas) dans notre série.

Les variantes transitionnelles et fibroblastiques sont les plus fréquentes après les méningothéliomateuses.

La variante transitionnelle est la plus facilement reconnue, elle est composée d'un mélange d'aspect syncytial et fibroblastique avec présence de secteurs intermédiaires. Les Whorls sous-spirales sont nombreux et bien développés ornés parfois de calcifications.

La variante fibroblastique est composée de cellules fusiformes formant des faisceaux parallèles et storiformes reposant sur une matrice collagénique avec parfois des enroulements péri-vasculaires. Leurs noyaux sont allongés mais conservent les caractéristiques des cellules méningothéliales (espaces nucléaires clairs et pseudo-inclusions). Les Whorls et les psammomes sont rares (10,12).

Ces 02 variantes partagent la localisation au niveau de la convexité, la faux et la région parasagittale donc un risque de progression.

Dans notre série, elles représentent respectivement 13,2 % (41 cas, 34F/6H) sexratio F/H de 5,6 et 6,1%(19 cas, 16F/3H) avec un sex-ratio de 5,3. La concordance avec le sexe montre que la variante transitionnelle représente 15,1% chez la femme et 8,3% chez l'homme et la variante fibroblastique représente 7,1% chez la femme et 6,6% chez l'homme.

De façon similaire que la variante méningothéliomateuse, la tranche d'âge la plus concernée est 40-50 ans.

Les corrélations des variantes méningothéliomateuses, transitionnelles et fibroblastiques avec le sexe et les localisations permet de remarquer que l'homme présente autant de formes méningothéliomateuses que la femme mais beaucoup moins de formes transitionnelles et fibroblastiques malgré que les méningiomes chez l'homme sont localisés préférentiellement au niveau de la convexité et la région parasagittale qui sont classiquement de formes fibroblastiques et transitionnelles en histologie. En parallèle nous remarquons que l'homme fait plus de formes atypiques dont la question reste posée sur leur caractère de novo ou secondaire. Cela nous permet de proposer l'explication suivante : les méningiomes chez l'homme sont soit d'emblée atypiques soit le passage à travers les variantes de bas grade est plus rapide. Ce qui confirme que le sexe masculin comme décrit dans la littérature est un facteur indépendant de mauvais pronostic. D'autre part, ces données confirment le caractère rarement progressif des formes méningothéliomateuses ce qui illustre la concordance avec les nouvelles données de biologie moléculaire qui stipule que les méningiomes stables génétiquement sont de type méningothéliomateux notamment lorsqu'ils sont situés au niveau de les parties médianes et antérieures de la base du crâne.

31 cas de méningiomes psammomateux : Cette variante siège couramment dans la moelle épinière des femmes âgées ou elle a une évolution lente et indolente, elle est considérée comme une variante transitionnelle calcifiée. Cette lésion est caractéristique à l'imagerie. BACKER-GRØNDAHL a montré dans sa série de 196 cas que l'absence de corps psammomateux est un puissant facteur pronostique associé à une SSR faible dans les analyses uni-et multivariées (120).

Dans notre série, cette variante représente 9,9%(31 cas, 26 F/ 5H), la concordance avec le sexe montre une fréquence de 11,6% chez la femme et 6,0% chez l'homme. Les tranches d'âge les plus concernées sont 50-60 ans et 60 -70 ans ce qui concorde avec les données de la littérature. La concordance avec la localisation montre une prédominance des méningiomes psammomateux en extra-médullaire (15 cas) par rapport aux médullaires (13 cas/20 cas médullaires) ce qui ne concorde pas avec les données de la littérature, il s'agit probablement d'un retard diagnostique des lésions extra-médullaires qui ont eu le temps de se calcifier. Parmi ces 31 tumeurs psammomateuses et calcifiées, 9 tumeurs ont échappé au diagnostic radiologique. Parmi les 13 tumeurs psammomateuses médullaire, seulement 03 ont été détecté comme psammomateuses enradiologie.

07 méningiomes angiomateux : Ces variantes sont caractérisées par leur hyper vascularisation qui peut masquer le contingent tumoral. Elles sont faites soit de vaisseaux sanguins à paroi hyalinisée soit de nombreux vaisseaux de type capillaires cernés d'histiocytes spumeux. Les nombreuses atypies nucléaires de nature dégénérative ont gêné la recherche des critères nucléaires (10,12)[12]. Nous avons retrouvé une coexistence avec le type microkystique comme signalé dans la littérature. Les 07 cas ont été accompagnés par important œdème perilesionnel. Cette variante se caractérise sur le plan moléculaire par une polysomie du chromosome 5. Sa fréquence dans notre série est 2,2% (07 cas, 04F/03H), 1,0% dans la série de Lahlou (193), 1,3 % dans la série de Samadi (202). Elle représente 1,8% des tumeurs chez la femme, 3,6% chez l'homme. Sa répartition selon les tranches d'âge est homogène et sa localisation est variable avec une prédominance au niveau de la fosse postérieure (3cas/ 07 cas)

05 cas de méningiomes sécrétoires : De diagnostic histologique aisé. Ils ne se présentent pratiquement jamais seuls, se développent souvent sur un méningiome méningothélial ou transitionnel. Cette variante représente une forme avancée de différenciation épithéliale et montre une prédominance féminine prononcée et une localisation élective au niveau de la convexité et sphénoïde (12,93). Dans notre série la fréquence est de 1,6%, cependant le sex-ratio Femme/Homme est 1,5(03F/02H). Les tranches d'âges touchées sont plus avancées 50-60 ans et 60-70 ans. 03/05 cas se localisent au niveau de la convexité, 01 au niveau sphénoïdal, 01 au niveau de la fosse postérieure. Les 05 ont été accompagnés par un œdème péri lesionnel.

03 cas de méningiomes métaplasiques : C'est une variante qui touche exclusivement le sexe féminin dans notre série. La distribution selon les tranches d'âge est la même que la variante méningothéliomateuse (12,93). Sachant que virtuellement tous les méningiomes peuvent être le siège de remaniements métaplasiques, nos 02 cas montrent une alternance de zones classiques fibroblastiques et méningothéliomateuses, et d'autres métaplasiques de type osseux dans 02 cas et xanthomateux dans 01 cas. Nous avons été obligés de rechercher des foyers d'ossification à distance de la table interne pour la variante métaplasique osseuse et de s'aider de l'IHC (Ac PS100, CD68, EMA) pour la variante xanthomateuse ou lipidisée. La fréquence de cette variante dans notre série est de 1,0% (1,3% pour Samadi). 02 cas siègent au niveau de la faux, 01 au niveau de la convexité.

02 cas de méningiomes microkystiques : C'est une variante qui est souvent en hypo signal T1, hypersignal T2 et un important œdème péri tumoral. On pense que cette variante contrairement aux autres variantes prend naissance à partir de la couche trabéculaire arachnoïdienne. Le mécanisme de formation des kystes reste non élucidé on incrimine une activité sécrétoire des cellules tumorales, une dégénérescence kystique, des phénomènes d'ischémie et une pénétration du LCR dans la tumeur (93). Ces 02 variantes nous ont posé un problème de diagnostic histologique à cause du faible marquage et la non spécificité de l'EMA et l'association d'une composante angiomateuse, ce qui a posé le problème de diagnostic différentiel avec un Hémangioblastome.

Dans notre série sa fréquence est de 0,6% (1F/1H), 1,0% Lahlou, 0,4% Samadi. La concordance avec le sexe montre une fréquence de 0,4% chez la femme et de 1,2% chez l'homme. La répartition pour les tranches d'âge est homogène. Les 02 cas de la série sont localisés au niveau de la convexité et accompagnées radiologiquement d'un œdème perilesionnel.

01 cas de méningiome riche en lympho-plasmocytes : Cette variante énigmatique et controversée a été observée chez une femme de 38 ans. Cette lésion caractérisée par une infiltration massive d'éléments inflammatoires de type lymphoïde, nous a posé de réels problèmes de diagnostic et de grading. En absence de renseignements clinico-biologiques, le diagnostic de méningiome riche en lympho-plasmocytes a été retenu devant la présence d'une masse tumorale à l'imagerie, de larges massifs de cellules tumorales et la présence d'une invasion dure-mérienne. L'absence de ces critères nous aurait imposé la recherche d'une maladie de Rosai Dorfman, une maladie de Castelman, une pachy-méningite à IgG4 ainsi qu'un processus lymphomateux. La patiente présente en parallèle un syndrome inflammatoire avec une hyper-ferritinémie inexpliquée en cours d'exploration.

La variante riche en lympho-plasmocytes se caractérise par le jeune âge des patientes, un mode de croissance en plaque, la multi-centricité des lésions, la régression spontanée et la récurrence sur plusieurs endroits. Il s'associe souvent une gammopathie monoclonale et une anémie.

03 méningiomes à cellules claires : Cette variante rare, rapportée dans moins de 1% dans la littérature a été retrouvée dans 1% des cas dans notre série (02F/01H). Nos patients sont jeunes (25 ans, 37 ans et 46ans) comme décrit dans la littérature. 02 tumeurs siègent au niveau de la convexité, la 3ème au niveau de la moelle épinière. Cette variante nous a posé des problèmes diagnostiques liés d'abord aux artefacts de fixation responsables d'une mauvaise conservation du contingent tumoral, d'autres part l'absence de signes de différenciation méningothéliomateuse (pas de Whorls, pas de psammomes) d'autant plus que dans 01 cas l'activité proliférative ne suivait pas. Du parenchyme cérébral non infiltré a été noté dans un 01 cas.

Cette variante est considérée comme atypique et classée par le système OMS en grade II(10), donc avec un risque de récurrence élevée (Zoludemir dans sa série de 14 cas rapporte 61% de récurrence et 23% de taux de mortalité). Malheureusement nous n'avons pas assez de recul pour estimer leur signification pronostique car les 03 cas ont été colligés en 2017.

03 méningiomes chordoïdes : La fréquence de cette variante dans notre série est élevée 1,3 % (04 cas) dans notre série, 0,6% dans l'importante série de Yang (9873 cas) (203), avec une atteinte exclusive du sexe féminin bien que la notion de prédilection féminine

n'a pas été rapportée dans la littérature. La moyenne d'âge dans la série de Yang est de 41,5 ans, dans notre série elle est de 44,5%. Le parenchyme cérébral a été ramené dans 01 cas mais non infiltré. Ces méningiomes siègent essentiellement au niveau de la convexité et la région parasagittale ce qui concorde avec nos cas (02 au niveau de la convexité, 01 au niveau parasagittal, 01 au niveau sphénoïde).

92 méningiomes atypiques : Représentent une fréquence de 27,2%, le sexratio F/H est de 1,6 (50F/31H). La localisation anatomique est largement dominée par la convexité (40 cas).

La répartition de la variante selon les années montre que cette fréquence a augmenté considérablement entre 2014 et 2015 puisqu'elle est passée de 6,6% à 30,35 % sachant que l'année 2015 est l'année où le service de neurochirurgie de Blida a rejoint l'étude et où le recrutement a pratiquement doublé. Avec les recommandations de la nouvelle révision OMS qui a reconnu l'invasion cérébrale comme un facteur d'atypie, cette fréquence s'est stabilisée à 29,3 % en 2015 et 28,0 % en 2016, ces chiffres concordent avec les nouvelles séries publiées.

La concordance variante histologique sexe nous permet de constater que la variante atypique est placée en 2ème position après la méningothéliale chez l'homme (4^{ème} position chez la femme). Les résultats de notre étude concordent avec les séries publiées et qui stipulent que le sexe masculin et la topographie en dehors de la base du crâne représente des facteurs de risque d'atypie.

Le diagnostic de méningiome atypique s'est fait rigoureusement sur la base des critères de la classification OMS (Edition 2007 et révision 2016) :

L'index mitotique ≥ 04 mitoses/ 10 champsx40, l'invasion franche du parenchyme cérébral et les 05 critères mineurs d'atypies : cellularité élevée (> 53 noyaux/ champsx40) critère très subjectif en pratique courante notamment pour les méningiomes méningothéliomateux de la base du crâne, l'aspect lymphocytoïde (nids de cellules lymphocyte-like), perte de l'organisation architecturale et l'apparition d'un macronucléole visible à l'objectif 10.

Parmi les 92 cas, le diagnostic de méningiome atypique a été fait comme suit : 77 cas sur l'index de prolifération, 07 cas sur des variantes morphologiques, 05 cas sur les critères mineurs, 03 cas sur la présence isolée d'une invasion cérébrale.

Bien que depuis l'étude de Perry, il est admis actuellement que l'index mitotique et l'invasion cérébrale sont les critères les plus robustes du grading, le comptage de l'index mitotique reste une activité laborieuse technique dépendante limitée par les fausses images de mitoses (caryorrhéxie, apoptose) avec une variabilité inter-observateur non négligeable. Le recours à l'IHC (KI67) pour la détection des secteurs les plus prolifératifs était d'un grand apport dans les cas litigieux.

Pour la détermination des grades en conditions optimales, c'est à dire un comptage mitotique sur (HE) et par IHC (PHH3), une appréciation correcte de la cellularité et sachant que l'OMS recommande un champ de 0,16mm², tous les cas ont été relus sur un microscope Zeiss dont des champs au 40 a été mesuré et le nombre des champs nécessaire a été ajusté.

Sur la base des critères de l'OMS, le diagnostic des méningiomes atypiques est devenu plus courant. Dans les études de l'année 2000 les fréquences étaient de 5% à 7% elles représentent actuellement 15% à 25%. L'une des plus importantes raisons de cette augmentation n'est pas seulement la considération de l'invasion cérébrale comme un signe d'atypie mais également l'examen attentif de tous les méningiomes au fort

grandissement même en absence de signes morphologiques inquiétants au faible grandissement et c'est dire l'importance du grading qui doit être réalisé par un neuropathologiste averti.

06 méningiomes anaplasiques : la variante anaplasique est définie par une anaplasie cellulaire et ou une activité mitotique excessive.

Les définitions antérieures des méningiomes anaplasiques étaient vagues, problématiques et dépendaient principalement de la présence d'une invasion cérébrale. Depuis la version 2000, les révisions de l'OMS ont adopté des critères stricts basés sur des associations statistiques avec la survie globale des séries publiées. Ces critères sont un index mitotique ≥ 20 mitoses/10champs x40 ou franchement une cytologie sarcome-mélanome- carcinome -like. Les autres signes inclus : des zones de nécrose extensive, une invasion cérébrale, des figures mitotiques atypiques et un $ki67 > 20\%$.

Bien que la révision des critères de l'OMS ait conduit à une augmentation des formes atypiques, la définition rigoureuse de la malignité a conduit à une baisse notable des formes anaplasiques qui sont actuellement estimées entre 1% et 6% (12,93,112,116).

Dans notre série, la fréquence des méningiomes anaplasiques est de 1,9% avec un sexratio Femme/ Homme de 2 :1. La tranche d'âge concernée est 40-50 ans. Les 06 méningiomes anaplasiques sont localisés au niveau de la convexité, topographie connue biologiquement pour son instabilité génomique.

Les 06 cas ont une IHC de méningiome (positivité diffuse de la vimentine, une positivité focale de l'EMA, une négativité ou une positivité focale de la progesterone, une négativité du CD34 ou de STAT6).

Le nombre des mitoses montre une moyenne de $22 \pm 2,5$ mitose et des extrêmes de 20 et 27. Le $ki67$ est remarquablement élevé avec une médiane de $40 \pm 7,5\%$ et des extrêmes de 30% -50%.

Le parenchyme cérébral est ramené et infiltré dans 02 cas.

Dans notre série, on n'a pas colligé de variante rhabdoïde, qui est l'apanage de l'enfant, ni de variante papillaire qui généralement apparaît après plusieurs récurrences.

Nous avons eu 02 méningiomes inclassables, 01 méningiome d'aspect myxoïde (qu'on a hésité à classer en métaplasique), il s'agit d'une femme de 52 ans porteuse d'une tumeur intra-durale de la convexité temporale droite dont le profil IHC était celui d'un méningiome de grade I (Positivité de l'EMA, de la vimentine, de la progesterone, négativité du CD34 absence de critères d'atypie ou d'anaplasie, le $ki67$ 3% et PHH3 retrouve 01 mitose) le parenchyme cérébral ramené n'était pas infiltré.

Le 2^{ème} cas concerne un méningiome de la convexité gauche d'aspect oncocytaire chez un patient âgé de 48 ans. Cette tumeur nous a posé des problèmes de grading à cause des aspects oncocytaires des cellules tumorales (Anisocaryose, macronucléole) l'index mitotique était de 2 mitoses /10 champs x40, un profil méningothélial a été retrouvé en IHC.

Le diagnostic anatomo-pathologique des méningiomes est basé actuellement sur la nouvelle révision de la classification OMS éditée en Mai 2016. Cette classification a apporté des avancées considérables tant sur le plan conceptuel que pratique. Elle a réalisé une restructuration majeure pour certains groupes tumoraux comme les gliomes et les tumeurs embryonnaires cependant les changements concernant les méningiomes sont restés modestes.

Depuis les travaux de Cushing et Eisenhardt, de nombreuses tentatives de corrélation

entre les caractéristiques histologiques, clinico-évolutives et le niveau d'agressivité des méningiomes ont été réalisées et plusieurs systèmes de grading ont été proposés avec une robustesse variable. La création d'un système de grading valide était un véritable défi à cause de la multitude des aspects morphologiques inquiétants à étudier avec la détermination de leur signification pronostic. Plusieurs schémas de grading étaient bien corrélés au pronostic (Jaaskelainen 1986 ; Maier et coll 1992 ; Kleihues et coll., 1993), mais souffraient d'une subjectivité des critères, d'une complexité excessive et d'un manque de précision pour une application pratique quotidienne.

La classification OMS actuelle est une classification pronostique prédictive de récurrence, unanimement reconnue. Elle représente une révision de celle de 2000 et 2007 qui étaient basées sur les travaux de Perry et al (1997, 1999) (112,116), et reconnaît l'invasion cérébrale comme un critère d'atypie non comme facteur d'agressivité clinique uniquement. C'est une classification complexe puisqu'elle distingue 16 différents sous-types catégorisés en 03 grades en fonction de l'index de prolifération, (≥ 4 mitoses), de la présence de 03/05 critères mineurs, de la présence d'une invasion cérébrale et de la présence de critères d'anaplasie. Ces différents paramètres sont corrélés différemment à la survie globale et survie sans récurrence.

Le comptage mitotique est au cœur du système de classification de l'OMS, c'est le critère le plus fiable pour la détermination du grade histologique et l'évaluation du risque de récurrence des méningiomes. C'est une méthode quantitative qui dépend de nombreux facteurs liés à la technique notamment la qualité de fixation, la qualité du prélèvement, la surface du champs au grandissement 40, les variations du nombre de mitoses d'un champ à un autre (caractère hétérogène), leur stabilité pendant la fixation ainsi que les faux positifs sur les coloration usuelles (apoptose, caryorrhexie) ce qui nous a incité à inclure la totalité des prélèvements avec parfois des coupes sériées et étude de tous les méningiomes au fort grandissement notamment dans les secteurs cellulaires, quel que soit leur aspect au faible grandissement mais particulièrement ceux qui sont pâles et monotones(93). Il s'agit d'une méthode qui souffre d'un certain degré de subjectivité avec une variation inter-observateur non négligeable.

L'invasion cérébrale : La signification de la place de l'invasion parenchymateuse ont été débattues pendant des décennies. Bien que sa définition soit claire sa signification pronostique et ses implications chirurgicales restent d'actualité. Le schéma de classification 2016 considère que cette invasion est un signe d'atypie même en absence d'autres critères inquiétants et malgré que certaines études suggèrent que de tels méningiomes sont moins agressifs que ceux définis conventionnellement. Pour ne pas passer à côté de ces foyers d'invasion une inclusion de l'ensemble des résections fragmentées, un épluchage des résections nodulaires et une confirmation immunohistochimique par GFAP ont été réalisés notamment en présence de foyers suspects de méningio-angiomasose.

Les critères mineurs d'atypies : De façon similaire aux systèmes OMS de 2000 et 2007 le système actuel grade les méningiomes sur une combinaison de 05 critères qualifiés de mineurs à cause de leur faible fiabilité pour la stratification pronostique(34,93). La définition de la perte d'architecture ou sheeting est vague et imprécise parfois difficile à distinguer des secteurs sheet-like (secteurs riches en inflammation, en vaisseaux, les variantes fibroblastiques). La définition du macronucléole est mal standardisée, ambiguë entre les pathologistes car la classification OMS ne précise pas le nucléole proéminent, c'est Perry et Brat (2010)(34) qui le définissent « comme un nucléole visible à l'objectif 10 ». La signification de la nécrose reste limitée et sa pathogénie hypothétique, la distinction entre nécrose spontanée et nécrose induite n'est pas aisée parfois. La

cellularité est subjective et n'a pas de définition dans la classification OMS c'est Perry qui la définit comme > 53 noyaux au (CFG)(34). Les cellules à rapport nucléocytoplasmiques élevée sont parfois difficiles à évaluer ou à définir essentiellement dans les secteurs hyper cellulaires, tourbillonnants, riches en apoptose mais la plus grande difficulté en pratique courante est la distinction entre zone lymphocytoïde-like et zones de pré-nécrose. Nous accordons une attention particulière aux méningiomes qui présentent 01 des 05 critères, ils sont désignés sous la terminologie « méningiomes de grade I avec signes d'atypies »

La classification descriptive des méningiomes est bien établie par le système OMS qui classe tout méningiome présentant une histologie prédominante autre que cellules claires, chordoïde, rhabdoïdes et papillaire et dont l'index mitotique est < 04 mitoses / 10 champs x40 en grade I, les méningiomes chordoïdes et à cellules claires en grade II, les méningiomes rhabdoïdes et papillaires en grade III.

Parmi Les 315 tumeurs répertoriées 217 tumeurs (68,9 %) sont de grade I, 92 tumeurs (29,2%) sont de grade II, 06 tumeurs (1,9%) sont de grade III, comparativement à la série d'olar (2015, 363 cas), 74% (grade I), 23% (grade II), 3% (grade III) (204).

La corrélation grade/sexe montre une prédominance de l'atteinte masculine pour les méningiomes de haut grade 39,5% (34 cas) contre 25,2% (57 cas) chez la femme, ce qui est conforme avec les données de la littérature.

Le sexratio Femme/ Homme est de 3,2 pour les tumeurs grade I, 1,7 pour les tumeurs atypiques et 2 pour les tumeurs anaplasiques ce qui est concordant avec les données de la littérature cependant la concordance grade sexe montre que les méningiomes de grade I représentent 58,6% chez l'homme versus 72,8% chez la femme et que les méningiomes atypiques représentent 39,1%chez l'homme versus 25,4 %chez la femme, les méningiomes anaplasiques représentent 2,3% versus 1,8% chez la femme.

Dans notre étude les tranches d'âge les plus concernées sont (40-49 ans) pour le grade I, (50-59 ans) pour le grade II et (40-49) ans pour le grade III. Une analyse rapprochée de la corrélation entre grade, âge et sexe est intéressante car elle montre : Les méningiomes de grade I prédominent chez la femme dans la tranche d'âge 40-49 ans (52 cas) plus jeune que l'homme dont la tranche d'âge concernée est 60-69 ans. La répartition des méningiomes atypiques est homogène chez la femme (13 cas à la tranche d'âge 30- 39 ans, 13 à la tranche d'âge 40-49 ans, 13 à la tranche d'âge 50-59 ans) cependant chez l'homme les atypiques prédominent à la tranche d'âge 50-59 ans. La répartition des méningiomes anaplasiques chez la femme est également homogène 01 cas dans chaque tranche d'âge de 20-59 ans, chez l'homme les anaplasiques prédominent à la tranche d'âge 40-49 ans. Dans notre série l'âge de l'atteinte masculine est plus avancé que celle décrite dans la littérature mais elle conserve la particularité que l'âge des formes de haut grade est plus jeune que celles des bas grades. Par contre l'atteinte féminine dans les formes de bas grade est prédominante à une tranche donnée, l'atteinte par les formes de haut grade est homogène à toutes les tranches d'âge, le sex-ratio Femme/ Homme est de 3,2 pour les bas grades versus 1,7pour les hauts grades. Ces données nous permettent de supposer que la biologie de progression est différente entre les 02 sexes.

La corrélation grade localisation anatomique montre une variabilité topographique dans la répartition des différents grades, les méningiomes de bas grade se localisent essentiellement au niveau sphénoïdal et fosse antérieure, ceux de haut grade sièges préférentiellement au niveau de la convexité. Ces données concordent avec ceux de la littérature.

La corrélation **nombre de mitoses** /grade histologique montre : des médianes de 01 mitose pour les grades I avec de extrêmes de 01 et 04, de $04 \pm 1,3$ mitoses pour les grades II avec de extrêmes de 01 et 10 mitoses pour les grades III, de $22 \pm 2,5$ avec de extrêmes de 20 et 27 mitoses, ce qui se rapproche de la série d'Olar (2015, 363 cas)(204), pour les formes de grades I et II cependant la médiane de l'index mitotique de notre série concorde avec la série de Kim(265 cas, 2007)(24) dont l'index était de 21 (20-38). Les figures mitotiques étaient essentiellement cantonnées aux secteurs hyper-cellulaires.

La corrélation des classes de mitoses avec le grade permet de mettre en relief la complexité de la classification OMS dont la sous stratification des méningiomes. Effectivement la multiplicité des paramètres à considérer illustre les difficultés auxquelles doit faire face le pathologiste et la nécessité d'un œil averti et expérimenté. Le méningiome de grade I dont l'index mitotique est élevé est représenté par la variante riche en lympho-plasmocytes abordée précédemment dont la richesse excessive en éléments inflammatoires est responsable d'une accélération du cycle cellulaire et d'une augmentation de la cinétique de prolifération suivie d'un comptage mitotique et d'indices de prolifération élevés. Les méningiomes de grade II dont l'index de prolifération est <04 mitoses / 10 champsx40 sont des méningiomes dont le diagnostic d'atypie a été posé de façons différentes : Une invasion cérébral isolée (03 cas), variantes morphologiques caractéristiques du grade (03 méningiomes à cellules claires et 04 méningiomes chordoïdes), présence isolée des critères mineurs (05 cas).

Le diagnostic de méningiome atypique est fait essentiellement sur la base du comptage mitotique 82,6% (76 cas), 75% dans la série de Backer (2012, 196 cas)(97).

L'invasion cérébrale a été retrouvée dans 31% (22 cas), 27,1% (16 cas) dans la série de Backer (120), la corrélation invasion cérébrale et grade retrouve 20 méningiomes de grade II, 02 de grade III. Lors de ce travail on a voulu comparer la fréquence de grade II avant et après la révision malheureusement l'année 2015 s'est distinguée par une fréquence très élevée des méningiomes atypiques (30,3%). Cette fréquence s'est stabilisée par la suite aux normes internationales.

La corrélation **des critères mineurs** avec le grade montre une spécificité plus importante de la perte d'architecture, de l'aspect lymphocytoïde et de la nécrose dans notre série. Effectivement l'aspect lymphocytoïde est noté dans 03 cas de bas grade contre 15 cas de cellularité élevée et 11 cas présentant un macronucléole. Ces données concordent avec le travail de (Roger et al, 2016)(118) pour la cellularité mais pour les 02 autres critères.

La nécrose est notée dans 03 cas de bas grade bien qu'il s'agisse du critère le moins spécifique dans la littérature, cela est dû aux différents types de nécrose dans les séries publiées (nécrose spontanée, nécrose post-radiothérapie, nécrose ischémique, nécrose post embolisation). Les critères les moins spécifiques sont la cellularité et le macronucléole. Bien que dans notre travail, la distinction entre nécrose ischémique et spontanée n'a pas été faite, on a constaté une prépondérance de la nécrose spontanée dont la signification pronostique péjorative est admise, d'autre part cette étude de fiabilité diagnostique s'est réduite aux méningiomes nouvellement diagnostiqués non embolisés et en dehors de tous contexte de radiothérapie.

Dans son dernier papier Barresi à proposer de reconsidérer le diagnostic de méningiomes atypiques uniquement sur les critères mineurs(205)

La dure-mère a été présente microscopiquement dans 33,0% (140 cas), 31,7% 100 cas montraient des signes d'extension tumorale parmi lesquels 57,0% sont de grade I

L'extension aux structures osseuses et aux parties molles n'a pas à l'heure actuelle de

signification péjorative, elle est caractéristique de certaines localisations : Base du crâne -sphéno-orbitaires. Une extension osseuse a été notée dans 89,1 % (41 cas) des résections osseuses ramenées, elle a intéressé essentiellement les méningiomes de bas grade (37 cas).

4-2 L'étude des Marqueurs de Prolifération

Il est admis actuellement que la qualité de la résection chirurgicale et le grade sont les plus puissants facteurs prédictifs de récurrence et que le niveau de prolifération cellulaire estimé par les marqueurs de prolifération (index mitotique, PHH3, Ki67, MCM6) est corrélé à la survie globale (SG) et survie sans récurrence (SSR).

L'index mitotique s'est imposé dans le système OMS comme le facteur histologique le plus fiable pour la détermination du grade et du risque de récurrence.

Il est utile de rappeler que le but de toute stratégie diagnostique est de confirmer la présence de la maladie d'où l'intérêt d'utiliser des tests spécifiques lorsque la prévalence de la maladie est élevée et que les sanctions thérapeutiques sont lourdes comme c'est le cas pour les méningiomes notamment de grade II dont les schémas thérapeutiques ne sont pas définitivement codifiés.

La protéine histone H3 est l'une des 04 protéines histones qui composent la chromatine. Sa phosphorylation est étroitement liée au processus mitotique, notamment aux stades initiaux de la condensation chromatinienne. De nombreuses études ont confirmé la sensibilité de PHH3 et ont montré sa place dans la détection rapide des figures mitotiques, la réduction de la variabilité inter-observateurs (Ribalta 2004, Shintaro 2009, Duregon 2015, Elmaci 2017) (29,123,206). L'immuno-réactivité pour la PHH3 nous a permis une identification rapide des secteurs d'activité proliférative élevée et des figures mitotiques notamment dans les variantes fibroblastiques. Le comptage de ces dernières s'est fait de la même façon que sur coloration usuelles c'est à dire sur 10 champs au grossissement 40 (Duregon, 2015). En considérant que le marquage par phosphorylation de l'histone H3 se produit juste avant la prophase, la plus grande difficulté pratique était la reconnaissance de noyaux en prophase. Les aspects imitateurs et les modifications chromatiniennes (caryorrhexie, pycnose, apoptose) ont été aisément écartés du comptage.

Nous avons constaté une bonne corrélation intra-observateur cependant les valeurs des figures mitotiques détectées par PHH3 étaient supérieures que celles retrouvées sur la coloration Hématéine-éosine tout grade confondu ce qui est concordant avec l'étude de (Duregon, 2015) (29), cette différence est d'autant plus significative que le pathologiste est expérimenté en neuropathologie. Les différentes études admettent la sensibilité de la PHH3 dans la détection des mitoses mais s'accordent à la fixation de nouveaux cut-off permettant une détermination optimale de chaque groupe à risque. Effectivement de façon similaire aux autres marqueurs IHC, le comptage mitotique avec PHH3 montre une variabilité technique et d'interprétation inter-laboratoire qui limitent la définition de seuils universels.

Nous avons réalisé une stratification de la PHH3 par grade. Les médianes de PHH3 par grade sur 10 champs X 40 sont : Pour le grade I ($0,2 \pm 2,3$ versus $1,0 \pm 0,74$ pour les mitoses), le grade II ($0,5,0 \pm 2,3$ versus $0,4 \pm 1,34$ pour les mitoses), le grade III ($25,5 \pm 2,4$ versus $22 \pm 2,56$ pour les mitoses). Ces données concordent avec ceux de la série de Kim et al (265 cas, 2007) (24).

La réalisation d'une courbe ROC (courbe sensibilité, spécificité) montre le caractère optimal et discriminant de ce marqueur (courbe au coin supérieure gauche, l'air sous la courbe est de 97%). dans un soucis sélectionner correctement les hauts grade choisir une valeur seuil qui permet de minimiser à la fois les faux positifs et les faux négatifs, nous avons opter pour favoriser la spécificité et choisir une valeur située entre 04,5 mitoses/1champsX40 (sensibilité entre 63% et une spécificité de 86%) et 5,5 mitoses/champsX40 (sensibilité 38% et une spécificité de 86%) c'est-à-dire 05 mitoses /10 champs x40 contre 4 mitoses/10 champs x40 sur HE. Un ajustement des valeurs seuil a été réalisé dans l'étude de Duregon pour corriger la spécificité (07 mitoses par PHH3 pour le grade II, 22 mitoses par PHH3 pour le grade III)(29). Dans la série de Kim l'ajustement du seuil de PHH3 à 6mitoses/ 10 champs a permis d'atteindre une spécificité de 94% contre une sensibilité de 30% (24).

La valeur prédictive positive (VPP) de PHH3 est très bonne, elle est de 97,06% IC [89,9-99,19].

La corrélation de l'index mitotique sur HE et par PHH3 est très significative ($p=0,000$), le score de Pearson est le plus élevé ($r=0,92$). Le coefficient de l'accord intra-classe montre un très bon accord entre ces 02 variables (coefficient intra-classe $\rho = 0,90$ IC [0,87-092])

Ces résultats concordent avec ceux de la série de Kim dont le coefficient de corrélation était de $r=0,98$ [264].

L'antigène nucléaire Ki67 est un gène codant pour une protéine nucléaire non histone, exprimé de façon variable pendant le cycle cellulaire (nulle en G0, faible en G1 G2 G3, forte en M). Malgré ces nombreuses applications diagnostiques et pronostiques l'antigène mis en évidence par cet anticorps reste inconnu et son expression peut être affectée par des facteurs externes. Concernant les méningiomes, bien qu'il soit doté d'une bonne reproductibilité inter-observateurs, d'une bonne corrélation avec le grade histologique et la survie, sa variabilité inter-laboratoire est importante, l'absence de niveau de cut-off a limité sa reproductibilité dans de nombreuses séries multicentriques. Une méta-analyse du KI67 de 53 études publiées a montré la grande variation des seuils recommandés pour prédire le pronostic variant entre de 1% à 10%(207).

Nous avons réalisé un comptage des noyaux marqués par 1000 cellules, une stratification par grade elle montre : pour le grade I une médiane de $3,0 \pm 3,0$, $10 \pm 4,1$ pour le grade II, $40 \pm 7,5$ pour le grade III. La courbe ROC montre le caractère discriminant de ce facteur (air sous la courbe de 97%) cependant pour ajuster la spécificité au dépend de la sensibilité, la valeur seuil qui permet de minimiser à la fois les faux positifs et les faux négatifs dans notre série est située à 10% au lieu de 4% comme indiqué par l'OMS. Ces données concordent avec l'étude de Ho et all (2002, 83 cas suivies pendant 10 années) (208) qui suggère que la valeur seuil de 10 % est mieux prédictive de la récurrence, dans la série de (Kim et all 2006, 265 cas) (24) le seuil qui a permis une spécificité de 98% était à 12%. La corrélation entre KI67 et index mitotique est significative ($p=0,000$), le score de Pearson de 0,86. Le coefficient intra classe montre un bon accord avec $\text{unp} = 0,64$ IC [0,56-0,70], $P=0,000$. La VPP est très bonne, elle est de 95,74% IC [85,75-98,83].

La protéine de maintenance des minichromosomes MCM6 est l'un des 06 membres de la famille MCM (protéine de maintenance des minichromosomes) impliquée dans la réplication de l'ADN. Contrairement au KI67 cette protéine est détectable pendant tout le cycle le cellulaire (G1 G2 S M) (30). De ce fait le pourcentage de cellules engagées dans le cycle cellulaire et détectées par immunomarquage est plus important, ce qui a permis d'améliorer la reproductibilité inter observateurs par rapport au KI67 dans certaines

études (Gauchotte, 2012) (30) et d'améliorer la détection des secteurs les plus prolifératifs. Dans notre pratique, la différence importante entre les médianes des méningiomes de grade I et grade II (20% versus 62%) nous a permis de déterminer rapidement les lésions de haut grade. Cependant un fait à signaler est les difficultés techniques rencontrées dans l'utilisation de cet anticorps, effectivement il s'agit d'un anticorps de type chèvre ce qui est rare en routine (les anticorps sont soit de type souris ou de type lapin) et a nécessité l'utilisation d'un linker. Devant les difficultés de le valider en automate, cet anticorps a été utilisé en manuel ce qui représente une limite technique par rapport aux autres anticorps de prolifération.

Le comptage de l'immuno-réactivité de MCM6 s'est fait sur 1000 cellules, une stratification par grade et une détermination des médianes a été réalisée : grade I (19,29± 8,9 versus Gauchotte 21,8%), grade II (61,1± 12,2% versus Gauchotte 65,8%), grade III (85% ± 4,4%). La courbe ROC montre le caractère discriminant de ce facteur (aire sous la courbe est de 97%), la valeur seuil qui permet d'ajuster la spécificité par rapport à la sensibilité est estimée à 62%. Valeur prédictive positive (VPP) est également bonne, elle est de 95% IC [87,84-98,04].

Le test de Pearson montre une corrélation statistique significative entre les 04 marqueurs de prolifération (mitoses, PHH3, KI67, MCM6), cette corrélation est linéaire entre les différents marqueurs immunohistochimiques et l'index mitotique réalisé sur HE. Elle est supérieure entre PHH3 et comptage mitotique avec un $r=0,92$ puis entre PHH3 et KI67 avec un $r=0,88$.

Dans notre série, la corrélation KI67 et MCM6 est de 0,76 versus 0,80 dans la série de Gauchotte (2012), la corrélation entre index mitotique et KI67 est de 0,86 versus 0,63 dans la série d'Olar (204).

Le coefficient interclasse montre une bonne concordance entre ces différents marqueurs, le coefficient le plus élevé étant entre l'index mitotique et PHH3 ($\rho = 0,90$).

Le coefficient intra-classe entre index mitotique et MCM6 est significatif ($p=0,000$) mais faible $\rho = 0,20$ IC [0,6-0,30] témoignant d'une concordance faible qui est probablement lié aux limites techniques et à la présence de 02 pics (à 19% et 62%). Effectivement c'est un anticorps qui a été techniqué en manuel (marquage hétérogène imposant souvent une estimation semi-quantitative). Malgré ces contraintes techniques, le coefficient Kappa montre une très bonne concordance avec l'index mitotique au seuil 62% pour MCM6 et classes mitoses au seuil de 04 mitoses /10 champs x40 ($k= 0,81, p=0,000$).

Nous avons réalisé une analyse multivariée des variables associées à la variable dépendante avec un seuil inférieur à 20%. Il s'agit de l'âge, la localisation cérébrale, l'œdème, l'envahissement, le type de la résection, l'invasion cérébrale, l'index mitotique, la cellularité, la nécrose, l'aspect lymphocytoïde, le shetting, le macronucléole et l'anaplasie. Cette analyse réalisée par régression logistique dichotomique fait ressortir que les facteurs histo-pronostiques associée à la survie sans récurrence (SSR) sont la qualité de l'exérèse chirurgicale et l'invasion cérébrale. Cela concorde avec les travaux publiés notamment par Perry(112).

En pratique routinière, le diagnostic de la plupart des variantes du méningiome est aisé sur colorations usuelles. Cependant leur spectre morphologique remarquablement large peut être responsable de certaines difficultés diagnostiques concernant notamment certaines rares variantes.

La majorité des diagnostics différentiels peuvent être résolus par l'examen immunohistochimique. La cellule méningothéliale normale et tumorale présente des

propriétés morphologiques et ultra-structurales épithéliales et mésenchymateuses ce qui explique la positivité croisée aux marqueurs épithéliaux notamment l'EMA et aux marqueurs mésenchymateux tel que la vimentine, le couple (EMA, vimentine) nous a permis en routine et en absence de l'anticorps somatostatine de type 2A (SSTR2A) de confirmer la nature méningothéliale de 05 cas de diagnostic délicat. L'étude des hormones sexuelles notamment la progestérone (PR) et de leur récepteur a suscité beaucoup d'intérêt dans les méningiomes. Le degré d'expression de la progestérone est variable et inversement proportionnel au grade de façon que les hyperplasies méningothéliales et les méningiomes de grade I montrent une immuno-réactivité nucléaire intense et diffuse alors que dans les méningiomes atypiques et anaplasiques la positivité est focale ou absente. En routine, l'immunomarquage par la progestérone en combinaison avec le KI67 a été utile dans le diagnostic des méningiomes atypiques d'aspect morphologique limite (23 cas). Malheureusement la constatation d'un chevauchement du statut de la PR entre le différent grade a limité son utilisation. La place de l'invasion cérébrale dans le grading des méningiomes était sujet de controverse pendant des décennies jusqu'à son intégration dans la dernière révision comme un critère d'atypie, dans notre série on a eu recours à l'anticorps anti-GFAP dans (16 cas) pour confirmer l'invasion cérébrale. BACKER-GRØNDAHL(209) a montré dans sa série de 67 méningiomes invasifs la place de colorations usuelles dans le diagnostic d'invasion, l'utilisation de l'IHC doit se limiter aux cas douteux. Occasionnellement les méningiomes anaplasiques peuvent développer une vascularisation hémangiopéricytaire semblable à celle de la tumeur fibreuse solitaire/ hémangiopéricytome, l'anticorps anti CD34 parfois associé au CD99 et Bcl2 a permis d'asseoir le diagnostic de tumeurs fibreuse solitaire/ hémangiopéricytome, actuellement nous utilisons l'anticorps STAT6 caractéristique de la fusion NAB2-STAT6 spécifique de ce type de tumeurs.

4-3 L'étude des Facteurs Pronostiques

L'analyse de survie s'est réduite à l'analyse de la survie sans récurrence (**SSR**), une analyse de la survie globale n'était pas possible car notre recul est réduit (délai moyen du suivi de $24,83 \pm 14,25$ mois), nous déplorons 01 seul décès par progression rapide de la maladie (31 mois après diagnostic initial). Concernant les méningiomes la mortalité est difficile à définir de façon objective à cause de la rareté de cette variante, dans la série de Perry (116 méningiomes anaplasiques suivie jusqu'au décès, 1999) la survie médiane est de 1,5 ans et le taux de mortalité à 5 ans est de 68%.

05/06 décès de la série sont notés en post-opératoire immédiat, Bien que les méningiomes intracrâniens soient considérés comme des tumeurs bénignes, le taux de mortalité opératoire défini dans les 30 à 90 jours suivant l'intervention selon F. Proust reste non négligeable. En effet, une revue de la littérature des méningiomes intracrâniens toute localisation confondue retrouve des taux de mortalité post opératoire qui varient entre 0 et 50% (6).

Les méningiomes sont des tumeurs caractérisées par la fréquence des récurrences. Celle-ci dépend de plusieurs paramètres (le sexe, l'âge, la qualité de la résection, la localisation tumorale, l'expérience du chirurgien et le grade histologique) sachant que les limites entre récurrence et progression ne sont jamais définies les différents auteurs suggèrent que tous les méningiomes récidivent après un suivi assez long, la durée médiane de récurrence est estimée à 7,5 ans pour les méningiomes de bas grade, 3,5 ans pour les méningiomes atypiques et 2,5 ans pour les méningiomes anaplasiques(10,12). L'étude des facteurs histo-pronostiques dans notre série sont considérés comme des résultats préliminaires. Une stratification selon le type de résection et des études bi-variées sont effectués pour

l'ensemble des paramètres notamment quand les études univariées ne retrouvent de lien statistique. Effectivement le type de résection chirurgicale implique des mécanismes différents, il s'agit 'une simple repousse tumorale en cas de résection subtotale par contre pour les résections totales elle implique les propriétés biologiques de la tumeur. Elle a intéressé tous les cas de la série (n=315). La médiane de la durée de suivi est 24,83± 14,25 mois

Concernant les récurrences, 21 des 315 patients (06%) ont présenté des récurrences au cours de leur évolution, (La médiane du délai de récurrence est de 22,00± 10,05 mois (Mahmoud, 46 mois),(Bumrungrachpukdee, 21mois, 2014, 108 cas)[(210)].La survie sans récurrence (SSR) est de 94% à 24 mois et 83% à 48 mois. Le risque de récurrence est estimé à 2% à 1 année (1% Mahmoud, 1994), 6% à 2 ans, 17% à 4 ans.

La qualité de l'exérèse chirurgicale initiale évaluée par le score de Simpson est un facteur pronostique essentiel pour tous les cancers particulièrement pour les méningiomes, l'intervention initiale conditionne l'évolution et la prise en charge thérapeutique. L'extension de la résection chirurgicale est un puissant facteur prédictif de la récurrence. Il faut souligner que la qualité de l'exérèse chirurgicale est souvent une caractérisation subjective défini par le chirurgien sous le terme de « résection complète » ce qui nous a poussé dans notre étude à opposer résection totale (score 1, 2, 3) et résection subtotale (score 4, 5).

Parmi les 21 récurrences de la série, 14 (66%) étaient totales (médianes du délai de récurrence de 21,5 ±10,42 mois), 07 (33%) étaient subtotaux (médiane du délai de récurrence de 21,00±11,87 mois). La SSR est significativement associée au type de résection chirurgicale. La SSR est plus faible en cas de résection subtotale. La SSR à 40 mois est de 89% pour les tumeurs totalement réséquées versus 31,3% pour les tumeurs non totalement réséquées Ces résultats concordent avec ceux de la littérature, dans la série de Perry, le taux de récurrence était de 12% à 05 ans et 25% à 10 ans pour les résections totales versus 39% à 05 ans et 61% à 10 ans pour les résections subtotaux (RR =0,3) (112). Dans la série de Kim, la RR était de 0,36 pour les résections subtotaux versus 0,09 pour les résections totales(24). Dans ce travail et avec ce recul, la qualité de l'exérèse chirurgicale s'est imposée dans le modèle multivarié comme un facteur pronostique indépendant.

L'invasion cérébrale suggère une grande probabilité de récurrence comme proposé par (Perry, 1997) (112). Les méningiomes bénins envahissant le parenchyme cérébral ont un comportement similaire aux méningiomes atypiques avec un RR de 28 dans la série de Kim et al (24). Dans notre série, la SSR était significativement associée à l'invasion cérébrale des méningiomes totalement réséqués (P=0, 001).la SSR à 40 mois pour les méningiomes totalement réséqués dont le parenchyme cérébral a été ramené et infiltré est de 26,1%. De façon similaire à la qualité de l'exérèse chirurgicale le modèle multivarié montre le caractère pronostique indépendant de l'invasion cérébrale.

Devant l'impact de la qualité d'exérèse chirurgicale, l'étude de la SSR des différents paramètres s'est faite après ajustement au score Simpson. Bien que ces derniers n'aient pas montré de signification dans le modèle multivarié du fait probablement de la courte durée de suivi, les séries publiées ont rapporté leur caractère prédictif de la récurrence.

L'âge du patient au moment du diagnostic est un facteur pronostic évoqué par certains auteurs. Sous réserve de la durée de suivi, l'analyse de la récurrence en fonction du sexe montre une différence significative entre les 02 sexes en analyse univariée (P=0,03%, RR=2,3) et en analyse bi-variée résection subtotale (P=001, RR=6) dont le risque de récurrence est plus élevé chez le sexe masculin, cependant on ne retrouve pas de différence

significative entre les 02 sexes pour les résections totales ($p = 0,162$), ces données concordent avec ceux de la série de Kim (265 cas, 2006) (24).

La localisation tumorale : La qualité de l'exérèse chirurgicale dépend en grande partie de la topographie tumorale, dans la littérature les localisations tumorales ont été étudiées comme éventuels facteurs pronostiques. Dans notre série, les méningiomes de la convexité totalement réséqués montrent un risque de récurrence significativement élevée par rapport aux méningiomes des autres localisations ($P= 0,02$), cela concorde avec la série de Kim ($P=0,0152$)(24). La survie à 40 mois a été 78,7% pour les résections totales situées au niveau de la convexité versus 94,1% pour les résections totales en dehors de la convexité.

Le grade tumoral est considéré dans les différentes séries comme un facteur pronostic indépendant et significatif, dans notre série, la SSR est significativement associée au grade ajusté au score de Simpson ($P=0,000$). Les récurrences intéressent essentiellement les méningiomes de grade III que les méningiomes de grade II (83,3% versus 7,6%).

La survie à 40 mois a été de 65,5% pour les tumeurs de haut grade avec résections totale versus 31% pour les tumeurs de bas grade avec résection subtotalaire. L'étude de Palma montre, pour les méningiomes de grade II (42 tumeurs), la SSR à 5 et 10 ans est de 77% et 55% respectivement (113). Pour les méningiomes de grade III (29 tumeurs) la SSR est de 45% et 15% respectivement. La différence des SSR constatée dans notre série est liée à la durée de suivi. L'analyse bi-variée associant grade et qualité d'exérèse permet de constater que les récurrences précoces intéressent essentiellement méningiomes de grade I d'exérèse subtotalaire, situés au niveau de la base du crâne (04 cas), à proximité des structures vasculo-nerveuses (région pétroclival 01 cas et sinus caverneux 01 cas). Pour estimer le RR, nous avons réalisé un regroupement des méningiomes en haut et bas grade, la différence entre les méningiomes de haut et bas grade totalement réséqués était plus significative ($p= 0,000$).

La fraction de prolifération : représentée par :

L'index mitotique : Parmi les paramètres histologiques, l'index mitotique est considéré comme le facteur ayant le plus fort impact pronostique dans la série de Perry(112) avec un risque de récurrence élevé parmi les méningiomes totalement réséqués dont l'index mitotique ≥ 04 mitoses /10 champsx40. Ce seuil a été adopté par l'OMS comme critère des méningiomes atypiques.

Dans notre série, la différence entre les différentes classes de mitoses est significative pour les méningiomes totalement réséqués ($P=0,000$), La SSR à 40 mois a été de 60% pour les résections totales avec index $\geq 04/10$ champsX40 versus 98,4 % pour les résections totales avec index < 04 mitoses/ 10 champsx40. La survie à 40 mois pour les résections subtotalaires avec index < 04 mitoses est de 31.

La phospho-histone H3 : La SSR est significativement liée à l'index mitotique déterminé par PHH3 ($P=0,000$) dans les méningiomes totalement réséqués, le risque de récurrence est plus élevé quand l'index mitotique par PHH3 ≥ 05 mitoses/ 10 champs x40. La survie à 40 mois est de 59,5% pour les résections totales avec index ≥ 05 mitoses/ 10 champs X40 versus 98 % pour les résections totales avec index < 05 mitoses/10 champsx40. La SSR à 40 mois pour les résections subtotalaires avec index < 05 mitoses/10 champsx40 est de 31%. Ces données concordent bien avec ceux de la série de Kim et all (265 cas, 2007) (27).

L'approche quantitative dans l'estimation de la prolifération est la détermination du Ki67 et de MCM6.

Le marqueur de prolifération KI67 : L'impact pronostique du KI67 est indiscutable, nombreuses sont les études qui ont montré la corrélation entre l'index de prolifération et le grade et le risque récidive dans les méningiomes. Le seuil $\geq 10\%$ défini par la courbe ROC dans notre série est similaire à celui proposé par HO et al (2002)(208) et Torp et al (2005) (207) pour distinguer les méningiomes récidivants versus non récidivants parmi les méningiomes atypiques et anaplasiques. Il existe une différence significative entre les classe KI67 ($P=000$). La SSR à 40 mois est de 45,7% pour les résections totales avec $KI67 \geq 10\%$ versus 97,4% pour les résections totales dont le KI64 est $< 10\%$. Elle est de 31,3% pour les résections subtotaales dont le $KI67 < 10\%$.

D'autre part Roger et al ont montré dans leur série de 600 méningiomes que le KI 67 au seuil de 10% n'est pas un prédicteur statistiquement significatif de la survie globale des méningiomes de grade I totalement réséqués, dans notre série nous avons besoin de plus de recul. La détermination du KI67 reste une tâche subjective et les techniques d'immunomarquage et de comptage sont laboratoires dépendantes, ce qui a conduit à un chevauchement dans les valeurs publiées par les différentes séries concernant les différents grades.

La protéine MCM6 : De façon similaire aux autres protéines MCM, la protéine MCM6 joue rôle déterminant dans la réplication et la progression du cycle cellulaire, son rôle diagnostique a été admis par différentes études publiées (Saydam, 2010). Effectivement son utilisation a permis outre la réduction de la variabilité inter-observateurs entre les méningiomes de grade I et II, il a permis une détection rapide des tumeurs à indice de prolifération élevé. Cependant son rôle pronostique dans les méningiomes reste d'actualité et les études sont peu nombreuses. La revue de littérature nous a permis de constater que notre étude est la 2eme après celle de Gauchotte (2012) qui analyse l'impact diagnostique et pronostique de cet anticorps. Les séries publiées se sont intéressé essentiellement aux autres composants du groupe MCM (Hunt DP MCM2, 2002, Winther TL MCM7, 2017). Dans notre série nous constatons une différence significative entre les 02 classes de MCM6 au seuil fixé de 60% et après ajustement avec le score Simpson ($p= 0,000$) (Gauchotte $P=0,001$)(30). La SSR à 40 mois est de 79,5% pour les résections totales dont $MCM6 \geq 62\%$ versus 93% pour les résections totales dont MCM6 est $< 62\%$. Elle est de 31,1 % pour les résections subtotaales dont MCM6 est $< 62\%$.

Les critères mineurs : Le grading des méningiomes peut également être fait sur la base d'une combinaison de critères mineurs qui permettent de poser le diagnostic de méningiomes atypiques. Leurs définitions ambiguës dans le système OMS est responsable d'une variabilité inter- observateurs. Barresi et al ont montré dans leur dernier papier que l'impact pronostique de ces critères était plus déterminant lorsqu'ils sont associés à un index mitotique élevé ou à une invasion cérébrale (Barresi 2018)(205).

La présence de ces différents critères après ajustement au score Simpson est associée significativement à la SSR. (Cellularité $P= 0,000$, perte de l'architecture $P= 0,001$, macronucléole $P= 0,000$, augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique $P= 0,000$, nécrose $P=0,000$). La SSR à 40 mois a été de 64,1% pour les résections totales avec cellularité versus 99,1 % pour les résections totales sans cellularité. La SSR à 40 mois pour les résections subtotaales sans cellularité est de 41,8%. La SSR à 40 mois est de 60,8% pour les résections totales avec perte de l'architecture versus 97,1% sans perte de l'architecture. La SSR à 40 mois est de 33,2% pour les résections subtotaales sans perte de l'architecture.

La survie à 40 mois est de 64,7% pour les résections totales avec macronucléole versus

97,6% pour les résections totales sans macronucléole. La SSR à 40 mois pour les résections subtotaux sans macronucléole est de 33,2%.

La survie à 40 mois est de 47,4% pour les résections totales avec aspect lymphocytoïde versus 94,5% pour les résections totales sans aspect lymphocytoïde. Elles et de 33,2% pour les résections subtotaux sans aspect lymphocytoïde. La survie à 40 mois est de 61% pour les résections totales avec nécrose versus 94,0 % pour les résections totales sans nécrose. La SSR à 40 mois pour les résections subtotaux sans nécrose est de 31%. Ces résultats se rapprochent avec ceux de (Kim, 2006) (24).

4-4 Conclusion

Les méningiomes sont des tumeurs extra-axiales fréquentes mais qui restent devancées dans notre population par les gliomes, ce travail reflète cette incidence élevée.

Notre série montre une nette prédominance féminine : le ratio de masculinité (0,38) se rapproche de celui publié dans le registre CBTRUS (0,35), l'âge moyen du diagnostic chez la femme est plus précoce que celui rapporté dans la littérature.

Aucune notion de prédisposition génétique type neurofibromatose de type 2, de prise hormonale ou de pathologie tumorale concomitante n'a été signalée. On rapporte dans notre série 01 cas de méningiome post radiothérapie.

Le délai d'apparition des symptômes est variable, il est plus court chez les patients de sexe masculin. La symptomatologie clinique est conditionnée par la topographie de la tumeur et sa cinétique de progression. Elle est parfois discrète et non spécifique responsable d'un retard diagnostique.

Après suspicion clinique, l'imagerie par résonance magnétique a permis de montrer dans la quasi-totalité des cas des signes radiologiques caractéristiques des méningiomes. Les autres techniques d'imagerie modernes (IRM de perfusion et de diffusion PET- scan) ont été rarement réalisées.

Au moment du diagnostic, 25% des méningiomes présentaient une taille supérieure à 06 cm, ils prédominent essentiellement au niveau de la convexité.

Sur le plan topographique, la localisation la plus commune est la convexité gauche, elle intéresse notamment le sexe masculin.

Notre série se distingue par une fréquence des méningiomes sphénoïdaux et la fosse antérieure qui sont placés en 2^{ème} position, ils se caractérisent par leur agressivité clinique.

Les méningiomes de la fosse antérieure sont dominés par les méningiomes olfactifs, ceux de la fosse postérieure par les méningiomes du trou occipital. Les méningiomes médullaires se localisent essentiellement au niveau de l'étage thoracique ce qui concorde avec les données de la littérature. Les méningiomes intra-ventriculaires sans attache durale sont rares, nous en rapportons 01 cas.

Sur le plan radiologique, les méningiomes de la fosse postérieure sont responsables d'une hydrocéphalie, ceux de la convexité sont de grande taille et plus oedématogènes, ceux de la région sphénoïdale s'accompagnent d'une hyperostose. Bien que la lyse osseuse soit rare, elle a été retrouvée chez 07 patients sans signification péjorative dans 04 cas de notre série. Les tentatives actuelles d'approcher le diagnostic histologique notamment le grade par les nouvelles techniques d'imagerie notamment, impose une spécialisation des radiologues en neuropathologie.

Avec les progrès réalisés dans les techniques neurochirurgicales, l'exérèse chirurgicale totale demeure le « **gold standard** », elle a été **carcinologique** chez 294 tumeurs (93%) dont 14 (4%) ont récidivé dans un **délai de suivi** moyen de 24 mois. Chez 21 patients (6 %) l'exérèse a été subtotale à cause de l'emplacement de la tumeur dans des zones chirurgicalement inaccessibles (base du crane fosse antérieure et postérieure à proximité des sinus) et dont 33% ont récidivé dans le même délai.

L'inclusion en totalité de l'ensemble des résections macroscopiques a permis une recherche optimale de l'invasion du parenchyme cérébral retrouvée dans 71 cas dont 22 cas étaient envahis et dont 03 cas ont permis un diagnostic exclusif de méningiome

atypique. L'élargissement de l'exérèse chirurgicale au parenchyme cérébral est une question d'actualité en neurochirurgie notamment après intégration de l'invasion dans le nouveau système de grading de l'OMS.

Notre étude a confirmé le caractère non péjoratif de l'extension osseuse et dure-mérienne puisque les méningiomes de grade I représentent 57% des extensions dure-mériennes et 90% des extensions osseuses, cependant il a été admis que leur présence est l'équivalent d'une résection subtotalaire qui sera responsable d'un risque de récurrence élevé.

Le diagnostic histologique notamment de méningiome atypique s'est amélioré tout au long de notre travail, l'examen attentif de toutes les tranches de section au fort grossissement parfois orienté par un KI 67 a permis une estimation optimale de l'index de prolifération, l'application rigoureuse des définitions des critères mineurs et leur élargissement aux définitions de Perry et Brat (surgical neuropathology 2010, 2017) a minimisé leur subjectivité ce qui a permis de stabiliser leur fréquence aux normes internationales .

Une étude anatomo-pathologique optimale nécessite de la part du neuropathologiste une connaissance parfaite des différentes variantes morphologiques ainsi que des avancées moléculaires pour une estimation rationnelle du pronostic notamment le risque de récurrence et bien sûr sans occulter la préparation au diagnostic intégré des méningiomes qui se prépare pour les prochaines révisions OMS.

L'analyse des corrélations âge, sexe et grade a permis une constatation intéressante, chez les patients de sexe masculin la tranche d'âge des méningiomes de haut grade est plus jeune que celle de bas grade, chez la femme la distribution des lésions de haut grade est homogène entre les différentes tranches d'âge.

Ce travail montre la sensibilité et la spécificité des marqueurs de prolifération PHH3, KI67 et MCM6. Effectivement l'aire sous la courbe ROC était supérieure à 96% pour l'ensemble des marqueurs. Ajustement des seuils au profit de la spécificité est en concordance avec ceux de la littérature. Le coefficient de corrélation de Pearson et le coefficient kappa montrent une bonne corrélation et une bonne concordance entre ces marqueurs de prolifération et l'index mitotique. Effectivement, l'évaluation de la prolifération cellulaire par immunohistochimie représente un soutien complémentaire pour l'histologie et permet d'affiner la classification OMS pour mieux prédire le risque de récurrence et la survie globale. Cependant des seuils propres à chaque laboratoire doivent **être identifiés**. Malgré les contraintes techniques le coefficient kappa de la protéine MCM6 et de l'index mitotique est le plus élevé ce qui fait d'elle un marqueur prometteur pour l'évaluation correcte du profil prolifératif et la prédiction du pronostic des méningiomes, cependant ceci doit être soutenu par un suivi plus important.

L'analyse multivariée montre que les principaux facteurs histo-pronostiques associés à la survie sans récurrence sont la qualité de l'exérèse chirurgicale et **l'invasion du parenchyme cérébral**. La qualité de l'exérèse chirurgicale est le facteur pronostique primordial, le grade histologique est un facteur pronostique indépendant supplémentaire qui n'a de valeur prédictive optimale que si la résection est totale. Ces données ont été validées par la littérature.

Le délai de suivi de notre série est moyen, la survie sans récurrence à 24 mois est de 94 % et 83% à 48 mois. **Néanmoins les différentes variables (âge, la localisation, le grade, l'index mitotique, la perte de l'architecture, la cellularité, le macronucléole, l'aspect lymphocytoïde, la nécrose, le PHH3, le KI67 et la MCM6)** montrent un impact sur la survie

sans récurrence.

Les points forts de ce travail sont : son caractère multicentrique, le nombre de l'effectif, et l'utilisation d'une technique immunohistochimique de pointe (technique polymérique, automate Ventana pour le ki67 et PHH3).

Les limites sont la durée moyenne de suivi pour une tumeur dont les récurrences sont tardives et l'utilisation de deux clones différents pour l'anticorps MCM6 (Thermo- Fisher, Zeta Corporation).

Dans notre pratique des progrès sont attendus particulièrement :

- Une spécialisation des pathologistes en neuropathologie.
- Une généralisation pour les méningiomes de moyens d'imagerie modernes (imagerie multimodale).
- Une prise en charge thérapeutique rationnelle basée sur une concertation pluridisciplinaire notamment pour les méningiomes de grade II.

4-5 Les perspectives

- Disposer de techniques récentes d'immunohistochimie avec intégration de nouveaux anticorps notamment ceux avec un impact thérapeutique anti-AKT1 (ab28422).
- Intégrer dans le panel de l'unité d'hybridation des marqueurs moléculaires destinés à la recherche de pertes chromosomiques spécifiques de progression (1p36/1q25, 7, 9p34, 10, 14q32.3, 15q22, 17q21, 18q21, 22q11.2, X and Y).
- Toutes ces mesures permettent d'une part une appréciation optimale du risque de récurrence, d'autre part une orientation thérapeutique rationnelle pour une pathologie dont la prise en charge a bénéficié d'importants progrès techniques aussi bien sur le plan diagnostique que thérapeutique.

VI. Annexe

Annexe 01

FICHE TECHNIQUE DES MENINGIOMES

Nom..... Prénom.....
Sexe..... Date de naissance..... profession.....
N dossier clinique.....

CLINIQUE

Asymptomatique.....
Date des premiers signes cliniques / /
Troubles visuelles OUI NON
Hypertension intra-crânienne OUI NON
Comitialité OUI NON
Déficit sensitif/moteur OUI NON
Autres pathologies tumorales associées..... OUI NON
NF2 OUI NON
Traitement hormonal..... OUI NON
Type.....

IMAGERIE

Localisation.....
Taille.....
Hydrocéphalie OUI NON
Prise de contraste..... OUI NON
Infiltration du parenchyme..... OUI NON
Hyperostose OUI NON
Œdème péri lésionnel OUI NON
Localisations multiples OUI NON
Envahissement OUI NON
Artériographie/Embolisation..... OUI NON

CHIRURGIE

Service..... Nom du chirurgien.....
Document vidéo.....

EXÉRÈSE

Date / /
Qualité de l'exérèse.....
Infiltration des sinus : OUI NON
Score de Simpson 1 2 3 4 5

RÉCIDIVES

Nombre.....
Date de chirurgie des récidives / /
Récidives:
unifocale
bifocale
multifocale

Annexe 01 (suite)

RADIOTHÉRAPIE

Centre.....
Dose.....
Date du début/...../.....
Date de fin/...../.....

CHIMIOTHÉRAPIE

formes récidivantes
formes de haut grade.....
Centre.....
Type..... protocole.....
Date de début.....
Nombre de cures.....

Annexe 02

SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE / EHS DOUERA FICHE ANATOMOPATHOLOGIQUE DES MENINGIOMES

Nom..... prénom : Age Sexe

Numéro d'identification :

Hôpital..... nom du chirurgien :.....

Numéro du dossier.....

Nature du prélèvement.....

Biopsie à ciel ouvert

Biopsie stéréotaxique

Résection non fragmentée :..... Taille :.....

Résection fragmentée (estimation de la taille) :.....

Dure mère (si adressée à part) : nombre de fragments..... taille cm

Os : nombre..... taille..... cm

Siège de la tumeur:

Convexité : Para sagittal : Faux du cerveau :

Base du crane: Tente du cervelet : Fausse cérébrale postérieure :

Ventriculaire : Sphéno-orbitaire : Olfactif :

sinus caverneux Vertébral :

Autres :

Type histologique : classification OMS 2007

Nombre de mitoses : <4 >4 >20

MÉNINGIOME DE GRADE I :

Méningothéliomateux..... OUI NON

Fibroblastique..... OUI NON

Transitionnel..... OUI NON

Psammomateux..... OUI NON

Angiomateux..... OUI NON

Microkystique..... OUI NON

Sécrétoire..... OUI NON

Riche en lympho-plasmocytes..... OUI NON

Métaplastique..... OUI NON

MÉNINGIOME DE GRADE II :

Méningiome atypique..... OUI NON

Cellularité augmentée..... OUI NON

Petites cellules avec rapport N /c augmenté..... OUI NON

Nucléoles proéminents..... OUI NON

Perte de l'organisation de l'architecture..... OUI NON

Nécrose..... OUI NON

A cellules claires..... OUI NON %

Chordoïde..... OUI NON %

Rhabdoïde..... OUI NON %

Annexe 02 (suite)

MÉNINGIOME DE GRADE III :

Méningiome papillaire OUI NON
Méningiome rhabdoïde OUI NON
Méningiome anaplasique OUI NON

AUTRES SPÉCIFICITÉS :

Extension dure-mère OUI NON
Extension osseuse OUI NON
Invasion du parenchyme cérébral OUI NON

IMMUNOHISTOCHEMIE

Phospho-histone H3 : nombre de noyaux marqués /10 champs X 40

Ki67 : % de noyaux marqués

MCM6 : % des noyaux marqués

Autres marqueurs immunohistochimiques : OUI NON
Type :

Résultats :

CONCLUSION

.....

.....

.....

.....

.....

Annexe 03

WHO grade	Criteria
I	Mitosis <4/10 HPF
II	Mitosis 4-19/10 HPF or 3 or more of the following five features Increased cellularity Uninterrupted patternless or sheet-like growth Small cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio Prominent nucleoli Foci of "spontaneous" or "geographic" necrosis
III	Mitosis \geq 20/10 HPF or exhibiting loss of differentiated features resulting in carcinoma, melanoma, or sarcoma-like appearances

WHO: The World Health Organization, HPF: High power field

Figure 109: grading OMS 2007.

Annexe 04

Grade I

- Low mitotic rate, less than four per ten high-power fields (HPFs)
- Absence of brain invasion
- Nine subtypes

Grade II (atypical)

- Mitotic rate four to 19 per HPF
- Or brain invasion
- Or three of five specific histologies: spontaneous necrosis, sheeting, prominent nucleoli, high cellularity, and small cells

Grade III (anaplastic)

- Mitotic rate more than 20 per HPF
- Or specific histologies: papillary or rhabdoid meningioma

Figure 110 : grading OMS 2016

Annexe 05

Protocole de décalcification

- 1. Après fixation au formol, rinçage à l'eau courante des fragments osseux.**
- 2. Immersion dans le produit décalcifiant (acide nitrique à 5%), le volume du produit décalcifiant doit atteindre 20 à 50 fois le volume des fragments tissulaires.**
- 3. Vérification régulière de la qualité de décalcification (coupe de bistouri).**
- 4. Alternance entre décalcification et fixation au formol.**
- 5. Après décalcification correcte, rinçage à l'eau courante.**
- 6. Inclusion des prélèvements osseux dans les cassettes.**

Annexe 06

Melanotic schwannoma	9560/1	Osteochondroma	9210/0
Neurofibroma	9540/0	Osteosarcoma	9180/3
Atypical neurofibroma	9540/0		
Plexiform neurofibroma	9550/0	Melanocytic tumours	
Perineurioma	9571/0	Meningeal melanocytosis	8728/0
Hybrid nerve sheath tumours		Meningeal melanocytoma	8728/1
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3	Meningeal melanoma	8720/3
Epithelioid MPNST	9540/3	Meningeal melanomatosis	8728/3
MPNST with perineurial differentiation	9540/3		
Meningiomas		Lymphomas	
Meningioma	9530/0	Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	9680/3
Meningothelial meningioma	9531/0	Immunodeficiency-associated CNS lymphomas	
Fibrous meningioma	9532/0	AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma	
Transitional meningioma	9537/0	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	
Psammomatous meningioma	9533/0	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Angiomatous meningioma	9534/0	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
Microcystic meningioma	9530/0	Low-grade B-cell lymphomas of the CNS	
Secretory meningioma	9530/0	T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS	
Lymphoplasmacyte-rich meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3
Metaplastic meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9702/3
Chordoid meningioma	9538/1	MALT lymphoma of the dura	9699/3
Clear cell meningioma	9538/1		
Atypical meningioma	9539/1	Histiocytic tumours	
Papillary meningioma	9538/3	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Rhabdoid meningioma	9538/3	Erdheim-Chester disease	9750/1
Anaplastic (malignant) meningioma	9530/3	Rosai-Dorfman disease	
		Juvenile xanthogranuloma	
		Histiocytic sarcoma	9755/3
Mesenchymal, non-meningothelial tumours		Germ cell tumours	
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma**		Germinoma	9064/3
Grade 1	8815/0	Embryonal carcinoma	9070/3
Grade 2	8815/1	Yolk sac tumour	9071/3
Grade 3	8815/3	Choriocarcinoma	9100/3
Haemangioblastoma	9161/1	Teratoma	9080/1
Haemangioma	9120/0	Mature teratoma	9080/0
Epithelioid haemangioendothelioma	9133/3	Immature teratoma	9080/3
Angiosarcoma	9120/3	Teratoma with malignant transformation	9084/3
Kaposi sarcoma	9140/3	Mixed germ cell tumour	9085/3
Ewing sarcoma / PNET	9364/3		
Lipoma	8850/0	Tumours of the sellar region	
Angiolipoma	8861/0	Craniopharyngioma	9350/1
Hibernoma	8880/0	Adamantinomatous craniopharyngioma	9351/1
Liposarcoma	8850/3	Papillary craniopharyngioma	9352/1
Desmoid-type fibromatosis	8821/1	Granular cell tumour of the sellar region	9582/0
Myofibroblastoma	8825/0	Pituicytoma	9432/1
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	Spindle cell oncocytoma	8290/0
Benign fibrous histiocytoma	8830/0		
Fibrosarcoma	8810/3	Metastatic tumours	
Undifferentiated pleomorphic sarcoma / malignant fibrous histiocytoma	8802/3		
Leiomyoma	8890/0		
Leiomyosarcoma	8890/3		
Rhabdomyoma	8900/0		
Rhabdomyosarcoma	8900/3		
Chondroma	9220/0		
Chondrosarcoma	9220/3		
Osteoma	9180/0		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [742A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions. *These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O. *Italics*: Provisional tumour entities. **Grading according to the 2013 WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.

Figure 111 : classification OMS des tumeurs du système nerveux central.

Annexe 07

Fiche technique du microscope optique

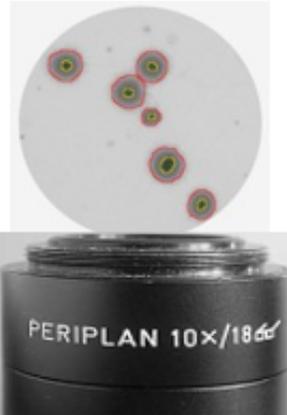
MESURER DES LONGUEURS PRECISES SUR UNE PREPARATION MICROSCOPIQUE.

1- Rappel: Le champ d'observation.

- Le champ du microscope (ou d'observation) est la zone d'observation éclairée qui apparaît au manipulateur, ce qui correspond au cercle blanc que l'on voit en regardant dans l'oculaire.

2- Mesure du champ d'observation.

- Choisissez l'objectif qui permet de mieux voir les structures étudiées (exemple x4).
- Estimer le grossissement: oculaire x objectif.
- Placer une règle graduée transparente (ou 1 cm² de papier millimétré à la place de la lame).



3- Calcul du diamètre du champ.

- On mesure le nombre de graduations (ici 4), le diamètre du champ est donc de 4 mm.
- De même, si on passe au grossissement 400, le diamètre sera 10 fois plus petit (ici 0,4 mm = 400 μm). Rappel: 1 mm = 1000 microns (ou μm).

5- Mesure de la longueur des cellules.

4- Confirmation à partir des caractéristiques de l'oculaire.

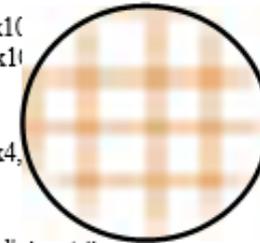
- Par exemple, sur un oculaire on peut lire ceci: x16. Le premier chiffre correspond au grossissement: x16. Le second est l'indice du champ 16.

- Si la préparation est observée avec un objectif x4, peut calculer le diamètre grâce à la formule:

diamètre du champ = indice du champ / valeur de l'objectif

Soit ici: $16/4 = 4$ mm

- Cette valeur doit confirmer celle mesurée avec la règle ou le papier millimétré.



Annexe 08

Protocole d'immuno-histochimie de PHH3 et Ki67 (pour le Ventana Benchmark® XT)

1. Allumer le module de coloration du Ventana Benchmark® XT et lancer le logiciel. Consulter les instructions de fonctionnement fournies par le fabricant du Ventana Benchmark® XT.
2. Sélectionner les paramètres du protocole suivants dans le logiciel Benchmark® XT.
 - 2.1. Paraffine (sélectionné)
 - 2.2. Déparaffinage (sélectionné)
 - 2.3. Conditionnement des cellules (sélectionné) b
 - 2.4. Conditionneur n° 1 (sélectionné)
 - 2.5. CC1 léger (sélectionné)
 - 2.6. CC1 standard (sélectionné)
 - 2.7. CC1 étendu (sélectionné)
 - 2.8. Températures d'incubation de l'Ac (sélectionné)
 - 2.9. Inc. Ac. 37 °C. (Sélectionné)
 - 2.10. Anticorps PHH3 (sélectionné).
 - 2.11. Amplifier (sélectionné)
 - 2.12. Colorant de contraste (Sélectionné).
 - 2.13. Post colorant de contraste (Sélectionné)
 - 2.14. Appliquer 1 goutte de [Réactif bleuissant] (Post colorant de contraste), appliquer la lamelle et incuber pendant 4 minutes. .
3. Sélectionner ou créer les étiquettes de chaque lame en vous assurant que chaque étiquette correspond à un seul protocole de coloration.
4. Appliquer l'étiquette appropriée sur chaque lame.
5. Charger les lames sur le carrousel.
6. Charger les distributeurs de réactifs et monter le plateau des réactifs sur le carrousel.
7. Remplir les bonbonnes de réactifs en vrac.
8. Vérifier la bonbonne du module d'élimination des déchets et la vider si nécessaire.
11. Sélectionner "EXÉCUTER" sur l'écran de l'ordinateur principal du Benchmark® XT avant de commencer la coloration.
12. Une fois le cycle terminé, impression du résumé du protocole et les rapports d'exécution des colorations.
13. Retirer les lames de l'instrument et les rincer dans de l'eau savonneuse pendant 3 à 5 minutes ou jusqu'à ce que le résidu de lamelle liquide ne soit plus visible.
14. Déshydrater les lames.
 - 14.1. Immerger les lames dans de l'éthanol 95 % pendant 1 minute, ou à 25 reprises.
 - 14.2. Immerger les lames dans l'alcool absolu à 4 reprises de 1 minute, ou 25 fois, chacune.
 - 14.3. Nettoyer avec du xylène, à 3 reprises de 1 minute, ou 25 fois, chacune
15. Recouvrir les lames d'une lamelle avec un milieu de montage non aqueux.

VII. Bibliographie

1. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncology*. 6 nov 2017;19(suppl_5):v1-88.
2. Darlix A, Zouaoui S, Rigau V, Bessaoud F, Figarella-Branger D, Mathieu-Daudé H, et al. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *Journal of Neuro-Oncology*. févr 2017;131(3):525-46.
3. Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, et al. Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie*. mars 2018;64(1):5-14.
4. Bi WL, Abedalthagafi M, Horowitz P, Agarwalla PK, Mei Y, Aizer AA, et al. Genomic landscape of intracranial meningiomas. *Journal of Neurosurgery*. sept 2016;125(3):525-35.
5. Domingues P, González-Tablas M, Otero Á, Pascual D, Ruiz L, Miranda D, et al. Genetic/molecular alterations of meningiomas and the signaling pathways targeted. *Oncotarget* [Internet]. 10 mai 2015 [cité 29 juin 2018];6(13). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/3870>
6. Al-Mefty O, DeMonte F, McDermott MW, éditeurs. *Al-Mefty's Meningiomas*. 2nd ed. New York: Thieme Medical; 2011. 432 p.
7. Lee JH, éditeur. *Meningiomas: diagnosis, treatment, and outcome*. London: Springer; 2008. 639 p.
8. Tamrazi B, Shiroishi MS, Liu C-SJ. Advanced Imaging of Intracranial Meningiomas. *Neurosurgery Clinics of North America*. avr 2016;27(2):137-43.
9. Zikou A, Alexiou GA, Goussia A, Kosta P, Xydis V, Voulgaris S, et al. The role of diffusion tensor imaging and dynamic susceptibility perfusion MRI in the evaluation of meningioma grade and subtype. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. juill 2016;146:109-15.
10. Weltgesundheitsorganisation. WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th edition. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, éditeurs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016. 408 p. (World Health Organization classification of tumours).
11. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. juin 2016;131(6):803-20.
12. Perry A. Meningiomas. In: *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 28 juin 2018]. p. 259-98. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323449410000138>
13. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, et al. Genomic Analysis of Non-NF2 Meningiomas Reveals Mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science*. 1 mars 2013;339(6123):1077-80.
14. Domingues PH, Sousa P, Otero Á, Gonçalves JM, Ruiz L, de Oliveira C, et al. Proposal for a new risk stratification classification for meningioma based on patient age, WHO tumor grade, size, localization, and karyotype. *Neuro-Oncology*. mai 2014;16(5):735-47.
15. Nanda A, Bir SC, Konar S, Maiti TK, Bollam P. World Health Organization Grade I Convexity Meningiomas: Study on Outcomes, Complications and Recurrence Rates. *World Neurosurgery*. mai 2016;89:620-627.e2.
16. Gousias K, Schramm J, Simon M. The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in

- modern meningioma management. *Journal of Neurosurgery*. sept 2016;125(3):551-60.
17. Apra C, Peyre M, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 4 mars 2018;18(3):241-9.
 18. Pearson BE, Markert JM, Fisher WS, Guthrie BL, Fiveash JB, Palmer CA, et al. Hitting a moving target: evolution of a treatment paradigm for atypical meningiomas amid changing diagnostic criteria: A case series. *Neurosurgical Focus*. mai 2008;24(5):E3.
 19. Graffeo CS, Leeper HE, Perry A, Uhm JH, Lachance DJ, Brown PD, et al. Revisiting Adjuvant Radiotherapy After Gross Total Resection of World Health Organization Grade II Meningioma. *World Neurosurgery*. juill 2017;103:655-63.
 20. Benz LS, Wrensch MR, Schildkraut JM, Bondy ML, Warren JL, Wiemels JL, et al. Quality of life after surgery for intracranial meningioma: QOL After Surgery for Meningioma. *Cancer*. 1 janv 2018;124(1):161-6.
 21. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology*. oct 2015;17(suppl 4):iv1-62.
 22. Telugu RB. Histopathological and Immunohistochemical Evaluation of Meningiomas with Reference to Proliferative Markers p53 and Ki-67. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH [Internet]*. 2016 [cité 28 juin 2018]; Disponible sur: http://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=1&page=EC15&issn=0973-709x&id=7117
 23. Boulagnon-Rombi C, Fleury C, Fichel C, Lefour S, Marchal Bressenot A, Gauchotte G. Immunohistochemical Approach to the Differential Diagnosis of Meningiomas and Their Mimics. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. avr 2017;76(4):289-98.
 24. Kim Y-J, Ketter R, Henn W, Zang KD, Steudel W-I, Feiden W. Histopathologic indicators of recurrence in meningiomas: correlation with clinical and genetic parameters. *Virchows Archiv*. 8 nov 2006;449(5):529-38.
 25. Kim D, Niemierko A, Hwang WL, Stemmer-Rachamimov AO, Curry WT, Barker FG, et al. Histopathological prognostic factors of recurrence following definitive therapy for atypical and malignant meningiomas. *Journal of Neurosurgery*. avr 2018;128(4):1123-32.
 26. Terzi A, Saglam EA, Barak A, Soylemezoglu F. The significance of immunohistochemical expression of Ki-67, p53, p21, and p16 in meningiomas tissue arrays. *Pathology - Research and Practice*. mai 2008;204(5):305-14.
 27. Kim Y-J, Ketter R, Steudel W-I, Feiden W. Prognostic Significance of the Mitotic Index Using the Mitosis Marker Anti-Phosphohistone H3 in Meningiomas. *American Journal of Clinical Pathology*. juill 2007;128(1):118-25.
 28. Winther TL, Arnli MB, Salvesen Ø, Torp SH. Phosphohistone-H3 Proliferation Index Is Superior to Mitotic Index and MIB-1 Expression as a Predictor of Recurrence in Human Meningiomas. *American Journal of Clinical Pathology*. oct 2016;146(4):510-20.
 29. Duregon E, Cassenti A, Pittaro A, Ventura L, Senetta R, Rudà R, et al. Better see to better agree: phosphohistone H3 increases interobserver agreement in mitotic count for meningioma grading and imposes new specific thresholds. *Neuro-Oncology*. mai 2015;17(5):663-9.

30. Gauchotte G, Vigouroux C, Rech F, Battaglia-Hsu S-F, Soudant M, Pinelli C, et al. Expression of Minichromosome Maintenance MCM6 Protein in Meningiomas is Strongly Correlated With Histologic Grade and Clinical Outcome: The American Journal of Surgical Pathology. févr 2012;36(2):283-91.
31. Chevalier S, Chevalier N. Comment mettre en route un cycle de réplication de l'ADN chez les eucaryotes ? médecine/sciences. 1997;13(11):l.
32. Anne G. Etude des marqueurs moléculaires du cycle cellulaire dans des méningiomes récidivants et non récidivants. 2017;96.
33. Hemminki K, Tretli S, Olsen JH, Tryggvadottir L, Pukkala E, Sundquist J, et al. Familial risks in nervous system tumours: joint Nordic study. British Journal of Cancer. juin 2010;102(12):1786-90.
34. Perry A, Brat DJ, éditeurs. Practical surgical neuropathology: a diagnostic approach. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. 620 p. (Pattern recognition series).
35. The impact of age and sex on the incidence of glial tumors in New York state from 1976 to 1995. J Neurosurg. 2000;93:8.
36. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Family and personal medical history and risk of meningioma: Clinical article. Journal of Neurosurgery. déc 2011;115(6):1072-7.
37. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women. Cancer. 15 mars 2002;94(6):1626-35.
38. Terry MB, Howe G, Pogoda JM, Zhang FF, Ahlbom A, Choi W, et al. An International Case-Control Study of Adult Diet and Brain Tumor Risk: A Histology-Specific Analysis by Food Group. Annals of Epidemiology. mars 2009;19(3):161-71.
39. Bethke L, Murray A, Webb E, Schoemaker M, Muir K, McKinney P, et al. Comprehensive Analysis of DNA Repair Gene Variants and Risk of Meningioma. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 20 févr 2008;100(4):270-6.
40. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. Neuro-Oncology. 1 nov 2012;14(11):1316-24.
41. Yonehara S, Brenner AV, Kishikawa M, Inskip PD, Preston DL, Ron E, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of first primary tumors of the central nervous system and related organs among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1958-1995. Cancer. 1 oct 2004;101(7):1644-54.
42. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females: Clinical article. Journal of Neurosurgery. mars 2013;118(3):649-56.
43. Cea-Soriano L, Blenk T, Wallander M-A, Rodríguez LAG. Hormonal therapies and meningioma: Is there a link? Cancer Epidemiology. avr 2012;36(2):198-205.
44. Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological literature Author(s): Anne Cowppli-Bony, Ghislaine Bouvier, Marjory Rué, Hugues Loiseau, Anne Vital, Pierre Lebaillly, Pascale Fabbro-Peray and Isabelle Baldi. Cancer Causes & Control. 2011;22(5):697-714.
45. Carlberg M, Söderqvist F, Hansson Mild K, Hardell L. Meningioma patients diagnosed 2007–2009 and

the association with use of mobile and cordless phones: a case-control study. *Environmental Health* [Internet]. déc 2013 [cité 27 juin 2018];12(1). Disponible sur: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-12-60>

46. Wang P, Ji W-J, Zhang X, Li S, Yan C-X. Allergy reduces the risk of meningioma: a meta-analysis. *Scientific Reports*. 10 janv 2017;7:40333.
47. Loiseau H, Huchet A, Rué M, Cowppli-Bony A, Baldi I. Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives. *Revue Neurologique*. août 2009;165(8-9):650-70.
48. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *Journal of Neuro-Oncology*. sept 2010;99(3):307-14.
49. Chozick BS, Reinert SE, Greenblatt SH. Incidence of seizures after surgery for supratentorial meningiomas: a modern analysis. *Journal of Neurosurgery*. mars 1996;84(3):382-6.
50. Ibrahim K, Appleton R. Seizures as the presenting symptom of brain tumours in children. *Seizure*. mars 2004;13(2):108-12.
51. Lobato RD, Alday R, Gómez PA, Rivas JJ, Domínguez J, Cabrera A, et al. Brain oedema in patients with intracranial meningioma: Correlation between clinical, radiological, and histological factors and the presence and intensity of oedema. *Acta Neurochirurgica*. mai 1996;138(5):485-94.
52. Bitzer M, Nägele T, Geist-Barth B, Klose U, Grönewäller E, Morgalla M, et al. Role of hydrodynamic processes in the pathogenesis of peritumoral brain edema in meningiomas. *Journal of Neurosurgery*. oct 2000;93(4):594-604.
53. Nassehi D, Dyrbye H, Andresen M, Thomsen C, Juhler M, Laursen H, et al. Vascular endothelial growth factor A protein level and gene expression in intracranial meningiomas with brain edema: VEGF-A PROTEIN LEVEL AND GENE EXPRESSION IN INTRACRANIAL MENINGIOMAS. *APMIS*. déc 2011;119(12):831-43.
54. Morokoff AP, Zauberman J, Black PM. Surgery for Convexity Meningiomas. *Neurosurgery*. sept 2008;63(3):427-34.
55. Welge-Luessen A. Olfactory function in patients with olfactory groove meningioma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 févr 2001;70(2):218-21.
56. Nakamura M, Roser F, Struck M, Vorkapic P, Samii M. TUBERCULUM SELLAE MENINGIOMAS. *Neurosurgery*. nov 2006;59(5):1019-29.
57. Tokgoz N, Oner YA, Kaymaz M, Ucar M, Yilmaz G, Tali TE. Primary Intraosseous Meningioma: CT and MRI Appearance. 2005;4.
58. Roser F, Nakamura M, Jacobs C, Vorkapic P, Samii M. Sphenoid wing meningiomas with osseous involvement. *Surgical Neurology*. juill 2005;64(1):37-43.
59. Mirone G, Chibbaro S, Schiabello L, Tola S, George B. EN PLAQUE SPHENOID WING MENINGIOMAS: RECURRENCE FACTORS AND SURGICAL STRATEGY IN A SERIES OF 71 PATIENTS. *Operative Neurosurgery*. déc 2009;65:ons100-9.
60. Goel A, Kothari M. Editorial: Cavernous sinus meningiomas. *Journal of Neurosurgery*. nov 2010;113(5):1085-1085.
61. Shukla D, Behari S, Jaiswal AK, Banerji D, Tyagi I, Jain VK. Tentorial meningiomas: operative nuances

- and perioperative management dilemmas. *Acta Neurochirurgica*. sept 2009;151(9):1037-51.
62. Bassiouni H, Asgari S, König H-J, Stolke D. Meningiomas of the falcotentorial junction: selection of the surgical approach according to the tumor type. *Surgical Neurology*. avr 2008;69(4):339-49.
 63. Cudlip SA, Wilkins PR, Johnston FG, Moore AJ, Marsh HT, Bell BA. Posterior Fossa Meningiomas: Surgical Experience in 52 Cases. :6.
 64. Posterior petrous meningiomas: 82 cases. *J Neurosurg*. 2005;102:6.
 65. Little KM, Friedman AH, Sampson JH, Wanibuchi M, Fukushima T. Surgical Management of Petroclival Meningiomas: Defining Resection Goals Based on Risk of Neurological Morbidity and Tumor Recurrence Rates in 137 Patients. *Neurosurgery*. mars 2005;56(3):546-59.
 66. Bruneau M, George B. Classification system of foramen magnum meningiomas. *Journal of Craniovertebral Junction and Spine*. 2010;1(1):10.
 67. Ramina R, Maniglia JJ, Fernandes YB, Paschoal JR, Pfeilsticker LN, Neto MC. Tumors of the Jugular Foramen: Diagnosis and Management: Operative Neurosurgery. juill 2005;57:59-68.
 68. Westwick HJ, Shamji MF. Effects of sex on the incidence and prognosis of spinal meningiomas: a Surveillance, Epidemiology, and End Results study. *Journal of Neurosurgery: Spine*. sept 2015;23(3):368-73.
 69. Kim EY, Kim ST, Kim H-J, Jeon P, Kim KH, Byun HS. Intraventricular meningiomas: radiological findings and clinical features in 12 patients. *Clinical Imaging*. mai 2009;33(3):175-80.
 70. Kuratsu J, Ushio Y. Epidemiological Study of Primary Intracranial Tumors in Childhood. *Pediatric Neurosurgery*. 1996;25(5):240-7.
 71. Dudley RWR, Torok MR, Randall S, Béland B, Handler MH, Mulcahy-Levy JM, et al. Pediatric versus adult meningioma: comparison of epidemiology, treatments, and outcomes using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Journal of Neuro-Oncology*. mai 2018;137(3):621-9.
 72. Kawasaki Y, Uchida S, Onishi K, Okanari K, Fujiki M. Pediatric nondura-based clear cell meningioma of the cauda equina: case report and review of literature. *British Journal of Neurosurgery*. 24 janv 2018;1-4.
 73. Patil CG, Veeravagu A, Lad SP, Boakye M. Craniotomy for resection of meningioma in the elderly: a multicentre, prospective analysis from the National Surgical Quality Improvement Program. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mai 2010;81(5):502-5.
 74. Hortobágyi T, Bencze J, Murnyák B, Kouhsari MC, Bognár L, Marko-Varga G. Pathophysiology of meningioma growth in pregnancy. *Open Medicine [Internet]*. 13 juill 2017 [cité 28 juin 2018];12(1). Disponible sur: <http://www.degruyter.com/view/j/med.2017.12.issue-1/med-2017-0029/med-2017-0029.xml>
 75. Huang H, Buhl R, Hugo HH, Mehdorn HM. Clinical and Histological Features of Multiple Meningiomas Compared with Solitary Meningiomas. *Neurological Research*. avr 2005;27(3):324-32.
 76. Guermazi A, Lafitte F, Miaux Y, Adem C, Bonneville J-F, Chiras J. The dural tail sign—beyond meningioma. *Clinical Radiology*. févr 2005;60(2):171-88.
 77. Saloner D, Uzelac A, Hetts S, Martin A, Dillon W. Modern meningioma imaging techniques. *Journal of Neuro-Oncology*. sept 2010;99(3):333-40.

78. Bendszus M, Warmuth-Metz M, Burger R, Klein R, Tonn JC, Solymosi L. Diagnosing dural metastases: the value of 1 H magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology*. 2 avr 2001;43(4):285-9.
79. Lin B-J, Chou K-N, Kao H-W, Lin C, Tsai W-C, Feng S-W, et al. Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. nov 2014;121(5):1201-8.
80. Tomura N. Neuroradiological findings of atypical meningiomas. *CMIG Extra: Cases*. juin 2004;28(4):33-9.
81. Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT. Meningiomas: the role of preoperative angiography and embolization. *Neurosurgical Focus*. juill 2003;15(1):1-4.
82. Zimny A, Sasiadek M. Contribution of perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation of meningiomas and other extra-axial tumors: case reports and literature review. *Journal of Neuro-Oncology*. juill 2011;103(3):777-83.
83. Zhang H, Rödiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Perfusion MR imaging for differentiation of benign and malignant meningiomas. *Neuroradiology*. juin 2008;50(6):525-30.
84. Sanverdi SE, Ozgen B, Oguz KK, Mut M, Dolgun A, Soylemezoglu F, et al. Is diffusion-weighted imaging useful in grading and differentiating histopathological subtypes of meningiomas? *European Journal of Radiology*. sept 2012;81(9):2389-95.
85. Gupta A, Prabhu SM, Sureka J, Chacko G. Role of diffusion weighted MRI in differentiating typical from atypical meningiomas at 1.5 and 3T MRI. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. sept 2013;44(3):635-40.
86. Filippi CG, Edgar MA, Ulug AM, Prowda JC, Heier LA, Zimmerman RD. Appearance of Meningiomas on Diffusion-weighted Images: Correlating Diffusion Constants with Histopathologic Findings. 2001;8.
87. Zhang H, Rödiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Preoperative subtyping of meningiomas by perfusion MR imaging. *Neuroradiology*. oct 2008;50(10):835-40.
88. Hwang WL, Marciscano AE, Niemierko A, Kim DW, Stemmer-Rachamimov AO, Curry WT, et al. Imaging and extent of surgical resection predict risk of meningioma recurrence better than WHO histopathological grade. *Neuro-Oncology*. juin 2016;18(6):863-72.
89. Kawahara Y, Nakada M, Hayashi Y, Kai Y, Hayashi Y, Uchiyama N, et al. Prediction of high-grade meningioma by preoperative MRI assessment. *Journal of Neuro-Oncology*. mai 2012;108(1):147-52.
90. Fraioli F, Punwani S. Clinical and research applications of simultaneous positron emission tomography and MRI. *The British Journal of Radiology*. janv 2014;87(1033):20130464.
91. Grosu A-L, Weber WA, Astner ST, Adam M, Krause BJ, Schwaiger M, et al. 11C-methionine PET improves the target volume delineation of meningiomas treated with stereotactic fractionated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. oct 2006;66(2):339-44.
92. Ikeda H, Tsuyuguchi N, Kunihiro N, Ishibashi K, Goto T, Ohata K. Analysis of progression and recurrence of meningioma using 11C-methionine PET. *Annals of Nuclear Medicine*. oct 2013;27(8):772-80.
93. Kim JH. Russell and Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System.: *The American Journal of Surgical Pathology*. janv 2000;24(1):150.

94. Louis EDN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. I WHO Classification of Itamours of -- the Centr System. :313.
95. Chmielecki J, Crago AM, Rosenberg M, O'Connor R, Walker SR, Ambrogio L, et al. Whole-exome sequencing identifies a recurrent NAB2-STAT6 fusion in solitary fibrous tumors. *Nature Genetics*. févr 2013;45(2):131-2.
96. Yuzawa S, Nishihara H, Tanaka S. Genetic landscape of meningioma. *Brain Tumor Pathology*. oct 2016;33(4):237-47.
97. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SH. The histopathological spectrum of human meningiomas. :12.
98. Kanno H, Nishihara H, Hara K, Ozaki Y, Itoh T, Kimura T, et al. A case of lymphoplasmacyte-rich meningioma of the jugular foramen. *Brain Tumor Pathology*. oct 2011;28(4):341-5.
99. Tauziède-Espariat A, Parfait B, Besnard A, Lacombe J, Pallud J, Tazi S, et al. Loss of SMARCE1 expression is a specific diagnostic marker of clear cell meningioma: a comprehensive immunophenotypical and molecular analysis: SMARCE1 a marker of clear cell meningioma. *Brain Pathology [Internet]*. 12 juin 2017 [cité 28 juin 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/bpa.12524>
100. Choy W, Ampie L, Lamano JB, Kesavabhotla K, Mao Q, Parsa AT, et al. Predictors of recurrence in the management of chordoid meningioma. *Journal of Neuro-Oncology*. janv 2016;126(1):107-16.
101. Zheng J, Geng M, Shi Y, Jiang B, Tai Y, Jing H. Oncocytic meningioma: A case report and review of the literature. *Surgical Oncology*. déc 2013;22(4):256-60.
102. Liverman C, Mafra M, Chuang S-S, Shivane A, Chakrabarty A, Highley R, et al. A clinicopathologic study of 11 rosette-forming meningiomas: a rare and potentially confusing pattern. *Acta Neuropathologica*. août 2015;130(2):311-3.
103. Kang H, Kim JW, Se Y-B, Dho Y-S, Choi SH, Park S-H. Sclerosing Meningioma : Radiological and Clinical Characteristics of 21 Cases. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2016;59(6):584.
104. Domingues PH, Teodósio C, Ortiz J, Sousa P, Otero Á, Maillo A, et al. Immunophenotypic Identification and Characterization of Tumor Cells and Infiltrating Cell Populations in Meningiomas. *The American Journal of Pathology*. nov 2012;181(5):1749-61.
105. Cui H, Shi H, Chen X, Wang W, Lai R, Han A. Clinicopathological Features of Meningioangiomas Associated with Meningioma: A Case Report with Literature Review. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2012;2012:1-5.
106. Willis J, Smith C, Ironside JW, Erridge S, Whittle IR, Everington D. The accuracy of meningioma grading: a 10-year retrospective audit. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. avr 2005;31(2):141-9.
107. Menke JR, Raleigh DR, Gown AM, Thomas S, Perry A, Tihan T. Somatostatin receptor 2a is a more sensitive diagnostic marker of meningioma than epithelial membrane antigen. *Acta Neuropathologica*. sept 2015;130(3):441-3.
108. Nakane Y, Natsume A, Wakabayashi T, Oi S, Ito M, Inao S, et al. Malignant transformation-related genes in meningiomas: allelic loss on 1p36 and methylation status of *p73* and *RASSF1A*. *Journal of Neurosurgery*. août 2007;107(2):398-404.
109. Chang IB, Cho BM, Moon SM, Park SH, Oh SM, Cho SJ. Loss of Heterozygosity at 1p, 7q, 17p, and 22q

- in Meningiomas. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2010;48(1):14.
110. Al-Mefty O, Kadri PAS, Pravdenkova S, Sawyer JR, Stangeby C, Husain M. Malignant progression in meningioma: documentation of a series and analysis of cytogenetic findings. *Journal of Neurosurgery*. août 2004;101(2):210-8.
 111. Sankila R, Kallio M, Jääskeläinen J, Hakulinen T. Long-term survival of 1986 patients with intracranial meningioma diagnosed from 1953 to 1984 in Finland. Comparison of the observed and expected survival rates in a population-based series. *Cancer*. 15 sept 1992;70(6):1568-76.
 112. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW. Ovid: Meningioma Grading: An Analysis of Histologic Parameters. *The American Journal of Surgical Pathology*. déc 1997;21(12):1455-65.
 113. Durand A, Labrousse F, Jouvét A, Bauchet L, Kalamaridès M, Menei P, et al. WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors. *Journal of Neuro-Oncology*. déc 2009;95(3):367-75.
 114. Champeaux C, Wilson E, Shieff C, Khan AA, Thorne L. WHO grade II meningioma: a retrospective study for outcome and prognostic factor assessment. *Journal of Neuro-Oncology*. sept 2016;129(2):337-45.
 115. Lam Shin Cheung V, Kim A, Sahgal A, Das S. Meningioma recurrence rates following treatment: a systematic analysis. *Journal of Neuro-Oncology*. janv 2018;136(2):351-61.
 116. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. ?Malignancy? in meningiomas: A clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 1 mai 1999;85(9):2046-56.
 117. Olar A. Phosphohistone H3: implications for clinical practice and risk assessment in meningioma. *Neuro-Oncology*. mai 2015;17(5):631-3.
 118. Rogers CL, Perry A, Pugh S, Vogelbaum MA, Brachman D, McMillan W, et al. Pathology concordance levels for meningioma classification and grading in NRG Oncology RTOG Trial 0539. *Neuro-Oncology*. avr 2016;18(4):565-74.
 119. Barresi V, Branca G, Granata F, Alafaci C, Caffo M, Tuccari G. Embolized meningiomas: risk of overgrading and neo-angiogenesis. *Journal of Neuro-Oncology*. juin 2013;113(2):207-19.
 120. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Sundstrøm SH, Torp SH. Histopathology and prognosis in human meningiomas. *APMIS*. sept 2014;122(9):856-66.
 121. PiÅ¼em J, Velnar T, Prestor B, Mlakar J, PopoviÄ M. Brain invasion assessability in meningiomas is related to meningioma size and grade, and can be improved by extensive sampling of the surgically removed meningioma specimen. *Clinical Neuropathology*. 1 sept 2014;33(09):354-63.
 122. Meijer L. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. :17.
 123. Ribalta T, McCutcheon IE, Aldape KD, Bruner JM, Fuller GN. The Mitosis-Specific Antibody Anti-Phosphohistone-H3 (PHH3) Facilitates Rapid Reliable Grading of Meningiomas According to WHO 2000 Criteria: *The American Journal of Surgical Pathology*. nov 2004;28(11):1532-6.
 124. Harter PN, Braun Y, Plate KH. Classification of meningiomas—advances and controversies. *Chinese Clinical Oncology*. juill 2017;6(S1):S2-S2.
 125. Saydam O, Senol O, Schaaïj-Visser TBM, Pham TV, Piersma SR, Stemmer-Rachamimov AO, et al. Comparative Protein Profiling Reveals Minichromosome Maintenance (MCM) Proteins As Novel

- Potential Tumor Markers for Meningiomas. *Journal of Proteome Research*. 4 janv 2010;9(1):485-94.
126. Kalamarides M. Nf2 gene inactivation in arachnoidal cells is rate-limiting for meningioma development in the mouse. *Genes & Development*. 1 mai 2002;16(9):1060-5.
 127. Morrison H, Sperka T, Manent J, Giovannini M, Ponta H, Herrlich P. Merlin/Neurofibromatosis Type 2 Suppresses Growth by Inhibiting the Activation of Ras and Rac. *Cancer Research*. 15 janv 2007;67(2):520-7.
 128. Preusser M, Brastianos PK, Mawrin C. Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities. *Nature Reviews Neurology*. 5 janv 2018;14(2):106-15.
 129. Hollmann TJ, Hornick JL. INI1-Deficient Tumors: Diagnostic Features and Molecular Genetics. *The American Journal of Surgical Pathology*. oct 2011;35(10):e47-63.
 130. Darr J, Klochendler A, Isaac S, Eden A. Loss of IGFBP7 expression and persistent AKT activation contribute to SMARCB1/Snf5-mediated tumorigenesis. *Oncogene*. juin 2014;33(23):3024-32.
 131. Smith MJ, O'Sullivan J, Bhaskar SS, Hadfield KD, Poke G, Caird J, et al. Loss-of-function mutations in SMARCE1 cause an inherited disorder of multiple spinal meningiomas. *Nature Genetics*. mars 2013;45(3):295-8.
 132. Cai DX, Banerjee R, Scheithauer BW, Lohse CM, Kleinschmidt-Demasters BK, Perry A. Chromosome 1p and 14q FISH Analysis in Clinicopathologic Subsets of Meningioma: Diagnostic and prognostic Implications. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. juin 2001;60(6):628-36.
 133. Lusi EA, Watson MA, Chicoine MR, Lyman M, Roerig P, Reifenberger G, et al. Integrative Genomic Analysis Identifies *NDRG2* as a Candidate Tumor Suppressor Gene Frequently Inactivated in Clinically Aggressive Meningioma. *Cancer Research*. 15 août 2005;65(16):7121-6.
 134. Md AP, Banerjee R, Lohse CM, Kleinschmidt-DeMasters BK, Scheithauer BW. A Role for Chromosome 9p21 Deletions in the Malignant Progression of Meningiomas and the Prognosis of Anaplastic Meningiomas. *Brain Pathology*. 5 avr 2006;12(2):183-90.
 135. Taberero M, Jara-Acevedo M, Nieto AB, Caballero AR, Otero Á, Sousa P, et al. Association between mutation of the NF2 gene and monosomy 22 in menopausal women with sporadic meningiomas. *BMC Medical Genetics* [Internet]. déc 2013 [cité 29 juin 2018];14(1). Disponible sur: <http://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-14-114>
 136. Clark VE, Harmanci AS, Bai H, Youngblood MW, Lee TI, Baranoski JF, et al. Recurrent somatic mutations in *POLR2A* define a distinct subset of meningiomas. *Nature Genetics*. oct 2016;48(10):1253-9.
 137. Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer AA, Merrill PH, Brewster R, Agarwalla PK, et al. Oncogenic PI3K mutations are as common as *AKT1* and *SMO* mutations in meningioma. *Neuro-Oncology*. mai 2016;18(5):649-55.
 138. Boetto J, Bielle F, Sanson M, Peyre M, Kalamarides M. *SMO* mutation status defines a distinct and frequent molecular subgroup in olfactory groove meningiomas. *Neuro-Oncology*. 12 janv 2017;now276.
 139. Melo SA, Esteller M. Dysregulation of microRNAs in cancer: Playing with fire. *FEBS Letters*. 7 juill 2011;585(13):2087-99.
 140. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based

- classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. mai 2017;18(5):682-94.
141. Barski D, Wolter M, Reifenberger G, Riemenschneider MJ. Hypermethylation and Transcriptional Downregulation of the *TIMP3* Gene is Associated with Allelic Loss on 22q12.3 and Malignancy in Meningiomas. *Brain Pathology*. mai 2010;20(3):623-31.
 142. He S, Pham MH, Pease M, Zada G, Giannotta SL, Wang K, et al. A review of epigenetic and gene expression alterations associated with intracranial meningiomas. *Neurosurgical Focus*. déc 2013;35(6):E5.
 143. Yang Q, Zhang C, Huang B, Li H, Zhang R, Huang Y, et al. Downregulation of microRNA-206 is a potent prognostic marker for patients with gastric cancer: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. août 2013;25(8):953-7.
 144. Saydam O, Shen Y, Wurdinger T, Senol O, Boke E, James MF, et al. Downregulated MicroRNA-200a in Meningiomas Promotes Tumor Growth by Reducing E-Cadherin and Activating the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Molecular and Cellular Biology*. 1 nov 2009;29(21):5923-40.
 145. Reuss DE, Piro RM, Jones DTW, Simon M, Ketter R, Kool M, et al. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. *Acta Neuropathologica*. mars 2013;125(3):351-8.
 146. Abedalthagafi MS, Merrill PH, Bi WL, Jones RT, Listewnik ML, Ramkissoon SH, et al. Angiomatous meningiomas have a distinct genetic profile with multiple chromosomal polysomies including polysomy of chromosome 5. *Oncotarget* [Internet]. 15 nov 2014 [cité 29 juin 2018];5(21). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/2517>
 147. Bacci C, Sestini R, Provenzano A, Paganini I, Mancini I, Porfirio B, et al. Schwannomatosis associated with multiple meningiomas due to a familial SMARCB1 mutation. *neurogenetics*. févr 2010;11(1):73-80.
 148. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *Journal of the National Cancer Institute*. mai 2016;108(5):djh377.
 149. Johnson MD, Woodard A, Kim P, Frexes-Steed M. Evidence for mitogen-associated protein kinase activation and transduction of mitogenic signals by platelet-derived growth factor in human meningioma cells. *Journal of Neurosurgery*. févr 2001;94(2):293-300.
 150. Pachow D, Andrae N, Kliese N, Angenstein F, Stork O, Wilisch-Neumann A, et al. mTORC1 Inhibitors Suppress Meningioma Growth in Mouse Models. *Clinical Cancer Research*. 1 mars 2013;19(5):1180-9.
 151. Weller M, Roth P, Sahm F, Burghardt I, Schuknecht B, Rushing EJ, et al. Durable Control of Metastatic AKT1-Mutant WHO Grade 1 Meningothelial Meningioma by the AKT Inhibitor, AZD5363. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. mars 2017 [cité 29 juin 2018];109(3). Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djw320>
 152. Lee EJ, Park JH, Park ES, Kim JH. "Wait-and-See" Strategies for Newly Diagnosed Intracranial Meningiomas Based on the Risk of Future Observation Failure. *World Neurosurgery*. nov 2017;107:604-11.
 153. Lee EJ, Kim JH, Park ES, Kim Y-H, Lee JK, Hong SH, et al. A novel weighted scoring system for estimating the risk of rapid growth in untreated intracranial meningiomas. *Journal of Neurosurgery*. nov 2017;127(5):971-80.

154. Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, Mandonnet E, Vexiau D, Pocard M, et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochirurgica*. oct 2015;157(10):1741-6.
155. Kerschbaumer J, Freyschlag CF, Stockhammer G, Taucher S, Maier H, Thomé C, et al. Hormone-dependent shrinkage of a sphenoid wing meningioma after pregnancy: case report. *Journal of Neurosurgery*. janv 2016;124(1):137-40.
156. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *Journal of Neurosurgery*. janv 2017;126(1):201-11.
157. Koutourousiou M, Fernandez-Miranda JC, Stefko ST, Wang EW, Snyderman CH, Gardner PA. Endoscopic endonasal surgery for suprasellar meningiomas: experience with 75 patients: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. juin 2014;120(6):1326-39.
158. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Del Basso De Caro M, Esposito F, Cirillo S, et al. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach: Outcome Analysis of 100 Consecutive Procedures. *min - Minimally Invasive Neurosurgery*. déc 2002;45(4):193-200.
159. Zada G, Başkaya MK, Shah MV. Introduction: surgical management of skull base meningiomas. *Neurosurgical Focus*. oct 2017;43(VideoSuppl2):Intro.
160. Delannes M, Maire J-P, Sabatier J, Thillays F. Radiothérapie stéréotaxique des méningiomes intracrâniens. *Cancer/Radiothérapie*. juin 2012;16:S79-89.
161. Patibandla MR, Lee C, Sheehan J. Stereotactic Radiosurgery of Central Skull Base Meningiomas—Volumetric Evaluation and Long-Term Outcomes. *World Neurosurgery*. déc 2017;108:176-84.
162. Starke RM, Przybylowski CJ, Sugoto M, Fezeu F, Awad AJ, Ding D, et al. Gamma Knife radiosurgery of large skull base meningiomas. *Journal of Neurosurgery*. févr 2015;122(2):363-72.
163. Boskos C, Feuvret L, Noel G, Habrand J-L, Pommier P, Alapetite C, et al. Combined Proton and Photon Conformal Radiotherapy for Intracranial Atypical and Malignant Meningioma. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. oct 2009;75(2):399-406.
164. Adams G, Roos DE, Crompton JL. Radiotherapy for Optic Nerve Sheath Meningioma: A Case for Earlier Intervention? *Clinical Oncology*. juin 2013;25(6):356-61.
165. Litré CF, Colin P, Noudel R, Peruzzi P, Bazin A, Sherpereel B, et al. Fractionated Stereotactic Radiotherapy Treatment of Cavernous Sinus Meningiomas: A Study of 100 Cases. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. juill 2009;74(4):1012-7.
166. Minniti G, Clarke E, Cavallo L, Osti M, Esposito V, Cantore G, et al. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for large benign skull base meningiomas. *Radiation Oncology*. 2011;6(1):36.
167. Rogers L, Mehta M. Role of radiation therapy in treating intracranial meningiomas. *Neurosurgical Focus*. oct 2007;23(4):E4.
168. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *Journal of Neurosurgery*. janv 2015;122(1):4-23.
169. Walcott BP, Nahed BV, Brastianos PK, Loeffler JS. Radiation Treatment for WHO Grade II and III Meningiomas. *Frontiers in Oncology [Internet]*. 2013 [cité 29 juin 2018];3. Disponible sur:

<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2013.00227/abstract>

170. Park HJ, Kang H-C, Kim IH, Park S-H, Kim DG, Park C-K, et al. The role of adjuvant radiotherapy in atypical meningioma. *Journal of Neuro-Oncology*. nov 2013;115(2):241-7.
171. Kaur G, Sayegh ET, Larson A, Bloch O, Madden M, Sun MZ, et al. Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: a systematic review. *Neuro-Oncology*. 1 mai 2014;16(5):628-36.
172. Cho M, Joo J-D, Kim IA, Han JH, Oh CW, Kim C-Y. The Role of Adjuvant Treatment in Patients with High-Grade Meningioma. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 1 sept 2017;60(5):527-33.
173. Coskun M, Straube W, Hurkmans CW, Melidis C, de Haan PF, Villà S, et al. Quality assurance of radiotherapy in the ongoing EORTC 22042-26042 trial for atypical and malignant meningioma: results from the dummy runs and prospective individual case Reviews. *Radiation Oncology*. 2013;8(1):23.
174. Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, Young B, Gillard H, Vinten J, et al. The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. déc 2015 [cité 29 juin 2018];16(1). Disponible sur: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-015-1040-3>
175. Simon M. Interinstitutional variance of postoperative radiotherapy and follow up for meningiomas in Germany: impact of changes of the WHO classification. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 juin 2006;77(6):767-73.
176. Shah A, Choudhri O, Jung H, Li G. Preoperative endovascular embolization of meningiomas: update on therapeutic options. *Neurosurgical Focus*. mars 2015;38(3):E7.
177. James RF, Kramer DR, Page PS, Gaughen JR, Martin LB, Mack WJ. Strategic and Technical Considerations for the Endovascular Embolization of Intracranial Meningiomas. *Neurosurgery Clinics of North America*. avr 2016;27(2):155-66.
178. Sioka C, Kyritsis AP. Chemotherapy, hormonal therapy, and immunotherapy for recurrent meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology*. mars 2009;92(1):1-6.
179. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology*. 13 avr 2004;62(7):1210-2.
180. Chamberlain MC, Glantz MJ. Interferon- α for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas. *Cancer*. 15 oct 2008;113(8):2146-51.
181. Schulz S, Pauli SU, Schulz S, Handel M, Dietzmann K, Firsching R, et al. Immunohistochemical Determination of Five Somatostatin Receptors in Meningioma Reveals Frequent Overexpression of Somatostatin Receptor Subtype sst2A. :11.
182. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: Salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology*. 4 sept 2007;69(10):969-73.
183. Chamberlain MC. Is there effective systemic therapy for recurrent surgery- and radiation-refractory meningioma? *CNS Oncology*. janv 2013;2(1):1-5.
184. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, et al. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *Journal of Clinical Oncology*. déc 2015;33(34):4093-8.

185. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, Norden AD, Lee EQ, Drappatz J, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *Journal of Neuro-Oncology*. août 2012;109(1):187-93.
186. Lou E, Sumrall AL, Turner S, Peters KB, Desjardins A, Vredenburg JJ, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *Journal of Neuro-Oncology*. août 2012;109(1):63-70.
187. Graillon T, Defilles C, Mohamed A, Lisbonis C, Germanetti A-L, Chinot O, et al. Combined treatment by octreotide and everolimus: Octreotide enhances inhibitory effect of everolimus in aggressive meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology*. août 2015;124(1):33-43.
188. Kamitani H, Masuzawa H, Kanazawa I, Kubo T. Recurrence of convexity meningiomas: tumor cells in the arachnoid membrane. *Surgical Neurology*. oct 2001;56(4):228-35.
189. Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning. *J Neurosurg*. 1999;91:9.
190. Aguiar PH, Tsanaclis AM, Tella OI, Plese JP. Proliferation rate of intracranial meningiomas as defined by the monoclonal antibody MIB-1: Correlation with peritumoural oedema and other clinicoradiological and histological characteristics. *Neurosurgical Review*. juill 2003;26(3):221-8.
191. Ather Enam S, Abdulrauf S, Mehta B, Malik GM, Mahmood A. Metastasis in meningioma. *Acta Neurochirurgica*. oct 1996;138(10):1172-8.
192. Lambertz N, Koehler J, Schulte DM, Kuehl H, Wohlschlaeger J, Hense J, et al. Multivisceral systemic metastases from an intracranial anaplastic meningioma: A case report and review of literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. sept 2011;113(7):592-5.
193. Ahlou Kenza. Les méningiomes intracrâniens colligés au service de neurochirurgie (Aproposde105 cas). [Maroc]; 2011.
194. Meningiomas. Their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results. By Harvey Cushing, M.D., with the collaboration of Louise Eisenhardt, M.D. 10 × 6 3/4 in. Pp. 785 + xiv, with 685 illustrations. 1938. Springfield, Ill., and Baltimore, Md.: Charles C. Thomas. \$15.00. *British Journal of Surgery*. avr 1939;26(104):957-957.
195. Schildkraut JM, Calvocoressi L, Wang F, Wrensch M, Bondy ML, Wiemels JL, et al. Endogenous and exogenous hormone exposure and the risk of meningioma in men: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. avr 2014;120(4):820-6.
196. Reinert M, Babey M, Curschmann J, Vajtai I, Seiler RW, Mariani L. Morbidity in 201 patients with small sized meningioma treated by microsurgery. *Acta Neurochirurgica*. déc 2006;148(12):1257-66.
197. Shrivastava RK, Sen C, Costantino PD, Della Rocca R. Sphenoorbital meningiomas: surgical limitations and lessons learned in their long-term management. *Journal of Neurosurgery*. sept 2005;103(3):491-7.
198. Tamiya T, Matsumoto K. Peritumoral Brain Edema in Intracranial Meningiomas: Effects of Radiological and Histological Factors. 2001;49(5):7.
199. Holodny AI, Nusbaum AO, Festa S, Pronin IN, Lee HJ, Kalnin AJ. Correlation between the degree of contrast enhancement and the volume of peritumoral edema in meningiomas and malignant gliomas. *Neuroradiology*. 16 nov 1999;41(11):820-5.
200. Ephrem Mbou E. Méningiomes intracrâniens Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital

- militaire d'instruction Mohammed v, a propos de 115 cas [Internet] [Thesis]. 2008 [cité 7 juin 2018]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/1372>
201. Yesilöz Ü, Kirches E, Hartmann C, Scholz J, Kropf S, Sahm F, et al. Frequent AKT1E17K mutations in skull base meningiomas are associated with mTOR and ERK1/2 activation and reduced time to tumor recurrence. *Neuro-Oncology*. août 2017;19(8):1088-96.
 202. Samadi N, Ahmadi SA. Meningioma : a clinicopathological evaluation. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. janv 2007;14(1):46-52.
 203. Yang Y, Li D, Cao X-Y, Hao S-Y, Wang L, Wu Z, et al. Clinical Features, Treatment, and Prognostic Factors of Chordoid Meningioma: Radiological and Pathological Features in 60 Cases of Chordoid Meningioma. *World Neurosurgery*. sept 2016;93:198-207.
 204. Olar A, Wani KM, Sulman EP, Mansouri A, Zadeh G, Wilson CD, et al. Mitotic Index is an Independent Predictor of Recurrence-Free Survival in Meningioma: Mitotic Index in Meningioma. *Brain Pathology*. mai 2015;25(3):266-75.
 205. Barresi V, Lioni S, Caliri S, Caffo M. Histopathological features to define atypical meningioma: What does really matter for prognosis? *Brain Tumor Pathology*. juill 2018;35(3):168-80.
 206. Fukushima S, Terasaki M, Sakata K, Miyagi N, Kato S, Sugita Y, et al. Sensitivity and usefulness of anti-phosphohistone-H3 antibody immunostaining for counting mitotic figures in meningioma cases. *Brain Tumor Pathology*. oct 2009;26(2):51-7.
 207. Abry E, Thomassen IØ, Salvesen ØO, Torp SH. The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: A literature study. *Pathology - Research and Practice*. déc 2010;206(12):810-5.
 208. Ho DM-T, Hsu C-Y, Ting L-T, Chiang H. Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas: A proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma. *Cancer*. 1 mars 2002;94(5):1538-47.
 209. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Arnli MB, Torseth K, Torp SH. Immunohistochemical characterization of brain-invasive meningiomas. :14.
 210. Mahmood A, Qureshi NH, Malik GM. Intracranial meningiomas: Analysis of recurrence after surgical treatment. *Acta Neurochirurgica*. juin 1994;126(2-4):53-8.

Résumé :

Le grading histologiques des méningiomes se fait dans 70 à 80 % des cas sur la base du comptage mitotique. La prédiction optimale du risque de la récurrence exige une estimation correcte de la fraction de prolifération. Notre étude a porté sur une série prospective de 315 cas consécutifs (grade I : 217, grade II : 92, grade III : 6) colligés aux services d'Anatomie Pathologiques des CHU Djillali Bounaâma (Douera) et Frantz Fanon (Blida) sur une période de 04 années (Mars 2013-Décembre 2017), la médiane de suivi était de 24 mois. Les caractéristiques anatomo-cliniques, radiologiques et les facteurs pronostiques ont été étudiés pour l'ensemble des cas qui ont bénéficié par ailleurs d'un marquage immunohistochimique par les anticorps (PHH3, Ki67, MCM6). Nous avons trouvé une corrélation significative entre le grade histologique et la médiane de PHH3 (GI : 2/10 CFG, GII : 5/10 CFG, GIII : 25,5/ 10 CFG ; $p=0,000$), Ki67 (GI : 3% GII : 10% GIII : 40% ; $p=0,000$) ; MCM6 (GI : 19%, GII : 61%, GIII : 85% $p=0,000$). Des seuils discriminant ont été déterminé par la courbe de ROC (PHH3= 5/10CFG, spécificité 97%, sensibilité 63%, VPP=97%) ; (Ki67= 10%, spécificité 86%, sensibilité81%, VPP=95,74%) ; (MCM6= 62%, spécificité 93% sensibilité 55%, VPP= 95%). Le test de Pearson a montré une corrélation significative entre l'index de prolifération et PHH3 ($r= 0,92$, $p=0,000$), le coefficient intra-classe ($p= 0,90$, $p=0,000$) ; et Ki67 ($r= 0,86$, $p=0,000$), le coefficient intra-classe ($p = 0,64$, $p=0,000$) ; et MCM6 ($r= 0,65$, $p=0,000$), le coefficient intra-classe ($p= 0,20$, $p=0,002$), le coefficient kappa = 0,81. 22 paramètres cliniques, radiologiques et histologiques ont fait l'objet d'une analyse univariée à un seuil <20%. 13 variables étaient significativement associés à la récurrence et ont été incluses dans l'analyse multivariée. Dans le modèle final, les variables pronostiques indépendantes étaient la qualité de l'exérèse chirurgicale et l'invasion du parenchyme cérébral. Les facteurs pronostiques ajustés au type de la résection et associés à la survie sans récurrence (SSR) sont : la qualité de l'exérèse, l'invasion cérébrale, la localisation tumorale, le grade, la cellularité, perte de l'architecture, le macronucléole, l'aspect lymphocytoïde, la nécrose, l'index mitotique /PHH3, le Ki67, la MCM6 Ce travail montre la supériorité de la PHH3 comme outil supplémentaire dans la détermination des méningiomes de grade II et la prédiction du risque de récurrence. Tous les paramètres du grading OMS sont significativement corrélés à la SSR une fois ajusté au type de la résection.

Mots clés : méningiome, PHH3, ki67, MCM6, facteurs pronostiques, récurrence

Abstract

The histologic grading of meningioma is done in 70 to 80% of cases on the basis of mitotic counting. The optimal prediction of the risk of recurrence requires a correct estimate of the proliferative fraction. Our study looked at a prospective series of 315 consecutive cases (grade I: 217, grade II: 92, grade III: 6) collected at the Pathology Anatomy departments of the CHUs Djillali Bounaâma (Douera) and Frantz Fanon (Blida) on a period of 04 years (March 2013-December 2017), the median of follow-up was 24 months. The anatomo-clinical, radiological and prognostic factors were studied for all cases that also benefited from immunohistochemical staining by antibodies (PHH3, Ki67, MCM6). We found a significant correlation between histologic grade and median PHH3 (GI: 2/10 CFG, GII: 5/10 CFG, GIII: 25.5 / 10 CFG, $p = 0.000$), Ki67 (GI: 3 % GII: 10% GIII: 40%, $p = 0.000$); MCM6 (GI: 19%, GII: 61%, GIII: 85%, $p = 0.000$). Discriminant thresholds were determined by the ROC curve (PHH3 = 5 / 10CFG, specificity 97%, sensitivity 63%, VPP = 97%); (Ki67 = 10%, specificity 86%, sensitivity81%, VPP = 95.74%); (MCM6 = 62%, specificity 93% sensitivity 55%, VPP = 95%). The Pearson test showed a significant correlation between the proliferation index and PHH3 ($r = 0.92$, $p = 0.000$), the intra-class coefficient ($p = 0.90$, $p = 0.000$); and Ki67 ($r = 0.86$, $p = 0.000$), the intra-class coefficient ($p = 0.64$, $p = 0.000$); and MCM6 ($r = 0.65$, $p = 0.000$), the intra-class coefficient ($p = 0.20$, $p = 0.002$), the kappa coefficient = 0.81. 22 clinical parameters, radiological findings and histology were analyzed univariably at <20%. 13 variables were significantly associated with recurrence and were included in the multivariate analysis. In the final model, the most significant variables were the quality of surgical excision and invasion of the cerebral parenchyma. The prognostic factors adjusted to the type of resection and associated with the recurrence-free survival (SSR) are: the quality of the excision, the cerebral invasion, the tumor localization, the grade, the cellularity, loss of the architecture, the macronucleolus, lymphocytoid appearance, necrosis, mitotic index / PHH3, Ki67, MCM6 This work shows the superiority of PHH3 as an additional tool in the determination of grade II meningiomas and the prediction of the risk of recurrence. All OMS grading parameters are significantly correlated to the SSR when adjusted to the type of resection.

Key words : meningioma, PHH3, ki67, MCM6, prognostic factors, recurrence