



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MEDECINE DE NANCY

2016

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Tsai-San Catherine LING

Le 21 Septembre 2016

**L'HYPERPLASIE ENDOTHÉLIALE ET LA PROLIFÉRATION
ENDOTHÉLIO-CAPILLAIRE SONT CORRÉLÉES A
UN GRADE PLUS ÉLEVÉ ET A UNE SURVIE SANS
PROGRESSION DIMINUÉE DANS LES MENINGIOMES**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Jean-Michel VIGNAUD

Président du Jury

Monsieur le Professeur Luc TAILLANDIER

Juge

Monsieur le Professeur Olivier KLEIN

Juge

Monsieur le Docteur Fabien RECH

Juge

Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE

Juge et Directeur de Thèse



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE
Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY
Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU
Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV– Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Serguei MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (stagiaire)

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====
MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====
DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Jean-Michel VIGNAUD

Professeur d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger de ce travail de thèse.

Votre enseignement clair et précis et votre grande connaissance anatomo-pathologique et aussi clinique, font de vous un enseignant exemplaire.

Vous êtes d'une rigueur et efficacité extrême dans vos domaines. J'éprouve une grande admiration envers vous, pour votre participation et votre dévouement à l'enseignement et aux différents organismes de notre spécialité.

Nous sommes extrêmement honorés que vous ayez accepté de juger cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

À nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur Luc TAILLANDIER

Professeur de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Puisse ce travail avoir pu vous intéresser.

Veillez recevoir l'expression de notre grand respect et de nos sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Olivier KLEIN

Professeur de Neurochirurgie

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.

Nous espérons que ce travail répond à vos attentes.

Que cette thèse soit le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Docteur Fabien RECH

Chef de Clinique de Neurochirurgie

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse.

Vous avez partagé avec nous votre savoir et compétences neurochirurgicales.

Je vous remercie profondément pour votre aide, votre patience et vos explications.

Puisse ce travail auquel vous avez participé, être le témoin de notre reconnaissance et de notre profonde gratitude.

À notre Juge et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE

Vous nous avez fait l'honneur de présenter notre travail à ce jour, avec la réalisation de cette thèse-article. Vous avez été un directeur responsable, présent et disponible ; de par votre patience et votre rigueur et vos conseils précieux. Malgré la distance, nos efforts ont abouti à ce travail de thèse. Nous sommes fières du chemin accompli grâce à vous.

Nous admirons votre passion et dévouement pour l'enseignement, les différents et innombrables projets universitaires auxquels vous avez soutenu, que vous soutenez et que vous soutiendrez. Nous sommes reconnaissants pour votre dévouement à optimiser la formation des jeunes étudiants et jeunes médecins. J'aurai aimé travailler davantage avec vous durant mon cursus.

Réaliser cette thèse avec vous fut un grand honneur.

Puisse ce travail que nous avons réalisé ensemble être le témoignage de notre gratitude, notre profond respect et notre plus grande estime.

Aux personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail,

Robin, Mathilde et Celso, pour votre rigueur dans le compte des paramètres.

A l'ensemble de l'équipe technique du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de Central, notamment à **Amale, Aurélie et Claudine**, pour les techniques immunohistochimiques.

À tous les Médecins pathologistes de Nancy, qui ont contribué à ma formation en Anatomie et Cytologie Pathologiques, et en particulier à,

Madame le Docteur Jacqueline CHAMPIGNEULLE,

Pour votre riche enseignement, votre rigueur, votre pédagogie, votre grande bienveillance, votre droiture, vos conseils et votre soutien. Je vous admire pour votre dévouement pour l'équipe de Brabois. Je suis honorée d'avoir travaillé à vos côtés.

Madame le Docteur Agnès LEROUX,

Pour votre enseignement sur les tissus mous et la pathologie mammaire, qui sont d'une qualité, claire, précise et efficace. Je vous admire profondément pour votre immense connaissance clinique et histopathologique. Je vous suis reconnaissante et honorée d'avoir travaillé à vos côtés. Merci pour votre bienveillance.

Madame le Docteur Claire BASTIEN,

Pour tout ton enseignement, ta passion pour l'hématopathologie, ta motivation, ta grande gentillesse et bienveillance, j'ai adoré travailler à tes côtés et j'apprécie beaucoup ta personne.

Madame le Docteur Béatrice MARIE,

Pour votre présence dans le service et votre soutien.

Madame le Docteur Charlène VIGOUROUX,

Pour ta disponibilité, ta simplicité et ta gentillesse, et ta zénitude, merci.

Madame le Docteur Catherine BARLIER,

Pour votre présence dans la structure et vos conseils.

Monsieur Claude DEPARDIEU,

Pour tes échanges et partages de lames et de cas, merci à toi.

A tous les Médecins pathologistes de Bordeaux, je ne sais comment vous exprimer ma gratitude, de m'avoir accueilli dès le départ, de votre bienveillance, de votre partager de connaissances, de contribuer à mon apprentissage et de m'intégrer parmi vous. J'espère être à la hauteur et je suis honorée d'avoir cette chance de travailler de nouveau avec vous.

Madame le Docteur Marie PARRENS,

Je vous suis reconnaissante de m'avoir permis de travailler à vos côtés, votre rigueur et votre organisation dans le domaine de l'hématopathologie où vous excellez, sont des qualités à acquérir. Je suis honorée de pouvoir continuer à apprendre et travailler à vos côtés.

Madame le Professeur Béatrice VERGIER,

Pour votre passion pour la dermatopathologie et votre patience pour épauler vos internes, merci pour votre apprentissage. Quand j'étais externe, je me souviens des confrontations anatomo-cliniques entre les confrères dermatologues du service Doutré/Beylot-Barry. Votre approche clinique et immense connaissance histologique m'ont orienté vers cette spécialité, trop peu connue, qui est l'anatomie pathologie. Je vous suis profondément reconnaissante.

Madame le Docteur Hélène TROUETTE,

Dès la première année de médecine, tu étais celle qui m'a donné une première approche de l'histologie, grâce à tes cours en amphi 3. Puis, en deuxième année, tes TD d'histologie que j'adorais assister et où je m'étais dit « C'est quand même trop cool l'histologie ! ». Je ne peux que te remercier infiniment.

Madame le Docteur Geneviève BELLEANNEE,

Merci pour ton charme naturel, ton sourire rayonnant, de ta bienveillance, et l'énorme œuf d'oie.

Madame le Docteur Marion MARTY,

Pour s'être toujours occupée de tes internes, de nous montrer des cas intéressants, de nous préparer de bons desserts élaborés à tomber, de jouer au badminton avec nous, de nous inviter à l'apéro et de tes messages encourageants, merci à toi. Et oui, quelle classe !

Monsieur le Docteur Hugues BEGUERET,

Pour ton grand savoir, ton riche enseignement, tout en restant humble, travailler à tes côtés fut très enrichissant.

Monsieur le Docteur Jean-François GOUSSOT,

Pour votre enseignement en dermatopathologie, vous êtes une encyclopédie de l'anatomie pathologie et votre expérience, votre immense savoir et vos anecdotes, vous font un des piliers de notre spécialité à Bordeaux. Votre départ à la retraite approchant, vous allez énormément nous manquer. Je suis honorée d'avoir pu travailler à vos côtés.

Monsieur le Professeur Antoine DEMASCAREL,

Pour immense savoir dans le domaine de l'hématopathologie, vous êtes un des pionniers de l'anatomie pathologie à Bordeaux. J'ai envers vous un immense respect.

Aux médecins du Centre de Pathologie Emile Gallé, merci pour votre sens du professionnalisme, vos partages de connaissances et votre soutien, bénéficier d'un semestre en secteur privé dans votre structure de qualité est un privilège.

Madame le Docteur Véronique HURIET, merci pour votre bienveillance, votre sensibilité me touche tout particulièrement.

Monsieur Philippe LEROUX, pour ta présence, ton soutien, et ta passion pour la musique classique, merci.

Monsieur le Docteur Philippe BEUREY, pour avoir partagé ton savoir, discuter et apprendre la dermatopathologie de ville avec toi est une réelle partie de plaisir, j'ai tant à apprendre encore. Je te remercie profondément.

Madame le Docteur Camille LEMARIE- DELAUNAY, pour ta rigueur et ton soutien, j'ai été ravie de travailler à tes côtés. Oui, je prendrai des cours de couture.

Madame le Docteur Nathalie MACRON, merci pour ta présence et ton sourire, de nos partages de musiques, j'apprécie beaucoup ta personne.

Madame le Docteur Karine MONTAGNE, merci pour ta patience, ton calme, tes connaissances et ta droiture. Avoir pu travailler avec toi fut un grand plaisir.

Madame le Docteur Virginie HENNEQUIN, merci pour ton sourire, tes conseils et ta disponibilité, j'ai beaucoup apprécié de travailler avec toi.

Madame le Docteur Maud OUNNOUGHENE, merci pour tes compétences de gestion d'équipe et de structure, avoir pu travailler dans le secteur privé est un atout supplémentaire dans ma formation.

Madame le Docteur Florence NODARI, merci pour ta présence, ton honnêteté professionnelle, avoir pu travailler avec toi fut un grand plaisir.

À toute l'équipe technique et aux secrétaires du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de Brabois,

Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité durant mes deux semestres auprès de vos côtés.

À toute l'équipe technique et aux secrétaires du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de Central,

Pour votre accueil, votre apprentissage, votre humour et fous rires, merci.

À toute l'équipe technique, aux secrétaires et cadre du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'Institut de Cancérologie de Lorraine,

Pour votre présence **à tous**, la qualité de votre professionnalisme, les moments de travail, de partages et de discussions furent à chaque fois agréable et intéressante. Merci pour tout le travail que vous fournissez et très grand merci pour votre agréable compagnie et votre sensibilité à chacun.

À toute l'équipe technique, aux secrétaires, attachés et cadres du laboratoire du Centre de Pathologie Emile Gallé,

Merci pour votre accueil, la qualité de votre professionnalisme, vos efforts et travail sur l'amélioration de la qualité et votre apprentissage, ce stage fut très enrichissant. Merci notamment, à **Ophélie** pour ton soutien et ta compagnie, j'apprécie beaucoup ta personne ; à **Félicien** pour tes cours de cytologie ; à **Emilie** pour ton humour, à **Fred** pour tes compétences en matière de qualité et à **Annick** tes qualités de gestion de l'équipe technique.

À toutes les équipes de biologie moléculaire de Brabois et de l'ICL, notamment à Nathalie et Sylviane,

Merci de m'avoir encadré pour mon travail de DIU de pathologie moléculaire, ce fut une expérience à faire.

Aux différentes équipes médicales auxquelles j'ai pu travailler durant un semestre, en particulier à toute l'équipe médicale et paramédicale du service d'Hématologie des **Docteurs Christian, Dorvaux, Guibaud**, à Metz, je vous suis reconnaissante pour votre présence et votre dévouement dans ce domaine, votre apprentissage et votre accueil chaleureux. Je suis honorée d'avoir pu bénéficier de ce semestre clinique à vos côtés, extrêmement riche intellectuellement et humainement.

Je tiens à remercier chacun d'entre vous, d'avoir été présent durant mon parcours, et vous exprime toute ma gratitude.

À ma famille,

À mes parents,

Qui m'ont toujours enseigné les valeurs humaines, le travail et la rigueur. Merci de votre soutien pendant toutes ces longues années de médecine. Même si la distance nous a souvent séparés, merci de votre amour, je vous aime profondément. Je vous témoigne mon profond respect et une grande gratitude de m'avoir donné mes sœurs et frère.

À ma grande sœur Lancia,

Inséparables petites, parfois se faisant passer pour des sœurs jumelles, tu as toujours été un modèle pour moi. Les études médicales ont commencé par toi. Je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien permanent. Je serai toujours présente pour toi.

À Eve et Karine,

Mes deux petites sœurs, vous savez que je vous adore, merci d'avoir été parfois « les grandes sœurs », je vous embrasse. Karine, je suis vraiment contente que tu travailles à Londres maintenant, je souhaite de tout cœur que tu puisses t'épanouir professionnellement là-bas. Courage à toi Eve pour la dernière année d'externat, ce n'est pas encore fini, la prochaine fois ce sera ton tour de soutenir la thèse.

À Axel,

Mon petit frère, je t'aime tellement fort, tu grandis si vite et tu es déjà très mature pour ton âge, j'espère de tout cœur que tes rêves se réaliseront. On ira à New York ensemble.

À tatie Henriette,

Merci pour tes petits plats, de s'être occupée de tes chères nièces à chaque passage à Bordeaux. Nous t'aimons.

À notre chère nourrice Malia,

J'ai beaucoup de respect et de gratitude envers toi. Tu fais partie de la famille et tu as toujours été à nos côtés, durant toute mon enfance, ma seconde mère.

À tous les membres de ma famille qui vivent à Hong-Kong, en Guyane Française, en France ou ailleurs, j'ai aimé les moments que nous avons partagé ensemble, j'aimerais vous rendre visite plus souvent.

A mes deux grand-mères,

Je vous aime, et j'aurai aimé vous rendre visite plus souvent.

À mes amis,

À Benjamin,

Le rugby man au grand cœur, tu t'es installé avec ta petite famille, très loin, en Australie. J'espère te rendre visite bientôt là-bas.

Aux amis d'enfance et du lycée,

Nous nous sommes tous dispersés en France ou ailleurs, j'aimerais un jour vous rencontrer à nouveau en Guyane Française.

À mes chers amis de Bordeaux,

Que j'ai rencontré durant les premières années de médecine à Bordeaux.

À **Julie**, ma chère sous colleuse, maintenant te voilà maman, je te souhaite tout le bonheur avec **Paul**, votre union était riche en émotions et grandiose, et votre petite Clothide est juste trop belle.

À **Sandy**, on a fait du chemin ensemble, pour tous ces moments partagés ensemble, pour ton sourire et ton optimisme, je sais que notre amitié durera longtemps.

À **Audrey** et **Alex**, vous êtes le couple que j'admire énormément. Audrey, pour ta gentillesse, ta rigueur, ton courage, ta passion dans tout ce que tu fais et entreprends, bravo ! Alex, derrière ton masque de 'loup garou' se cache un bonhomme au grand cœur, et complètement tendre, sans oublier, que j'admire particulièrement ton pragmatisme et tes réflexions assez philosophiques, très cher.

Ma **Ido**, je t'apprécie profondément, ta timidité et ta sensibilité font de toi une personne très attachante. Tu n'as pas changé durant toutes ses années, juste en plus canon bien sûr, j'ai hâte qu'on se retrouve à Bordeaux.

À **Léna**, qui l'eut cru que tu sois remontée dans le Nord ! Ton humour est juste exceptionnel ! J'adore.

À tous mes amis de Nancy,

Qui a fait de cet internat de médecine une période de belles rencontres, de moments et souvenirs mémorables. Je suis toute émue d'y repenser, de vous avoir tous rencontré, à l'internat Lobau, me rappelant nos soirées « i follow you », « la visite » à 5h du matin, nos sorties où on a parcouru la Lorraine et ses alentours, nos soirées GoT. Comme de nombreux d'entre nous, la fin de l'internat s'annonce. On se garde contact au sud, tout comme au nord. Je vous adore tous, merci pour ces moments passés à la colloc.

À **Marie** et **Mehdi** vous fondez une petite famille maintenant avec votre adorable **Abel**, restés toujours jeunes. Marie, ta gentillesse, ta bienveillance et ta douceur sont tes qualités, restent fidèle à toi-même. Mehdi, on en reparlera des débats communautaires au bon temps !

À **Cédric** et **Jellila**, je me souviens encore de votre superbe mariage à Sainte-Maxime, la classe ! Jellila, tu es toujours attentionnée envers tes amis, merci à toi. Cédric, je serai toujours ta petite chinoise.

À **Eve** l'intendante j'irai un jour avec toi et **Baptiste** à Brest, on fumera des cigares, sirotera de bons verres de rhum, le tout surplombant une vue sur l'océan.

À **Guillaume** le Calimero, tu es un personnage haut en couleur, merci pour ton enthousiasme et ton humour.

À **Caroline** la présidente (on t'a suivi jusqu'en Guadeloupe) merci pour ta rigueur, ton sens de l'organisation, ton perfectionnisme, ton soutien et ta présence.

À **Aude** la belle bordelaise, oui oui, les premiers jours à Nancy, je me souviens encore. Mais, on se retrouve finalement au Sud ! J'espère que tes projets se réalisent.

À **Antonin**, je suis partante pour un BBQ sur les rooftop de Paris !

À **Lucile**, merci pour ton optimisme et ta bonne humeur, j'imagine que tu t'y plais bien au Sud. Sans oublier Patte-Folle qui est bien heureux en faisant bronzette avec toi et Audo.

Ma **Carine**, notre amitié n'est que grandissante à chaque rencontre, j'adore ta simplicité, ton grand cœur et ta personne, que notre amitié dure.

À **Clémence**, je t'adore pour ta gentillesse et tes goûts musicaux.

À **Céline**, la fameuse belle blonde en moto, il faut qu'on te rende visite à Cannes.

Aux co-internes de Nancy, notamment,

À **Céline**, chaque jour en stage avec toi était que des moments « epic » ; j'apprécie beaucoup ta compagnie, nos discussions et nos fous rires. Merci de ta présence, ton écoute et ton soutien durant notre internat. Notre amitié compte beaucoup pour moi. We keep in touch my dear.

À **Mathilde**, merci pour ta gentillesse, ton sourire chaleureux, le semestre avec toi respirait le printemps-été.

À **Charlie** et **Antoine**, dommage qu'on n'ait pas pu être en stage ensemble. À **Jacques**, **Ceslo**, **Stéphane**, **Clémence** et les plus jeunes co internes, je vous souhaite bon courage pour la suite.

À **Hélène**, à nos deux semestres ensemble, merci pour tes conseils, ta rigueur et ton enthousiasme, on se reverra au Sud avec **Benjamin**, autour d'un bon verre de vin rouge, en terrasse, parées de lunettes de soleil, et of course, au quartier des Chartrons !

À **Jean-Matthieu** et à ce « fameux semestre », effectivement, que toute expérience soit une leçon et un apprentissage.

À **Sarah**, tu as toujours été bienveillante avec moi, merci, et comme quoi le monde est petit, on se retrouve à Bordeaux. À **Anne**, merci pour ta bienveillance, j'espère que tu te portes bien et la petite famille aussi. À **Olivia**, encore toutes mes félicitations pour le post-internat. À **Sébastien**, on a passé effectivement un semestre free style chez K. West, et je te souhaite que des bonnes choses à venir avec **Ariel** et tes deux filles

À tous les co-internes bordelais, merci de votre accueil et notamment,

À **Camille**, à ta gentillesse, à nos goûts de fashion-victim, à nos fous rires et à nos fameux rencarts ratés, on se revoit très vite. À **Frantz** l'interne alpha, qui on sait bien, adore son harem de femmes. À **Sarah**, la fameuse référente, merci pour tes conseils précieux et ta droiture. À **Abir**, le bon feeling s'est passé entre nous, c'est toujours avec plaisir de discuter avec toi, merci de ton ouverture d'esprit et de ton humour, j'aimerais visiter Morocco avec toi. À **Alexia**, la belle gosse dermato, qui s'est bien plu en anapath, si j'ai un souci de cuir chevelu je te contacte. À **Marie MDC**, à ton sourire et aussi, tu es définitivement improbable.

À nos soirées au Chabrot, à l'i-boat, les itinéraires des châteaux viticoles, et aux séances de badminton, merci à tous! Et comme promis à mon retour, je serai blonde platine !

Aux jeunes internes de l'internat, j'aurais aimé passer davantage de soirées et sorties avec vous, merci pour votre accueil et soutien durant ce dernier semestre. Bonne continuation à vous.

À toutes les personnes que je n'ai pas citées, merci à vous.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIERES

PARTIE I: INTRODUCTION	29
GÉNÉRALITÉS / AVANT PROPOS.....	29
I. LES MÉNINGIOMES	30
A. Notions d’anatomie et histologie des méninges	30
B. Introduction sur les tumeurs cérébrales méningées.....	31
C. La classification WHO 2016 des méningiomes	31
D. Présentation clinique	37
E. Topographie lésionnelle	37
F. Aspects radiologiques.....	38
G. Principe de la prise en charge et les stratégies thérapeutiques	39
H. La classification de Simpson	41
II. ANGIOGENESE ET TUMEUR	42
A. Généralités.....	42
B. La densité microvasculaire	43
C. L’hyperplasie endothéliale et la prolifération endothélio-capillaire.....	44
D. Un marqueur immunohistochimique spécifique de l’angiogenèse : le CD105	46
OBJECTIFS PRINCIPAL ET SECONDAIRES	47
PARTIE II: ARTICLE	48
ABSTRACT	49
INTRODUCTION.....	50
MATERIALS AND METHODS	51
RESULTS.....	53
DISCUSSION	55
Figures, tables and legends.....	58

PARTIE III: DISCUSSION	64
I. VALEUR PRONOSTIQUE DE L'HYPERPLASIE ENDOTHÉLIALE ET LA PROLIFÉRATION ENDOTHÉLIO-CAPILLAIRE DANS LES MÉNINGIOMES	64
II. VALEUR PRONOSTIQUE DE L'EXPRESSION DU CD105.....	65
III. CORRÉLATIONS ENTRE HYPERPLASIE ENDOTHÉLIALE, PROLIFÉRATION ENDOTHÉLIO-CAPILLAIRE, CD105 et INDEX DE PROLIFÉRATION KI-67.....	65
IV. REPRODUCTIBILITÉ ET VARIABILITÉ INTER-OBSERVATEUR DES MARQUEURS DE L'ANGIOGENESE.....	66
V. PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES.....	67
CONCLUSION	68
BIBLIOGRAPHIE.....	69

ABRÉVIATIONS

GFAP : glial fibrillary acidic protein

HE : hyperplasie endothéliale

HPF : high-power field

ICC : intraclass correlation coefficient

LI : labeling index

MVD : microvessel density

MVP : microvascular proliferation

N/C : rapport nucléo-cytoplasmique

OS : overall survival

PEC : prolifération endothélio-capillaire

PFS : progression free survival

SD : standard deviation

TGF β : transforming growth factor beta

VEGF : vascular endothelial growth factor

WHO : World Health Organization

PARTIE I: INTRODUCTION

GÉNÉRALITÉS / AVANT PROPOS

Les méningiomes sont les tumeurs primitives intracrâniennes cérébrales les plus fréquentes, représentant entre 24% à 36% selon les séries (1, 2). Ils sont définis par une prolifération de cellules méningothéliales issues de l'arachnoïde. L'incidence est de 2 femmes pour un homme, et l'âge médian étant la 6^{ème} décennie. Ce sont des tumeurs de relativement bon pronostic et ils représentent une cause de mortalité mineure par rapport aux autres tumeurs primitives cérébrales. Les cas de méningiomes bénins (grade WHO I) sont les plus fréquents, représentant approximativement 70% des méningiomes et sont caractérisés dans la majorité des cas, par une évolution clinique lente et indolente.

Les critères pronostiques classiquement reconnus dans l'évaluation du risque de récurrence sont la qualité de la résection chirurgicale initiale, et le grade histopronostique WHO (OMS) 2016 décliné en sous type histologique, et en classification histopronostique.

Cependant, un certain nombre de cas de méningiomes classés de grade WHO I récidivent, avec un taux de récurrence de 7 à 25% malgré une résection chirurgicale complète, qui outre le grade histopathologique WHO, est décrit comme étant un critère majeur prédictif de récurrence (3).

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la néo angiogenèse dans les méningiomes, en identifiant et évaluant le pronostic de ses critères morphologiques et immunohistochimiques suivant : la prolifération endothélio-capillaire (PEC), l'hyperplasie endothéliale (HE) et la densité microvasculaire (MVD) soulignée par les anticorps anti-CD34 (un marqueur pan-endothélial) et anti-CD105 (un marqueur spécifique de vaisseaux nouvellement formés).

La PEC est classiquement connu comme critère d'agressivité dans les glioblastomes. Plusieurs travaux dans la littérature ont démontré que la PEC est corrélée au grade et à la survie sans progression dans certaines tumeurs solides. Cette PEC s'accompagne dans la grande majorité des cas d'une HE associée. Il a été décrit que l'HE était corrélée à une survie moindre dans les oligodendrogliomes (4).

En parallèle à ces données de la littérature, l'HE et la PEC apparaissent comme des critères morphologiques intéressants de néo-angiogenèse, s'intégrant dans le cadre d'un phénotype angiogénique actif.

À notre connaissance, il n'y a aucune étude s'intéressant sur la valeur pronostique de l'HE ni de la PEC dans les méningiomes.

Il a été démontré que la densité microvasculaire CD105-MVD est corrélée au grade dans les méningiomes (5).

Dans ce travail, nous évaluerons la valeur pronostic de l'HE, la PEC et la densité microvasculaire CD105-MVD dans les méningiomes. Nous nous intéresserons également à rechercher une association entre ses différents paramètres de l'angiogenèse. Enfin, nous évaluerons la reproductivité inter-observateur de ses derniers.

I. LES MÉNINGIOMES

A. Notions d'anatomie et histologie des méninges

Le méningiome est une tumeur cérébrale issue des méninges. Les méninges sont formées par 3 feuillets, séparant les structures osseuses crâniennes et le parenchyme cérébral. Ces 3 feuillets sont déclinés de la superficie vers la profondeur en dure-mère, arachnoïde et pie-mère.

La dure-mère (pachyméninge) est une membrane fibreuse mince qui tapisse l'ensemble de la boîte crânienne émettant des prolongements séparant différentes parties de l'encéphale, au niveau de la faux du cerveau, la tente et faux du cervelet, le diaphragme de la selle, le *cavum trigémina* et la tente du bulbe olfactive. Elle entoure la moelle épinière et les racines spinales jusqu'à la 2^{ème} vertèbre sacrée terminant au niveau du cul-de-sac, et se prolongeant par le *filum*, à la base du coccyx.

L'arachnoïde (leptoméninge) est une membrane conjonctive mince, tapissée par de cellules arachnoïdiennes. Elle enveloppe l'encéphale et les racines des nerfs crâniens jusqu'à leur orifice de sortie du crâne. Elle enveloppe la moelle spinale et les racines des nerfs spinaux jusqu'aux foramens intervertébraux. Elle comporte à sa surface externe des granulations arachnoïdiennes (granulations de Pacchioni) situées le long du sinus veineux sagittal supérieur, impliquées dans la résorption du liquide cérébro-spinal.

La pie-mère (leptoméninge) est une lame très fine de tissu conjonctif lâche et transparente recouvrant la face externe de l'encéphale.

L'interface entre l'arachnoïde et la pie-mère est dénommé l'espace sous-arachnoïdien, où se loge le liquide cérébro-spinal, les trabéculations arachnoïdiennes et les vaisseaux.

B. Introduction sur les tumeurs cérébrales méningées

Les méningiomes intracrâniens sont des tumeurs issues des cellules méningothéliales arachnoïdiennes et sont rattachés à la surface interne de la dure-mère. Ils intéressent entre 24 à 36% des tumeurs intracrâniennes primitives avec une incidence annuelle de 1,8 à 13/100000 hab. /an. Le pic d'incidence est à la 6^{ème} décennie avec une prédominance féminine (2:1) (6, 7).

Les facteurs de prédisposition connus sont :

- la neurofibromatose de type 2 (en association à des neurinomes), avec des formes souvent multifocales
- le contexte familial (RR 4,4)
- les radiations ionisantes, avec un risque plus élevé lors d'une exposition pendant l'enfance, offrant des formes multifocales, souvent plus agressives, atypiques et prolifératives
- l'imprégnation hormonale endogène ou exogène comme en témoigne la présence d'une expression pour les récepteurs à la progestérone dans la plupart des méningiomes.

C. La classification WHO 2016 des méningiomes

i. La classification histopathologie et le grade

La classification 2016 de l'Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization [WHO]) des tumeurs du système nerveux central (8), classe les méningiomes en 3 grades selon le type histologique et la combinaison avec des critères histopronostiques majeurs et mineurs.

- Les méningiomes de grade I sont considérés comme « bénins » de par leur évolution plutôt bénigne, lorsque l'exérèse complète est possible, représentant 70% des méningiomes.
- Les méningiomes de grade II sont classés comme « atypiques », ils représentent 20 à 25% des méningiomes, et se distinguent par un taux de récurrence très élevé.
- Les méningiomes de grade III sont les formes anaplasiques, estimés entre 1 à 6%, aboutissant au décès dans la majorité des cas.

Par rapport à l'ancienne classification WHO 2007, il n'y a pas de modification majeure.

Les sous types histologiques majoritairement considérés bénins, de grade WHO I :

Les sous types reconnus sont les suivants :

- Méningothélial
- Fibroblastique
- Transitionnel ou mixte
- Psammomateux
- Angiomateux
- Microkystique
- Sécrétoire
- Lymphoplasmocytaire-like
- Métaplasique

Les méningiomes de sous type histologique bénin sans aspect histologique majoritaire de type cellules claires, chordoïde, papillaire ou rhabdoïde et sans les critères histopronostiques de méningiomes atypiques ou anaplasiques sont classés méningiome de grade WHO I.

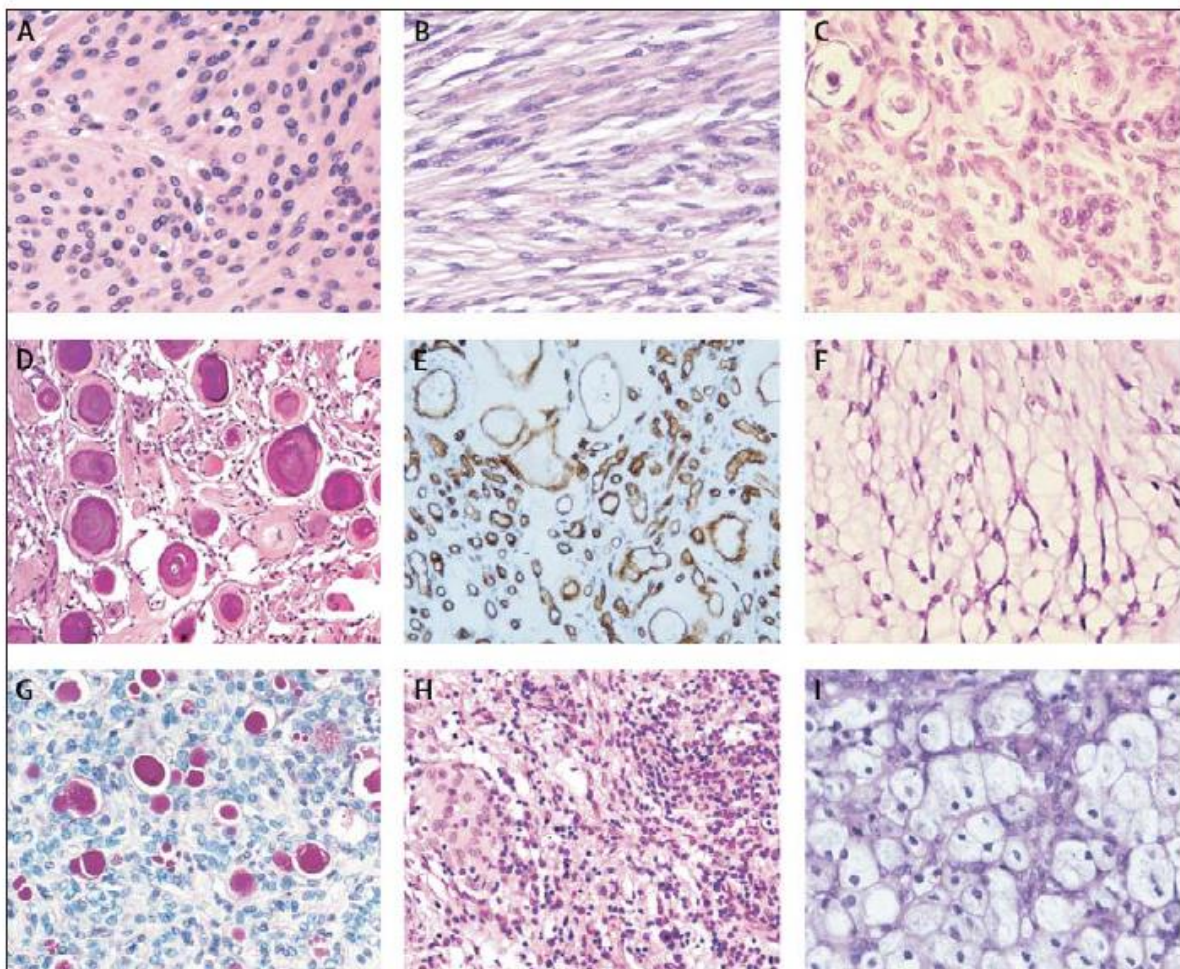


Figure 1. Les différents histotypes de méningiomes « bénins » : **A)** Méningothélial ; **B)** Fibroblastique ; **C)** Transitionnel ou mixte ; **D)** Psammomateux ; **E)** Angiomateux ; **F)** Microkystique ; **G)** Sécrétoire ; **H)** Lymphoplasmocytaire-like ; **I)** Métaplasique. *Source : Riemenschneider et al. (9).*

Les méningiomes de Grade WHO II :

Les sous-types morphologiques suivants sont considérés comme des méningiomes de grade II :

- Cellules claires
- Chordoïde

Par ailleurs, un méningiome est considéré comme atypique (quel que soit le sous-type histologique « bénin ») selon les critères majeurs et/ou mineurs suivants :

Un des deux critères majeurs suffit :

- Compte mitotique ≥ 4 mitoses / 1.6 mm²
- Invasion du parenchyme cérébral en histologie : Il se définit par une protrusion irrégulière du méningiome au sein du parenchyme cérébral adjacent, sans couche intermédiaire de leptoméninge entre ou la présence d'îlots entrappés de parenchyme cérébral GFAP-positive.

Basée selon un taux similaire de récurrence et de mortalité, les méningiomes envahissant le parenchyme cérébral, sont de pronostic équivalent à ceux de grade WHO II, malgré une histologie bénigne.

Ou au moins trois de ces paramètres suivants (critères mineurs) :

Architecture diffuse (perte de l'architecture fasciculaire, lobulée ou des enroulements)
Aspect à petites cellules (regroupement de petites cellules, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé)
Hypercellularité
Nucléole proéminent
Nécrose spontanée tumorale (non induit par la radiothérapie ou l'embolisation)

Les méningiomes de WHO Grade WHO III :

Deux aspects morphologiques particuliers font classer le méningiome en méningiome de grade III, si majoritaire :

- Papillaire
- Rhabdoïde

Les critères d'anaplasie (quel que soit le sous type histologique avec les critères définis) sont par ailleurs les suivants :

Un des deux critères suffit :

- Compte mitotique ≥ 20 mitoses / 1.6 mm²
- Anaplasie franche (aspect cytologique de sarcome de haut grade, de carcinome, ou de mélanome)

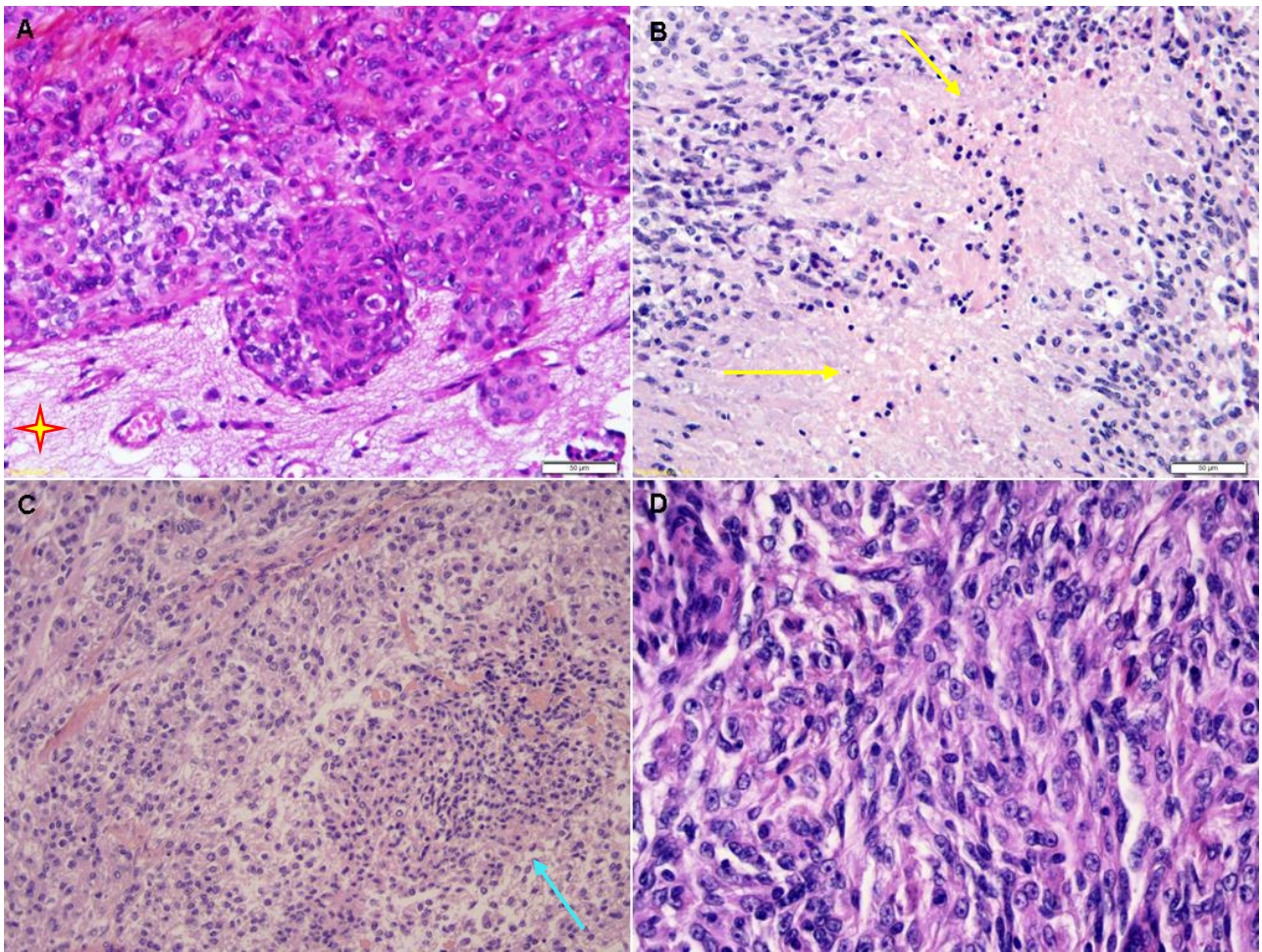
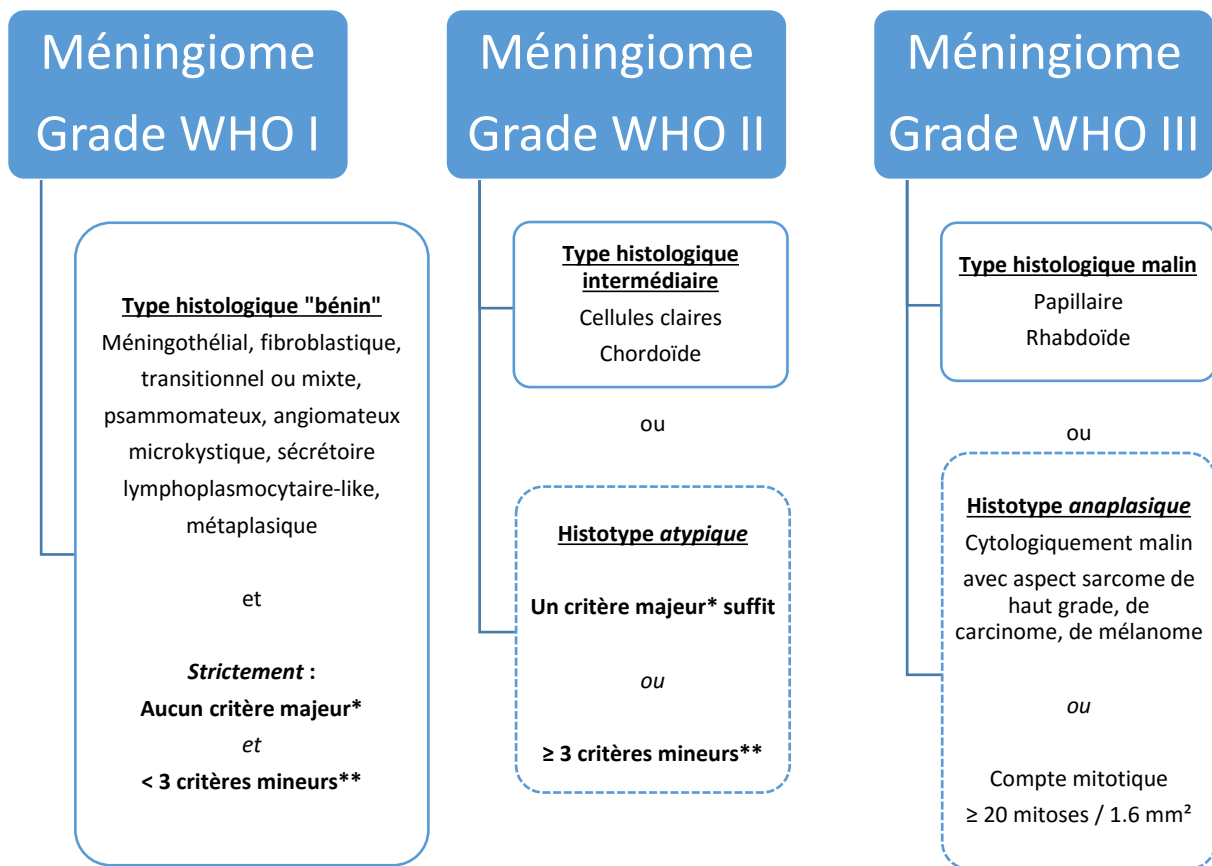


Figure 2. Critères WHO histopathologiques d'agressivité : **A)** Invasion cérébrale, parenchyme cérébral (*étoile jaune*); **B)** Nécrose tumorale spontanée (*flèche jaune*); **C)** Aspect à petites cellules (*flèche bleu*); **D)** Nucléole proéminent.



* critères histopronostiques majeurs : > 4 mitoses / 1.6 mm²; invasion du parenchyme cérébral

** critères histopronostiques mineurs : hypercellularité, aspect à petites cellules, nucléole proéminent, architecture diffuse, foyers spontanés de nécrose tumorale

Tableau 1. Grades histopronostiques des méningiomes selon le WHO 2016 des tumeurs du système nerveux central.

ii. Les données moléculaires

Les méningiomes furent une des premières tumeurs solides où il a été reporté des altérations cytogénétiques, la plus fréquente étant l'inactivation du gène NF2 (environ 50% des méningiomes) par les mutations et la perte du chromosome 22q12.2 (monosomie 22, pertes alléliques).

Les mutations du gène NF2 (gène suppresseur de tumeur) sont détectées dans la plupart des méningiomes des sujets affectés par la neurofibromatose de type 2 et reportées dans 60% des cas de méningiomes sporadiques. Il s'agit de mutations non-sens, de délétions ou insertions, qui intéressent les sites de cassures aboutissant à une protéine merline (schwannomine) tronquée, non fonctionnelle. Les altérations de ce gène NF2 intéressent préférentiellement certains types histologiques dont les méningiomes fibroblastiques et transitionnels localisés davantage au sein de la convexité. Dans les formes agressives NF2 mutés, les instabilités génomiques sont d'autant plus nombreuses. A contrario, certains types histologiques notamment le type méningothélial, ne présentent quasiment pas de

mutations du gène NF2. L'inactivation de NF2 serait un processus d'initiation précoce dans l'oncogenèse.

Les méningiomes de grade II et III présentent d'avantage d'altérations génétiques complexes avec multiples pertes ou gains, et amplifications génomiques (9). Les anomalies du caryotype les plus fréquemment retrouvées intéressent :

- Les délétions du chromosome 1p, 6q, 9p, 10, 14q et 18q
- Les gains du chromosome 1q, 19q, 12q, 15q, 17q, et 20q

Récemment, les mutations du promoteur de TERT (régions de *hot spot* C228T C250T) suscitent un intérêt quant à sa valeur pronostique (10). Dans l'oncogenèse, ces anomalies sont liées davantage à la progression des méningiomes de forme atypiques et anaplasiques.

Certaines mutations activatrices pourraient faire l'objet de cibles thérapeutiques : 6% de cas concernant SMO, 9% AKT1, 7% PI3KCA et 10% KLF4 (11).

iii. Les facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques cliniques sont :

- L'âge jeune et le sexe masculin : de par la fréquence de cas de méningiomes de haut grade dans cette population
- L'index de Karnofsky > 70
- La qualité de résection chirurgicale évaluée par la classification historique de Simpson

Les facteurs histopronostiques établis dans la classification WHO permettent d'évaluer le risque de récurrence, notamment pour les méningiomes de grade I et II, où le taux de récurrence est de 7 à 25% et 29 à 52% respectivement. Pour les méningiomes de grade III, la médiane de survie globale est de 2 à 5 ans, en fonction de la qualité de l'exérèse chirurgicale, avec un taux de récurrence atteignant des valeurs entre 50 à 94% (Référence OMS 2016 [WHO]).

Une étude suggère qu'un index de prolifération Ki-67 > 4% est associé à une augmentation du risque de récurrence avoisinant celui des méningiomes atypiques et un Ki-67 > 20% est associé à un taux de mortalité avoisinant celui des méningiomes anaplasiques (12).

D. Présentation clinique

i. Le syndrome d'hypertension intracrânienne

Le syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) est secondaire à un processus expansif intracrânien ou à un blocage d'écoulement du liquide cérébro-spinal (LCR). Le tableau clinique associe les céphalées matinales, les vomissements, les troubles cognitifs, l'œdème papillaire au fond d'œil, l'hydrocéphalie, jusqu'à l'évolution grave vers l'engagement (sous-falcorien, temporal, des amygdales cérébelleuses).

ii. La crise comitiale

Les crises d'épilepsies partielles ou généralisées peuvent être annonciatrices d'une tumeur cérébrale, justifiant la réalisation d'une neuro-imagerie, pour toute première crise comitiale.

iii. Les déficits focaux

Les signes déficitaires sont plus ou moins spécifiques de la localisation de la tumeur, leur apparition et installation sont variables, d'évolution lente à brutale. Ils sont liés au syndrome tumoral local.

iv. Les signes liés à la réaction osseuse

La tumeur, si elle est volumineuse, entraîne une tuméfaction de la voûte crânienne, une exophtalmie, avec douleurs et céphalées.

v. Les formes asymptomatiques

Les cas de méningiomes de découvertes fortuites sont non négligeables. En effet, dans les séries d'autopsie, la fréquence de découverte d'un méningiome est estimée à 1,4% (13).

E. Topographie lésionnelle

La majorité des cas de méningiomes sont à développement intracrânien, intéressant davantage la convexité en para-sagittal, la faux ou la base du crâne. Ils peuvent être de siège intra-médullaire ou de localisation orbitaire. Les localisations intra-ventriculaire et épидurale sont peu fréquentes. Les localisations au niveau de la fente olfactive, des crêtes sphénoïdales, du sinus pétreux, du trajet du nerf optique, ou de la fosse postérieure, sont rares.

Topographie	Pourcentage (%)
Convexité	29%
Para-sagittal	20%
Base du crâne	27%
Faux	9%
Autres	15%

Tableau 2. Les localisations les plus fréquentes des méningiomes (*Source : oncologik*).

Certaines localisations, telles la base du crâne et l'orbite permettent difficilement une résection chirurgicale complète, avec un taux de récurrence supérieur par rapport aux autres localisations. Les localisations para sagittale et falcorielle, ainsi que l'invasion du parenchyme cérébral seraient des facteurs indépendants prédictifs de récurrence dans les méningiomes (2).

F. Aspects radiologiques

i. L'IRM

Le méningiome se présente comme une masse extra-axiale :

- Isosignal ou légèrement en hyposignal en T1
- Légèrement ou fortement en hypersignal T2
- Se rehaussant après injection intra-veineuse de gadolinium

Le méningiome est une masse extra-cérébrale et est séparé du cerveau par une quantité plus ou moins importante de liquide céphalo-rachidien. Le signe de l'encoche du LCR est caractéristique en imagerie. Les anglo-saxons le dénomment le « CSF cleft sign », avec un aspect en hypersignal T2.

Le signe de la « queue durale » est un épaississement de la dure-mère qui s'étend autour de la base du méningiome. Il est particulièrement visible après injection de produit de contraste. Il s'agit d'une réaction fibro-vasculaire du tissu dural au contact du méningiome mais ne signe pas pour autant un envahissement tumoral de la dure-mère.

L'œdème cérébral péri-tumoral est un signe indirect du syndrome tumoral.

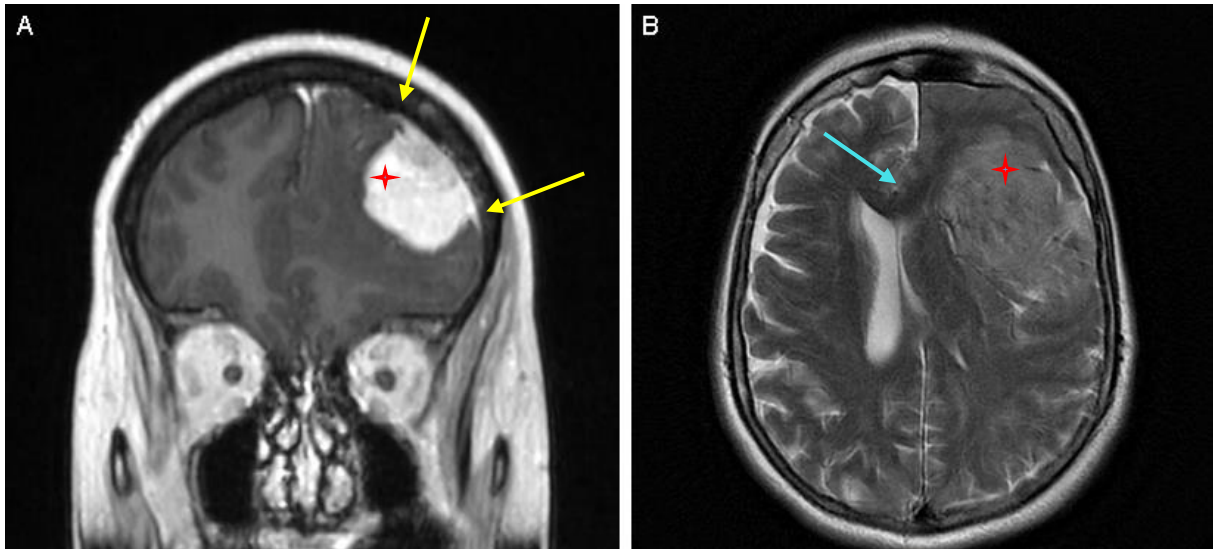


Figure 3. **A)** IRM cérébrale après injection de gadolinium (coupe frontale) : le méningiome (étoile rouge) apparaît comme une formation bien limitée, connectée à la dure-mère avec image en « queue de comète » (flèches jaunes) et se rehausse en hypersignal après injection de produit de contraste ; **B)** IRM cérébrale en pondération T2 (coupe transverse) : le méningiome (étoile rouge) se présente légèrement en hypersignal avec syndrome d'effet de masse tumorale (flèche bleue) (*Source : CHRU Nancy*).

ii. Le TDM

Les calcifications intra-tumorales sont mieux visibles en TDM ainsi que les rapports avec les structures osseuses. Le méningiome est iso ou hyperdense et se rehausse après injection de produit de contraste.

G. Principe de la prise en charge et les stratégies thérapeutiques

i. Chirurgie

Le traitement chirurgical est le traitement de référence. Cependant, elle est incomplète dans 20 à 40% des cas. Le taux de progression et de récurrence sont corrélés à la qualité de la résection chirurgicale selon la classification chirurgicale historique de Simpson (14). Cette qualité d'exérèse est dépendante de la topographie et de l'atteinte des structures adjacentes. Les paramètres importants sont : la résection complète ou partielle, le retrait de l'insertion durale ou sa coagulation, l'extension extra-durale (os, parenchyme cérébral, autres organes), l'atteinte des sinus veineux durs (Cf Tableau 3). Le but est de réaliser une résection chirurgicale complète, englobant la tumeur, la dure mère envahie, avec une marge de sécurité, et la zone de réaction osseuse, si elle existe. Selon les séries, une résection complète de grade Simpson 1 est possible dans 40 à 70% des cas. Ses items sont à définir afin de prédire le risque de récurrence ou progression tumorale.

ii. Embolisation pré-opératoire

Les méningiomes possèdent une vascularisation caractérisée par un double apport, d'une part par le pédicule d'insertion au niveau de la base d'implantation, issu des vaisseaux méningés (notamment la carotide externe avec l'artère méningée moyenne, la carotide interne, le système vertébro-basilaire et leurs branches) accessibles à une embolisation ; d'autre part par les pédicules de la capsule provenant des artères corticales. Ce double apport permet une croissance lente de la tumeur. Le méningiome est ainsi une tumeur richement vascularisée. Le but de l'embolisation pré-opératoire est de réduire le risque hémorragique lors du geste chirurgical. En effet, les différents temps opératoires peuvent être très hémorragiques. Un bilan neuroradiologique est requis par angio-IRM et angiographie en concertation avec l'équipe neurochirurgicale après évaluation du rapport bénéfiques/risques (ischémiques).

iii. Radiothérapie

Les indications de la radiothérapie sont définies selon plusieurs critères et nécessitent une concertation pluri-disciplinaire au cas par cas, avec évaluation du rapport bénéfiques/risques :

- Le site tumoral : les localisations au niveau du nerf optique et le sinus caverneux où la radiothérapie est efficace et moins délétère fonctionnellement que la chirurgie
- Le volume tumoral
- L'invasion des autres structures, notamment l'atteinte osseuse ou du parenchyme cérébral
- Les critères histopronostiques péjoratifs : les bénéfices de la radiothérapie après exérèse complète ou incomplète d'un méningiome de grade II ou III (15).

Le traitement se base sur le calcul du volume-cible, la distance aux organes sensibles, la détermination de l'effet-dose avec une efficacité si la dose est ≥ 54 Gy et de l'effet-volume avec une survie sans progression de 40% si la taille est > 5 cm et à 93% si elle est < 5 cm (16). Plusieurs choix de techniques sont proposés, soit la radiothérapie conformationnelle 3D, soit la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) avec ou sans tomothérapie, soit la radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

iv. Chimiothérapie

Concernant la chimiothérapie comme alternative thérapeutique, son indication n'est pas clairement référencée. Le bévacicumab (anticorps monoclonal anti-VEGF) serait notamment une option dans les cas de méningiomes agressifs multi-récidivants, après chirurgie et éventuellement radiothérapie. Il s'agit d'une thérapie ciblée anti-angiogénique, se liant au VEGF, inhibant la liaison de ce dernier avec ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, neutralisant son activité biologique. Certaines études, quant à son efficacité sur la survie sans progression, ont démontré une stabilisation

de la progression tumorale sur une médiane de 10 mois (2-29 mois) sous anti-VEGF et/ou combinée à d'autres drogues en cours d'essai (17). Les méningiomes anaplasiques ont une médiane de survie de moins de 2 ans (12).

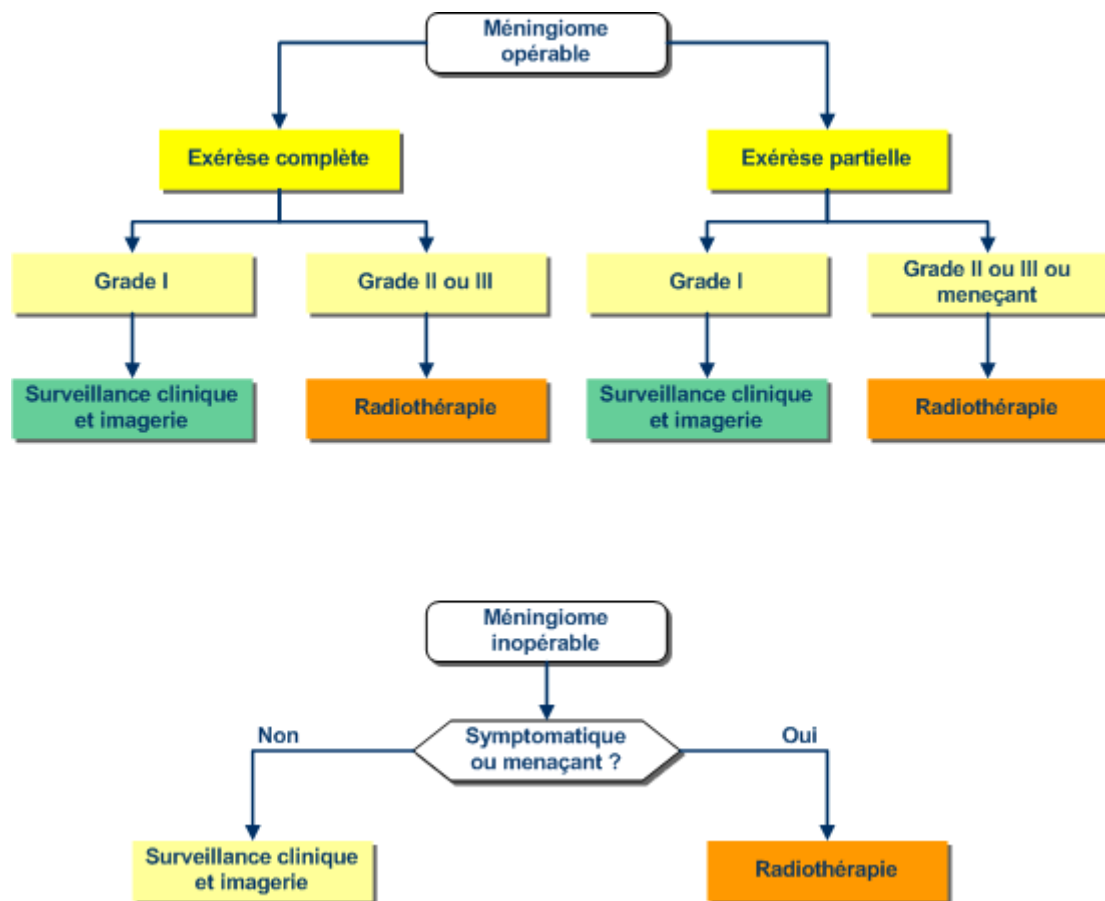


Figure 3. Arbres thérapeutiques décisionnels (Source : oncologik)

H. La classification de Simpson

L'exérèse chirurgicale complète est le traitement curatif dans la majorité des cas. La stratégie thérapeutique est évaluée en fonction du risque de récurrence et de la morbidité opératoire. La qualité de l'exérèse chirurgicale dépend de la taille tumorale, la topographie, l'envahissement osseux et des autres structures, d'où la classification historique de Simpson (*Simpson System, 1957*) (14). Cette classification chirurgicale a pour but d'estimer le risque de récurrence. La récurrence/récidive est définie comme la nouvelle détection d'une lésion tumorale sur le plan neuroradiologique après une résection chirurgicale macroscopiquement complète.

Grade de Simpson		IRM M4 post-opératoire de référence	Fréquence de récurrence (18)
Grade I	Exérèse macroscopiquement complète et exérèse de l'insertion durale et de toute anomalie osseuse*	Pas de résidu visible	5 %
Grade II	Exérèse macroscopiquement complète et coagulation de l'insertion durale	Pas de résidu visible	19 %
Grade III	Réséction macroscopiquement complète sans exérèse ou sans coagulation de l'insertion durale ou de l'envahissement extra-dural**	Pas de résidu visible	30 %
Grade IV	Exérèse sub-totale, avec reliquats tumoraux in situ	Résidu < 20 mL	40 %
Grade V	Simple décompression avec ou sans prélèvement histologique	Résidu > 20 mL	

* si la tumeur se pose au contact d'un sinus veineux dural, l'opération nécessite une résection du sinus

** un sinus veineux envahi ou une atteinte osseuse

Tableau 3. Le grade de Simpson et l'évaluation radiologique à 4 mois rapportés à la fréquence de récurrence (*Source : oncologik*).

Dans un certain nombre de cas, la chirurgie ne pouvant être optimale, ou lors des situations d'inopérabilité, l'option thérapeutique est la radiothérapie, qui garde toutefois des indications et contre-indications définies. De plus, en raison de la fréquence non négligeable de cas récidivants ou en progression, voire tardive, intéressant parfois les méningiomes de bas grade WHO, et ce malgré une chirurgie d'exérèse complète, il est nécessaire d'identifier d'autres facteurs pronostiques prédictifs. Le but est d'évaluer et réduire ce risque de récurrence. En effet, jusqu'à 20% des méningiomes de grade Simpson I, présentent une récurrence à 10 ans et jusqu'à 50% rechutent en cas de résection chirurgicale partielle (3). Aussi, d'autres alternatives thérapeutiques se discutent, dont la thérapie ciblée.

II. ANGIOGENESE ET TUMEUR

A. Généralités

L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants ou de cellules endothéliales progénitrices. Elle permet la croissance tumorale en fournissant les nutriments nécessaires et participe à l'élimination des déchets métaboliques. Elle est un des acteurs principaux de la cancérogénèse et joue un rôle essentiel dans l'agressivité biologique des tumeurs, en relation étroite avec son micro-environnement. Les cellules tumorales induisent la formation de nouveaux capillaires

grâce à différents facteurs angiogéniques, apportant un rôle nourricier supplémentaire de croissance, une capacité à proliférer et à générer des métastases. L'angiogenèse est un phénomène complexe se traduisant par un équilibre et une balance entre facteur pro-angiogéniques et régulateurs. Son rôle pronostique dans les tumeurs a fait l'objet d'amples études dans la littérature.

B. La densité microvasculaire

La physiopathologie de l'angiogenèse dans les tumeurs a été largement étudiée, démontrant une angiogenèse dépendance dans la majorité des processus tumoraux. Il est décrit une « phase avasculaire » et une « phase vasculaire ». Durant la « phase avasculaire », la tumeur a une capacité de survie suffisante tant qu'elle bénéficie des nutriments de par le lit vasculaire de son hôte. Cela concerne essentiellement les tumeurs de petite taille (quelques mm³).

Hors, dès que les cellules tumorales acquièrent la capacité d'induire la formation de néo-vaisseaux, le processus de néo angiogenèse est lancé et la tumeur bascule en « phase vasculaire », *i.e.* en « phénotype angiogénique », lui permettant une croissance rapide, une progression de la maladie, une invasion, et une augmentation du potentiel métastatique. Ce processus d'angiogenèse tumorale s'explique par plusieurs mécanismes et l'acquisition d'un phénotype angiogénique est médiée par un équilibre entre les facteurs positifs et négatifs régulateurs de la croissance des micro-vaisseaux et une augmentation de la densité microvasculaire (MVD).

Dans le cas du tissu cérébral et du neuro-ectoderme, le processus d'angiogenèse d'un tissu constitué d'un lit vasculaire préexistant est caractérisé par la prolifération des cellules endothéliales et la division de l'arbre vasculaire par une croissance microvasculaire successive.

Plusieurs travaux dans la littérature ont étudié la néo angiogenèse dans les méningiomes, mais les résultats étaient discordants. La méthodologie de quantification différait entre ces études, pouvant expliquer la divergence des résultats. Cependant une néo angiogenèse élevée semblerait corrélée avec un grade WHO plus élevé et une tendance à la progression et à la récurrence (5). La densité microvasculaire notamment le « pattern microvasculaire » décrite par Pistoletti et al (19), intéresserait les vaisseaux de petits calibres. Il a noté que les méningiomes de grade II et III présentent d'avantage un pattern microvasculaire que les méningiomes de grade I. Ces derniers possèdent d'avantage de vaisseaux de plus gros calibres. Selon son étude, le pattern microvasculaire est corrélé au grade ($p = 0,0002$), résultant donc en une croissance tumorale rapide. Néanmoins, la quantification de la densité microvasculaire par les marqueurs pan-endothéliaux tels que les anticorps anti-CD31 ou anti-CD34 suscite dans la littérature des controverses quant à sa valeur pronostique. En effet, ces derniers sont exprimés par l'ensemble des structures vasculaires, des vaisseaux intra-tumoraux aux vaisseaux nouvellement formés. Ainsi, d'autres marqueurs plus spécifiques de la néo-angiogenèse se

développent, comme l'anticorps anti-CD105 (ou endogline), un marqueur spécifique de vaisseaux nouvellement formés.

C. L'hyperplasie endothéliale et la prolifération endothélio-capillaire

Certains auteurs décrivent un aspect de prolifération microvasculaire « gloméruloïde » (offrant l'aspect de glomérule rénal), dans diverses tumeurs solides. Cet aspect morphologique est historiquement retrouvé dans les glioblastomes. Il est défini par une prolifération endothélio-capillaire (PEC) constituée de plusieurs couches de cellules endothéliales, faisant toute la circonférence d'un vaisseau, entraînant parfois l'occlusion vasculaire complète de celui-ci. La PEC est le témoin du processus de néo angiogenèse et serait un facteur de mauvais pronostic dans les néoplasmes (20, 21), notamment dans les tumeurs cérébrales (22), représentées principalement par le glioblastome. L'agressivité et le potentiel invasif d'une tumeur astrocytaire se caractérise par la présence de PEC. Cette PEC se dispose souvent autour des zones de nécrose pseudo-palissadique. Les rares études mécanistiques répertoriées suggèrent que la PEC serait secondaire à des phénomènes lésionnels ischémiques (de coagulation ou tumoral), d'hypoxie, d'œdème péri-tumoral, puis régulée par les facteurs pro-angiogéniques, tel que le VEGF (23) et régulateurs de l'angiogenèse. La PEC est le reflet d'un processus angiogénique dynamique et actif dans les tumeurs. Dans les méningiomes, il a été rapporté un cas de prolifération microvasculaire « gloméruloïde » dans un méningiome de localisation spinale (24).

De même, en pratique courante, il est noté fréquemment l'existence d'une hyperplasie endothéliale (HE) des vaisseaux intra-tumoraux, dans les méningiomes. Cette hyperplasie endothéliale est caractérisée par un aspect turgescents de la monocouche de cellules endothéliales, sans stratification. Il a été démontré que l'HE était corrélée à une survie moindre dans les oligodendrogliomes (4) et dans les lymphomes primitifs du système nerveux central (25). Ce terme « hyperplasie », usuellement utilisé en pratique, est impropre, l'hyperplasie étant par définition une élévation du nombre des cellules d'un tissu ou d'un organe. « Hypertrophie », correspondant à l'augmentation du volume (en particulier d'une cellule) serait plus adaptée, mais nous garderons dans ce travail le terme usuellement utilisé d' « hyperplasie endothéliale ».

Dans cette perspective, en parallèle au phénotype angiogénique des glioblastomes, l'objectif principal de ce travail portera sur l'évaluation de la valeur pronostique de l'hyperplasie endothéliale et de la prolifération endothélio-capillaire dans les méningiomes.

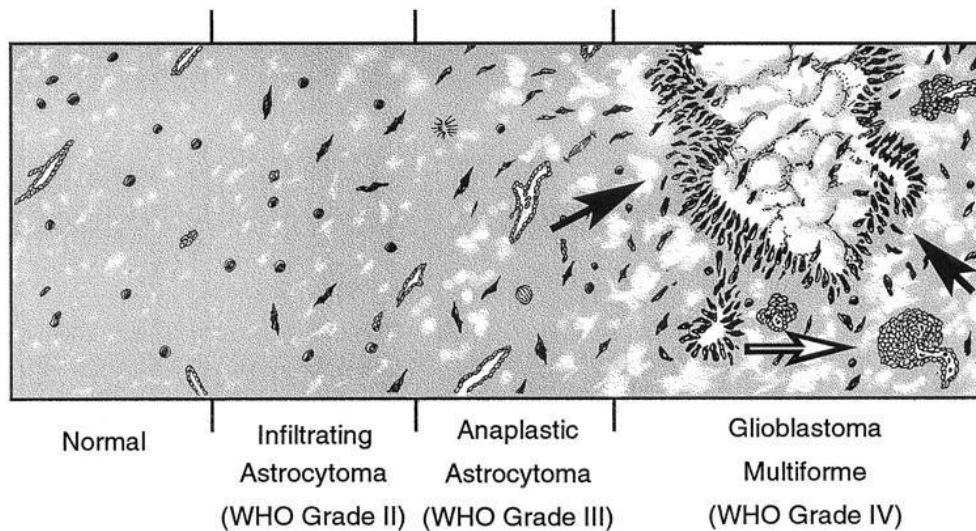


Figure 4. Diagramme schématique illustrant la progression histopathologique et l'infiltration des tumeurs astrocytaires définies par la présence d'une prolifération endothélio-capillaire (flèche blanche) associée à la nécrose tumorale palissadique (flèches noires) dans les glioblastomes. (Source : illustration par Bill Winn (23)).

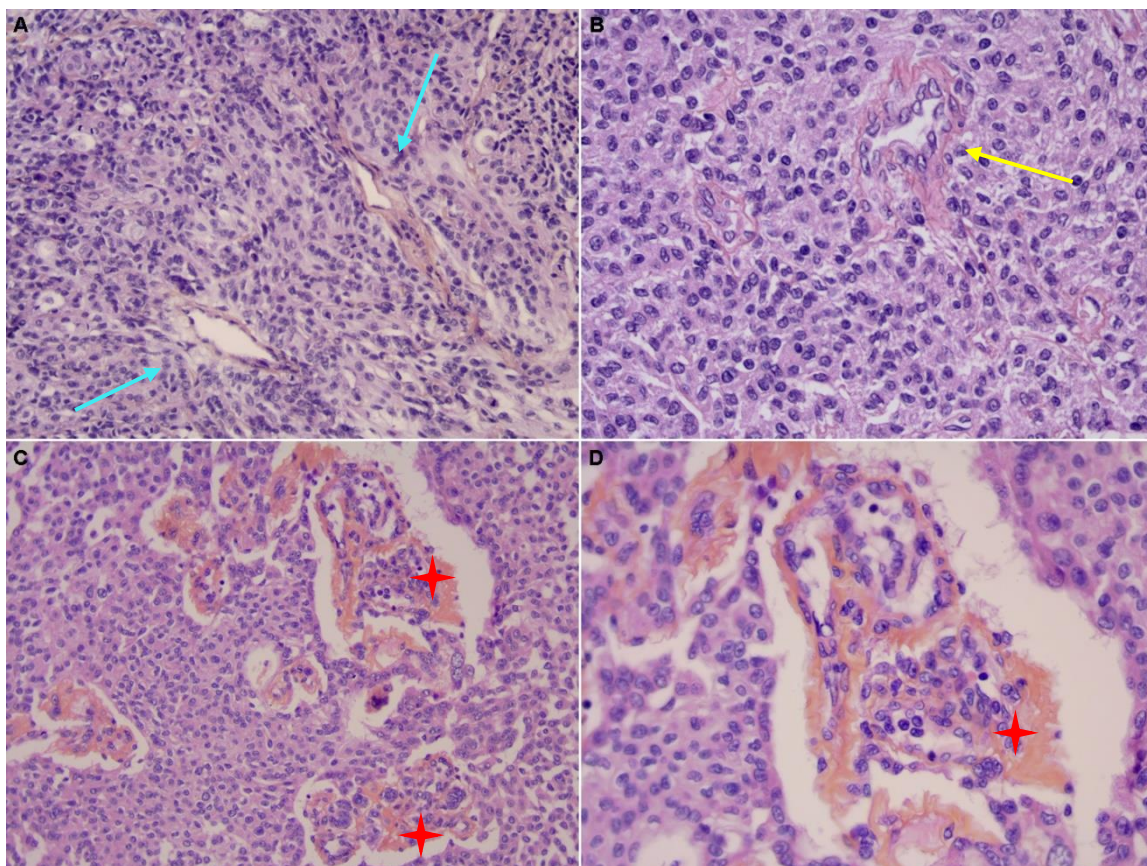


Figure 5. **A)** Vaisseaux normaux (HES, x200) : segments vasculaires bordés par une monocouche de cellules endothéliales aplaties (flèches bleues) ; **B)** Hyperplasie endothéliale (HES, x400) : segments artériels bordés par une monocouche de cellules endothéliales turgescentes, sans stratification (flèche jaune) ; **C)** et **D)** Vaisseaux siège d'une prolifération endothélio-capillaire (étoiles rouges) se définissant par une stratification du revêtement endothéliale, entraînant parfois l'occlusion de ce dernier (HES x200 et x400 respectivement).

D. Un marqueur immunohistochimique spécifique de l'angiogenèse : le CD105

Le CD105, ou endogline, est une glycoprotéine transmembranaire homodimérique de 180 kDa, faisant partie du complexe TGF β récepteur. Il est régulé par l'hypoxie et par le TGF- β a récepteur I et/ou le TGF- β récepteur II. La voie TGF β est une voie promotrice de l'angiogenèse. Le CD105 est surexprimé par les cellules endothéliales en cycle, dans un contexte inflammatoire ou tumoral, traduisant une néo angiogenèse active. Dans les vaisseaux des tissus sains, ce dernier n'est normalement pas exprimé ou très faiblement. Une étude sur l'expression du CD105 dans le système nerveux central a mis en évidence la présence du CD105 dans les cellules fibroblastiques du stroma péri-vasculaire, suggérant son implication dans la régulation de l'apport sanguin, par exemple, en cas de phénomène de stress (26). Dans le cas d'un processus tumoral, les cellules endothéliales péri-tumorales et intra-tumorales peuvent exprimer le CD105.

Il a été objectivé dans diverses tumeurs malignes du sein, du tractus digestif (27), de la vessie, du poumon, et en particulier dans les tumeurs cérébrales, la spécificité du CD105 comme marqueur de néo-vaisseaux (28, 29), mais aussi comme facteur pronostic (30), et sa corrélation avec le grade histopathologique (26). Concernant les méningiomes, une étude de Barresi et al. a démontré que la densité microvasculaire (MVD) soulignée par le CD105 (CD105-MVD) était corrélée à la survie sans récurrence dans les méningiomes, sans en être toutefois un facteur pronostic indépendant (5). Le CD105 représente un marqueur plus spécifique de la néo angiogenèse et semble être un facteur de mauvais pronostic dans les tumeurs.

Ainsi, dans notre étude, il apparaît intéressant d'évaluer la valeur pronostic du CD105-MVD dans les méningiomes afin d'identifier des critères supplémentaires prédictifs péjoratifs, en particulier en perspective de proposer des thérapies anti-angiogéniques.

L'identification de paramètres pratiques, prédictifs et pronostiques, illustrant le processus d'angiogenèse dans les méningiomes, permettrait de proposer une thérapie ciblée anti-angiogénique adaptée à la stratégie thérapeutique.

OBJECTIFS PRINCIPAL ET SECONDAIRES

TITRE

L'hyperplasie endothéliale et la prolifération endothélio-capillaire sont corrélées à un grade plus élevé et à une survie sans progression diminuée dans les méningiomes.

OBJECTIF PRINCIPAL

- Évaluer la valeur pronostique de l'hyperplasie endothéliale et la prolifération endothélio-capillaire dans les méningiomes.

OBJECTIFS SECONDAIRES

- Évaluer la corrélation entre l'hyperplasie endothéliale, la prolifération endothélio-capillaire, et les autres critères histopronostiques.

- Évaluer la valeur pronostique de l'expression du CD105 et sa corrélation avec les différents critères histopronostiques ainsi que son association avec l'hyperplasie endothéliale et la prolifération endothélio-capillaire.

PARTIE II: ARTICLE

Endothelial hyperplasia and microvascular proliferation in meningiomas are correlated with higher histological grade and shorter progression free survival

Running head title: Vascularization in meningiomas

Catherine Ling, M.D. (1), Celso Pouget, M.D. (1), Fabien Rech, M.D. (2), Robin Pflaum (3), Mathilde Treffel, M.D. (1), Franck Bielle, M.D., Ph.D. (4,5), Karima Mokhtari, M.D. (4,5), Jean-Matthieu Casse, M.D. (1,3), Jean-Michel Vignaud, M.D., Ph.D. (1,3,6), Michel Kalamarides, M.D., Ph.D. (5,7), Matthieu Peyre, M.D., Ph.D. (5,7), Guillaume Gauchotte, M.D., Ph.D. (1,3,6)

- (1) Department of Pathology, CHRU, Nancy, France
- (2) Department of Neurosurgery, CHRU, Nancy, France
- (3) INSERM U954, NGERE, Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy
- (4) Laboratory of Neuropathology, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
- (5) INSERM U1127, CNRS UMR 7225, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris, France
- (6) Centre de Ressources Biologiques, BB-0033-00035, CHRU, Nancy, France
- (7) Department of Neurosurgery, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Corresponding author:

Guillaume Gauchotte

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Hôpital Central, CHU de Nancy

29, avenue du Maréchal De Lattre de Tassigny

54000 Nancy, France

E-mail : g.gauchotte@chru-nancy.fr

Tel : +33 3 83 85 13 51

Fax : +33 3 83 85 13 31

Conflict of interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Authors' contributions:

GG designed the study, developed the methodology, collected the data, performed the statistical analyses, and wrote the manuscript. CL collected the data and wrote the manuscript. MP and JMV developed the methodology and collected the data. CP, FB, FR, KM, JMC, MK and RP collected the data. All authors have reviewed and approved the manuscript.

ABSTRACT

Microvascular proliferation (MVP) is a hallmark of glioblastoma. Endothelial hyperplasia (EH) is correlated with a shorter survival of patients with glioma. However, the prognostic value of these two morphological features has not been studied in meningiomas. The aim of this study was to evaluate the prognostic value of angiogenesis in meningioma, most notably EH, MVP, and microvascular density, which was evaluated with antibodies against CD34 and CD105 (a marker of neovascularization), in a series of 139 meningiomas, including grades I to III. EH, MVP, and CD105 were significantly correlated to higher histological grades ($p < 0.0001$, $p = 0.0004$, and $p = 0.0003$, respectively). EH and MVP, but not CD105, were significantly correlated with a shorter progression free survival time (PFS) ($p = 0.017$, $p = 0.021$, and $p = 0.137$, respectively; log rank test). In Cox multivariate analysis, EH was an independent predictor of shorter PFS ($p = 0.028$). Therefore, EH and MVP are markers of shorter PFS in meningiomas, and are significantly correlated to grade. These findings give insight into the use of anti-angiogenic therapies. Further studies are needed to determine whether screening with these markers could allow us to identify patients who could benefit from anti-angiogenic therapies.

Key Words: endothelial hyperplasia, microvascular proliferation, CD105, CD34, microvessel density, vascularization, meningioma

INTRODUCTION

Microvascular proliferation (MVP), usually described as “glomeruloid microvascular proliferation” was initially reported to be associated with glioblastomas (23). MVP typically presents as so-called glomeruli tufts of multilayered endothelial cells together with smooth muscle cells/pericytes (31). MVP was also described in other solid tumors. Several studies, notably in breast or lung carcinomas (20, 21), melanoma (32), and neuroblastoma (22), depicted MVP as a marker of a poor prognosis. To a lesser degree, endothelial hyperplasia (EH), defined by a turgescient endothelium but without endothelial cell stratification, was reported to be strongly correlated with a shorter survival in oligodendroglioma (4). To date and to the best of our knowledge, the prognostic value of MVP and EH have not been investigated in meningiomas.

Meningiomas are the most common primary intracranial tumors, accounting for 36% of all intracranial tumors (33). These tumors are well circumscribed and slow growing and approximately 75% are WHO grade I. Despite gross total resection, 7 to 25% of grade I meningiomas will recur (8). WHO histological grading is the most significant prognostic factor in meningiomas. Identification of additional prognostic factors in order to evaluate the recurrence risk is a major issue. Moreover, in cases of recurring and aggressive meningiomas, for which effective chemotherapy options are limited, the use of anti-angiogenic therapies seems to be particularly promising (34, 35). The identification of predictive markers of response to anti-angiogenic therapy could help to identify subgroups of patients who could benefit from these treatments.

Little data about the prognostic value of markers involved in angiogenesis, such as VEGF or HIF1-alpha, are available in the literature (19, 36). Additionally, a high microvascular density (MVD), a feature positively correlated with VEGF, was reported to be correlated with an unfavorable prognosis (19, 37). Classic panendothelial markers, such as CD31 or CD34, can be used in order to evaluate the MVD, but they are not specific for newly formed vessels. CD105 (endoglin) is a homodimeric transmembrane glycoprotein of 180 kDa, which is a component of the TGF-beta receptor complex and is expressed by endothelial cells mostly during regenerating and inflammatory processes, particularly in tumors (38). CD105 expression is restricted to newly formed intra or peritumoral vessels, and thus seems to be more specific for an active angiogenesis process. It was reported that CD105 is correlated with overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) in patients with meningiomas (5).

The aim of this retrospective study was to evaluate the prognostic value of EH, MVP, and MVD, the latter being evaluated with antibodies against CD34 and CD105. We also evaluated the inter-observer reproducibility for these markers, and compared it to classical WHO criteria. Finally,

we calculated the correlation between these different morphological and immunohistochemical markers of vascularization.

MATERIALS AND METHODS

Population and clinical data

One hundred and thirty-nine cases of surgically resected meningiomas were retrospectively retrieved from the files of the Department of Pathology of Nancy University Hospital (CHRU Nancy, France) and the Laboratory of Neuropathology of Paris Pitié-Salpêtrière University Hospital (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France), from 1997 to 2011, including 77 tumors of WHO grade I, 48 of grade II, and 14 of grade III. Clinical data (Table 1) were collected from the Department of Neurosurgery. For each case, Simpson's grade (14) was reported and classified into 4 categories: grade 1, macroscopically complete excision and removal of the dural attachment and abnormal bone; grade 2, macroscopically complete excision with coagulation of the dural attachment; grade 3, macroscopically complete resection without excision or without coagulation of the dural attachment or extra-dural or bone invasion; grade 4, subtotal excision with tumor remnants *in situ*. Grade 5 tumors (simple decompression of tumors with or without biopsy) were not included.

All samples were anonymized prior to histology and immunohistochemistry. The study was conducted in accordance with local ethical guidelines (Institutional Review Board DC2008-459).

Immunohistochemistry

A representative block of the formalin-fixed paraffin embedded tissue from each case was selected. Paraffin sections of 4 μm were immersed in a 10 mM sodium citrate buffer (pH 6) for 20 minutes at 97°C for dewaxing and antigen retrieval. The following primary antibodies were used: anti-Ki-67 (1/200; mouse monoclonal, clone MIB-1, Dako Cytomation, Glostrup, Denmark), anti-CD34 (1/200; mouse monoclonal, clone QBEnd/10, Cell Marque Corporation, CA, USA) and anti-CD105 (1/250; mouse monoclonal, clone SN6h, Dako Cytomation). Immunohistochemistry was performed with a Dako Autostainer Plus (Dako), using a Flex+ Envision revelation system (Dako). Appropriate positive and negative controls were used throughout the experiment.

Evaluation of histopathological features

Hematoxylin, eosin, and saffron (HES) stained tissue sections were independently evaluated by two pathologists in order to evaluate the inter-observer reproducibility. They were blinded to the clinical data. In cases of disagreement, a consensus was reached by revision of the slides, using a double-headed microscope.

In all cases, the major (mitotic count per 1.6 mm², brain invasion) and minor (increased cellularity, small cell changes, prominent nucleoli, diffuse architecture/sheeting, spontaneous tumor necrosis) WHO 2016 grading criteria (31) were evaluated by the two raters.

EH was characterized by a turgescient endothelial lining of the vessels' walls. MVP was defined by the presence of a multilayered endothelial cells layer lining the vessel walls, or a complete lumen occlusion (Figure 1). Cases were considered to be positive for EH and/or MVP even if these criteria were only focally present.

For mitotic count, a mean value was calculated; other variables were binarily rated as absent or present.

Quantification

All slides were reviewed by the two observers, blinded to the clinico-pathological data, in areas showing the highest density of immunostaining.

The quantification of MVD by anti-CD34 and anti-CD105 antibodies was performed by counting the number of positive vessels in 4 consecutive fields at x200 magnification.

The Ki-67 labeling index (LI) was defined as the percentage of cells displaying nuclear staining, by counting a total of 1000 cells.

A mean value for each marker (CD34-MVD, CD105-MVD, and Ki-67 LI) was calculated.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Because the quantitative variables did not pass the normality test (Kolmogorov-Smirnov), we used non-parametric tests. Mann-Whitney U tests were performed to evaluate the correlation between the EH or MVP and the MVD (CD34-MVD, CD105-MVD). Spearman correlation tests were applied to explore the correlation between CD105-MVD and CD34-MVD; CD105-MVD and Ki-67 LI; and

CD34-MVD and Ki-67 LI. Independent samples Kruskal-Wallis tests with *post hoc* pairwise comparisons were performed to compare CD34-MVD, CD105-MVD, or Ki-67 between the different WHO grades. Chi-squared tests or Fisher's tests were used to study the correlation between histological EH or MVP and WHO grades.

Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) analyses were performed with Kaplan-Meier estimation (log-rank test) and the Cox model, using univariate and multivariate analysis, for the following variables: age, sex, localization, pre-operative embolization, WHO grade, WHO grading criteria (cerebral invasion, cellularity, small cell, prominent nucleoli, diffuse architecture, necrosis), Simpson score, mitotic count, Ki-67 LI, EH, MVP, CD34-MVD, and CD105-MVD). For the quantitative variables, in order to separate the patients into two groups for the log-rank tests, the median was arbitrary used as a threshold. For Cox multivariate analyses, variables, which were significant on univariate analyses, were integrated into the model (excluding the WHO criteria, which were used to determine the grade).

Inter-observer reproducibility was evaluated with the Kappa coefficient for qualitative variables (endothelial hyperplasia, MVP, cerebral invasion, cellularity, small cell, prominent nucleoli, diffuse architecture, tumor necrosis, and histological grade) and the intraclass correlation coefficient (ICC) for quantitative variables (CD34-MVD, CD105-MVD and Ki-67 LI).

A p value less than 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

Clinico-pathological data

The patient's mean age was 63 years (min.: 33; max.: 90), with a male-to-female ratio of 0.51 (Table 1). The main tumor locations were in the convexity (66.9%) and skull base (26.6%). Among the 77 grade I tumors, the most frequent histological subtype was meningothelial (33/77), followed by transitional (21/77) and fibrous (10/77) subtypes. Forty-eight cases were atypical meningiomas (WHO grade II) and 14 anaplastic meningiomas (grade III). Pre-operative embolization was performed in 17.6% (22/125) of cases, in order to limit the hemorrhagic risk. An adjuvant radiotherapy was administered in 23% (32/139) of cases and chemotherapy in 2.9% (4/139). Progression was recorded in 48 cases: 18.2% (14/77) of grade I tumors, 45.8% (22/48) of grade II tumors, and 85.7% (12/14) of grade III tumors. Death occurred during follow-up in 31 cases: 14.3% (11/77) for grade I, 16.7% (8/48) for grade II, and 85.7% (12/14) for grade III. WHO grade was significantly associated with progression free survival (PFS) and overall survival (OS) ($p < 0.0001$). Among the other clinico-pathological data, embolization was significantly associated with a better PFS ($p = 0.007$) (Table 2).

Endothelial hyperplasia and microvascular proliferation

EH (Figure 1) was detected in 69.8% (97/139) of cases, involving 54.5% (42/77) of grade I meningiomas, 89.6% (43/48) of grade II meningiomas, and 85.7% (12/14) of grade III meningiomas (Figure 2). MVP (Figure 1) was observed in 49.6% (69/139) of meningiomas, including 35.1% (27/77) of grade I tumors, 64.6% (31/48) of grade II, and 78.6% (11/14) of grade III meningiomas. No correlation was found between EH or MVP and pre-operative embolization ($p = 0.075$ and $p = 0.399$, respectively). EH and MVP were significantly correlated with higher WHO grades ($p < 0.0001$ and $p = 0.0004$, respectively) (Figure 2).

Survival analyses showed that EH and MVP were significantly correlated with a shorter PFS ($p = 0.017$ and $p = 0.021$, respectively) (Figure 3), but not with OS.

CD34 and CD105 microvascular densities and correlation between the different markers

The anti-CD34 antibody stained a high number of vessels (mean value: 246 per 4 x200 fields) (Figure 1). No correlation between CD34-MVD and WHO grade ($p = 0.37$) was found (Figure 2). CD34-MVD was significantly higher in angiomatous meningiomas than in the other benign histological subtypes ($p = 0.007$).

The anti-CD105 antibody stained a lower number of vessels (mean: 49 per 4 x200 fields) than CD34. CD105-MVD was correlated with high WHO grades ($p = 0.0003$), but without correlation with PFS or OS (Table 2). CD105-MVD was significantly higher in angiomatous meningiomas than in the other benign histological subtypes ($p = 0.04$). CD105-MVD was significantly correlated with the presence of EH ($p < 0.001$) and MVP ($p < 0.001$), and positively correlated with CD34-MVD ($r = 0.422$, $p < 0.001$) and Ki-67 LI ($r = 0.274$, $p = 0.001$). No correlation was found between CD34-MVD or CD105-MVD and pre-operative embolization ($p = 0.286$ and $p = 0.805$, respectively).

Ki-67 LI was significantly correlated with higher WHO grade ($p < 0.0001$), and shorter PFS ($p < 0.0001$) and OS ($p = 0.0001$). Ki-67 LI was significantly higher in the presence of EH ($p = 0.002$) or MVP ($p = 0.002$).

Multivariate survival analyses

Clinico-pathological variables that were significant with univariate Cox analyses (Table 2) were integrated into the multivariate Cox model (Table 3), excepting variables that were integrated into the WHO grade.

For PFS, the significant variables were the WHO grade, Ki-67 LI, pre-operative embolization, EH, and MVP. Multivariate analyses showed that EH ($p = 0.028$), but not MVP ($p = 0.126$), remained significantly correlated with PFS. Other significant variables were embolization ($p = 0.031$) and Ki-67 LI ($p = 0.001$), but not WHO grade.

For OS, only WHO grade, Ki-67 LI, age, and adjuvant radiotherapy were significant variables in univariate analyses (Table 2). With the multivariate Cox model analyses, WHO grade ($p = 0.002$) and Ki-67 LI ($p = 0.005$) remained significantly correlated with OS, but not age ($p = 0.093$) or radiotherapy ($p = 0.163$).

Inter-observer reproducibility

Inter-observer reproducibility was moderate for EH ($kappa = 0.591$) and MVP ($kappa = 0.467$) (Table 4). The assessment of WHO grade in our study had an excellent reproducibility ($kappa = 0.828$), even if minor and major criteria had variable reproducibility: reproducibility was slight for small cell changes ($kappa = 0.139$), moderate for diffuse architecture ($kappa = 0.511$), and good for cerebral invasion ($kappa = 0.668$), cellularity ($kappa = 0.634$) and nucleoli ($kappa = 0.667$), according to Landis and Koch criteria (39).

Reproducibility was fair for CD34-MVD (ICC = 0.368) and moderate for CD105-MVD (ICC = 0.490), much lower than for mitotic index (ICC = 0.834) and Ki-67 LI (ICC = 0.957) (Table 4).

DISCUSSION

Endothelial hyperplasia and microvascular proliferation

In gliomas, MVP is one of the major histopathological features used for WHO grading, allowing for the classification of tumors as glioblastoma or anaplastic oligodendrogliomas (31), albeit showing only a modest reproducibility (40). In a few extra-cerebral tumors, MVP was also found to be correlated with a shorter survival (20-22, 41). Straume *et al.* demonstrated, in a study including 793 patients with melanoma, breast, endometrium, and prostate cancer, that MVP occurred in 12–23% of cases and was significantly associated with patient survival or clinical recurrence (41). Endothelial hyperplasia is another criterion that can be easily identified with HES staining, but very few studies have examined this criterion as a prognostic marker. In the field of cerebral tumors, EH is correlated with a poorer prognosis in oligodendrogliomas (4) and in primary central nervous system lymphomas (25). Additionally, a positive correlation between EH and regional cerebral blood flow (multimodal magnetic resonance) has also been described (42).

In our daily practice, we noticed that both EH and MVP were frequently present in meningioma, most notably in grade III meningiomas. Surprisingly, we did not find in the literature any

data evaluating their prognosis value. The only study we found for meningioma was a single case report depicting the presence of glomeruloid microvascular proliferation in a case of spinal meningioma (24). We demonstrated here for the first time that both EH and MVP were frequent in meningiomas (69.8% and 49.6%, respectively), and were significantly correlated with a shorter PFS ($p = 0.017$ and $p = 0.021$, respectively). The prognosis value of these two criteria were much less significant than that of the major and minor criteria that are used in the WHO grading system (Table 2), but, interestingly, EH remained significant in the multivariate Cox analyses, while grade was not significant in this model (Table 3). Hence, the evaluation of EH could represent an interesting prognostic indicator, in addition to WHO grade and Ki-67 LI. The lack of significance of grade in this multivariate model could be explained by the fact that WHO grading system is largely determined by the mitotic index, and thus it is strongly dependent of Ki-67 LI.

We also evaluated the inter-observer reproducibility of EH and MVP. According to Landis and Koch (39), these two criteria had a moderate reproducibility, higher for EH ($kappa = 0.591$) than for MVP ($kappa = 0.467$). The inter-observer reproducibility of EH and MVP is relatively similar to those of morphological WHO criteria, the latter showing $kappa$ coefficients ranging from 0.139 (small cell changes) to prominent nucleoli ($kappa = 0.667$). These results are also consistent with a recent study, reporting a $kappa$ coefficient ranging from 0.39 (small cell changes) to 0.76 (brain invasion) (43). Thus, the EH and MVP inter-observer reproducibility, although moderate, is acceptable when compared to the reproducibility of other morphological criteria.

Microvessel density

Even if meningiomas are well known to be highly vascularized tumors, only limited data dealing with angiogenesis in meningioma are available in the literature. We focused in this study on microvascularization, and notably MVD, evaluated with anti-CD34 and CD105 antibodies. Preusser *et al.* found a significant correlation between CD34-MVD and a shorter time to recurrence (37), with MVD being also correlated with higher VEGF expression. However, we did not find in our study any prognostic value of CD34-MVD.

CD105, also called endoglin, is a homodimeric transmembrane protein that is a major glycoprotein of the vascular endothelium. This protein is a component of the transforming growth factor beta receptor (TGFB receptor), which is an endogenous promoter of angiogenesis (23). Various studies showed that CD105 is a specific marker of active angiogenesis (30, 44, 45), thus being probably more reliable than CD31 or CD34 to identify tumors harboring a pro-angiogenic phenotype. In gliomas, several studies showed that CD105-MVD was associated with higher grades and/or a shorter survival (28, 30, 46). Limited data are available for meningioma, but some have shown a relationship of overexpression of CD105 to higher grades (47) and an inverse correlation between

CD105-MVD and survival (5). In our study, CD105 overexpression was significantly correlated to the WHO grade, but not to survival. Additionally, CD105-MVD was significantly correlated to the presence of EH and MVP, supporting its important role in neo-angiogenesis.

Therapeutic perspectives

Surgery is to date the most efficient treatment of meningioma, but complete excision is not always possible, and recurrences are frequent. Radiotherapy can be applied, albeit with a limited efficacy, and no standard chemotherapy has proven its efficiency (48). Pre-operative embolization is proposed in selected cases in order to limit the peri-operative hemorrhagic risk (49, 50). Limited data are available in the literature about the potential benefits of embolization for tumor shrinkage when surgery is not possible (51-53). Interestingly, we found in our study an unexpected significant correlation between pre-operative embolization and a longer survival, which remained significant on multivariate analyses. However, it is difficult to conclude anything about the efficiency of embolization in this retrospective study.

Given the pro-angiogenic phenotype of meningiomas, anti-angiogenic therapy seems to be an interesting therapeutic alternative. Several authors have reported the use of targeted therapy with an anti-VEGF monoclonal antibody in aggressive meningiomas, providing inconsistent but promising effects on tumor growth (17, 34, 35, 54, 55). However, no predictive marker of response to this treatment has to date been identified. Additionally, a treatment with a chimeric monoclonal antibody that targets CD105 (endoglin) could also be another alternative. Anti-CD105 therapy is currently being studied in various types of extra-cerebral solid tumors, with preliminary results showing tumor reductions in some cases, notably in a VEGF inhibitor-refractory population (56-58). Prospective and controlled studies are necessary to determine whether EH, MVP, or CD105-MVD could allow the identification of patients who could benefit from these therapies.

In conclusion, we demonstrated in this study that EH and MVP are markers of shorter PFS in meningiomas, and are significantly correlated to grade. Because this finding remained significant in multivariate analyses, with an acceptable inter-observer reproducibility, EH could be a particularly interesting marker for use in daily practice to help to evaluate the risk of progression. Additionally, CD105-MVD is a marker of neo-vascularization that is significantly correlated with grade. Further studies are needed to determine whether screening for these markers can help select patients who can benefit from anti-angiogenic therapies.

Acknowledgements

The authors thank all the team of the Pathology Department of Nancy (CHRU) for technical help.

Figures, tables and legends

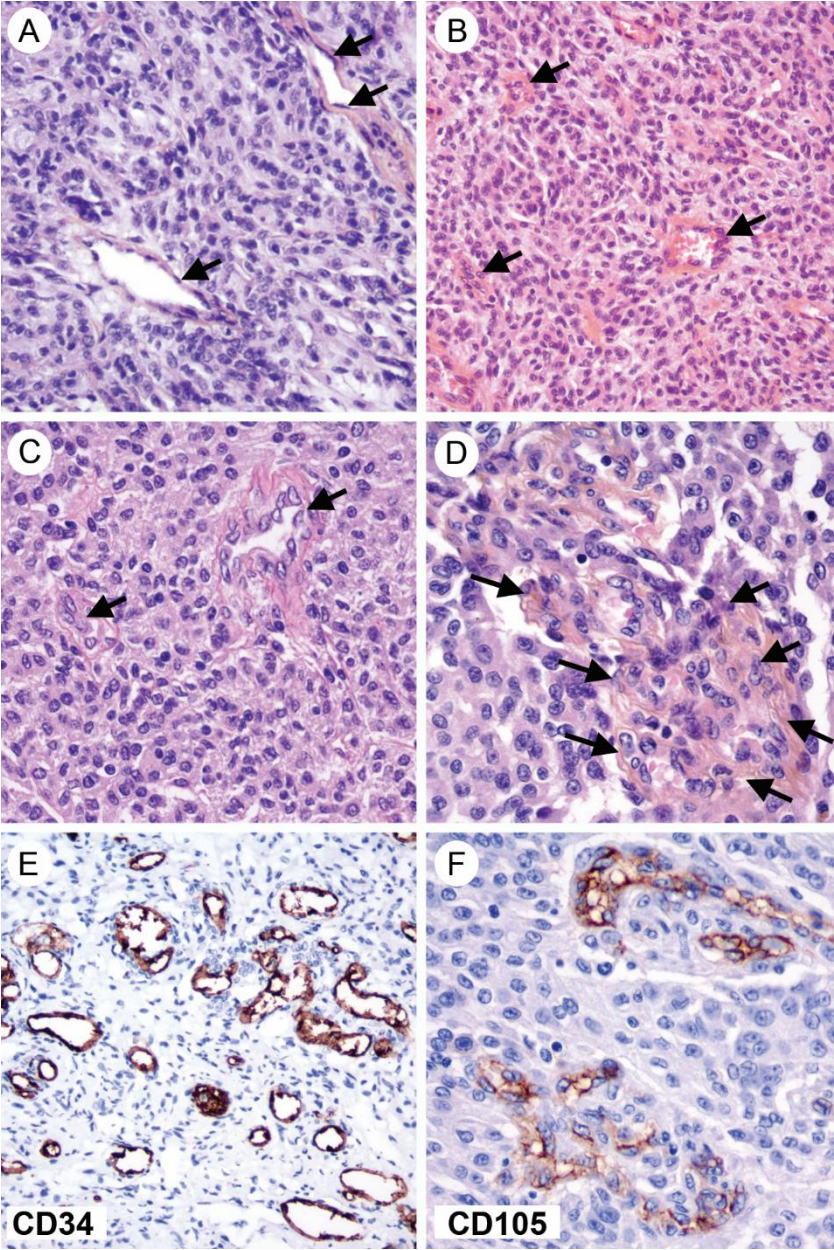


FIGURE 1. Endothelial hyperplasia, microvascular proliferation, and microvessel density in meningioma samples. **(A)** Normal vascular vessels lined by a thin layer of flat endothelial cells (arrows) (hematoxylin, eosin, and saffron [HES]; original magnification x200). **(B)** Endothelial hyperplasia: single layer of turgescient endothelial cells (arrows) (HES; x200). **(C)** Endothelial hyperplasia, high magnification: turgescient endothelial cells with prominent nuclei (arrows) (HES; x400). **(D)** Microvascular proliferation: multi-layered stratification of the endothelial cells and occlusion of the vessel lumen (HES stain; x200). **(E)** High microvessel density, highlighted by anti-CD34 antibody (immunohistochemistry; x200). **(F)** Staining of microvessels with anti-CD105 antibody (immunohistochemistry; x400).

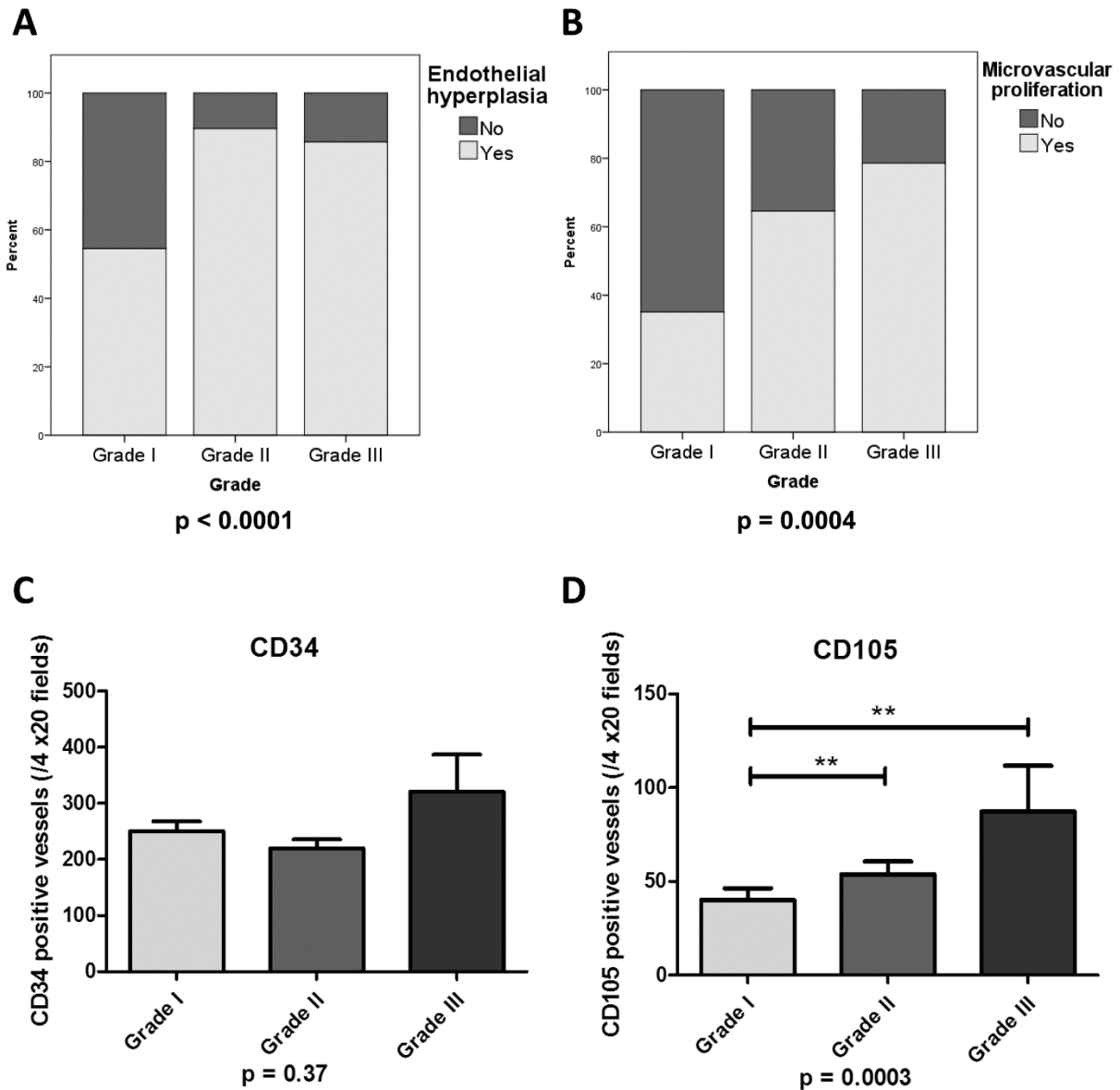


FIGURE 2. Correlation of vascularization with World Health Organization (2016) grade. **(A)** Endothelial hyperplasia ($p < 0.0001$; Chi^2 test). **(B)** Microvascular proliferation ($p = 0.0004$; Chi^2 test). **(C)** Microvascular density (MVD) estimated with anti-CD34 antibody ($p = 0.37$; Kruskal-Wallis test). **(D)** Microvascular density (MVD) estimated with anti-CD105 antibody ($p = 0.0003$; Kruskal-Wallis test; **: $p < 0.001$, Dunn's multiple comparison test).

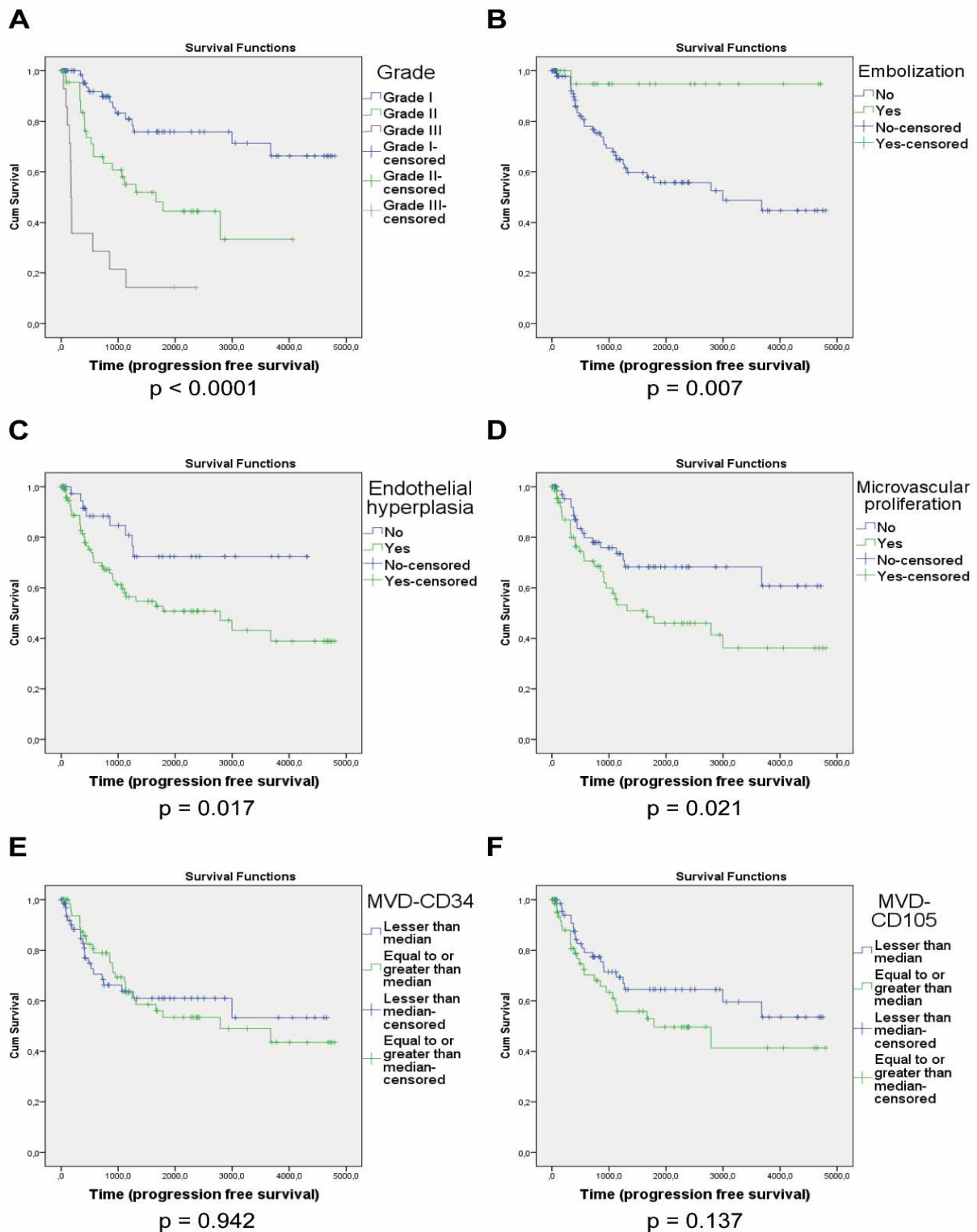


FIGURE 3. Kaplan-Meier curves for progression-free survival (log rank). **(A)** World Health Organization (2016) grade ($p < 0.0001$). **(B)** Pre-operative embolization ($p = 0.007$). **(C)** Endothelial hyperplasia ($p = 0.017$). **(D)** Microvascular proliferation ($p = 0.021$). **(E)** Microvascular density (MVD) estimated with anti-CD34 antibody using the median as a threshold (median: 206 per 4 x20 fields) ($p = 0.942$). **(F)** MVD estimated with anti-CD105 antibody (median: 37 per 4 x20 fields) ($p = 0.137$).

TABLE 1. Clinico-pathological Characteristics and Immunohistochemical Data

Variable	Results
Age (mean; min - max)	62.7; 33 – 90
Sex (n)	Female (92), male (47)
Localization	Convexity: 66.9% (93/139) Base skull: 26.6% (37/139) Intraventricular: 2.9% (4/139) Spinal: 2.9% (4/139) Missing: 0.7% (1/139)
Histological subtype	Meningothelial: 23.7% (33/139) Fibrous or fibroblastic: 7.2% (10/139) Transitional or mixed: 15.1% (21/139) Psammomatous: 5.1% (7/139) Angiomatous: 2.2% (3/139) Microcystic: 1.4% (2/139) Secretory: 0.7% (1/139) Atypical: 34.6% (48/139) Anaplastic: 10.1% (14/139)
WHO grade	Grade I: 55.4% (77/139) Grade II: 34.5% (48/139) Grade III: 10.1% (14/139)
Simpson score (n)	Score 1: 53.3% (72/135) Score 2: 21.5% (29/135) Score 3: 8.9% (12/135) Score 4: 16.3% (22/135) NA: 4/139
Embolization	17.6% (22/125) NA: 14/139
Radiotherapy	23% (32/139)
Chemotherapy	2.9% (4/139)
Cerebral invasion	7.9 % (11/139)
Hypercellularity	42.4 % (59/139)
Small cell	27.3% (38/139)
Prominent nucleoli	39.6% (55/139)
Diffuse architecture (sheeting)	30.9% (43/139)
Tumoral necrosis	32.4% (45/139)
Mitosis (/1.6 mm ²) (mean ± SEM, range)	4.1 ± 0.6, range 44.5 (0 – 44.5)
Ki-67 (/1000 cells) (mean ± SEM, range)	99.3 ± 10.4, range 599 (0.5 – 599.5)
Endothelial hyperplasia	Total: 69.8% (97/139) Grade I: 54.5% (42/77) Grade II: 89.6% (43/48) Grade III: 100% (14/14)
Microvascular proliferation	Total: 49.6% (69/139) Grade I: 35.1% (27/77) Grade II: 64.6% (31/48) Grade III: 78.6% (11/14)
CD34 MVD (mean ± SD ; range)	246 ± 103; range 962 (76 – 1038)
CD105 MVD (mean ± SD ; range)	49 ± 37; range 379 (0 – 379)

MVP: microvascular proliferation; MVD: microvessel density; NA: not available; SEM: standard error of mean; SD: standard deviation; WHO: World Health Organization; *p<0.05.

TABLE 2. Log Rank and univariate Cox survival analyses

Variable	PFS				OS			
	Log Rank	Cox univariate analyses		Log Rank	Cox univariate analyses			
	<i>P-value</i>	HR	95% CI	<i>P-value</i>	<i>P-value</i>	HR	95% CI	<i>P-value</i>
Age	0.195	1.012	0.989 – 1.035	0.312	0.026	1.042	1.009 – 1.076	0.013*
Sex	0.352	0.758	0.422 – 1.362	0.354	0.498	0.766	0.353 – 1.661	0.5
Localization	0.263	0.992	0.638 – 1.544	0.973	0.013	1.086	0.715 – 1.649	0.7
Embolization	0.007*	0.108	0.015 – 0.789	0.028*	0.868	0.900	0.26 – 3.117	0.868
Radiotherapy	0.173	1.530	0.826 – 2.835	0.176	0.004	3.180	1.383 – 7.316	0.006*
Chemotherapy	0.627	1.418	0.343 – 5.86	0.629	0.048	3.944	0.906 – 17.17	0.067
WHO grade	< 0.0001*			< 0.0001*	< 0.0001*			< 0.0001
Grade 1		0.095	0.042 – 0.211			0.019	0.005 – 0.066	
Grade 2		0.296	0.145 – 0.602			0.077	0.027 – 0.218	
Grade 3		1				1		
Simpson grade	0.195			0.217	0.386			0.407
Grade 1		1.175	0.530 – 2.604			1.272	0.493 – 3.282	
Grade 2		0.519	0.188 – 1.434			0.529	0.166 – 1.688	
Grade 3		1.527	0.498 – 4.685			0.800	0.160 – 3.988	
Grade 4		1				1		
Mitosis	< 0.0001*	1.094	1.066 – 1.123	< 0.0001*	< 0.0001*	1.106	1.073 – 1.114	< 0.0001
Ki-67	< 0.0001*	1.005	1.004 – 1.007	< 0.0001*	0.0001*	1.009	1.006 – 1.011	< 0.0001
Cerebral invasion	0.001*	3.115	1.499 – 6.473	0.002*	< 0.0001*	7.357	2.714 – 19.944	< 0.0001
Cellularity	< 0.0001*	3.977	2.134 – 7.411	< 0.0001*	< 0.0001*	7.059	2.817 – 17.691	< 0.0001
Small cell	0.0002*	2.897	1.618 – 5.19	0.000347	0.001*	3.315	1.588 – 6.92	0.001
Prominent nucleoli	< 0.0001*	5.399	2.871 – 10.151	< 0.0001*	0.0001*	4.184	1.920 – 9.116	0.0003
Diffuse architecture	< 0.0001*	3.233	1.821 – 5.742	< 0.0001*	< 0.0001*	6.686	2.957 – 15.120	< 0.0001
Tumoral necrosis	< 0.0001*	4.405	2.446 – 7.931	< 0.0001*	< 0.0001*	7.450	3.244 – 17.106	< 0.0001
Endothelial hyperplasia	0.017*	2.455	1.148 – 5.247	0.021*	0.259	1.619	0.696 – 3.764	0.263
MVP	0.021*	1.967	1.096 – 3.529	0.023*	0.339	1.409	0.695 – 2.854	0.341
CD34-MVD	0.942	0.999	0.997 – 1.001	0.589	0.091	1.000	0.997 – 1.002	0.712
CD105-MVD	0.137	1.001	0.997 – 1.005	0.581	0.282	1.002	0.996 – 1.007	0.600

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MVD: microvessel density; MVP: microvascular proliferation; OS: overall survival; PFS: progression free survival; SEM: standard error of mean; SD: standard deviation; WHO: World Health Organization; *p<0.05.

TABLE 3. Multivariate Survival Analyses for Progression Free Survival (Cox regression test)

Variable	HR	95% CI	<i>P</i> -value
Model 1:			
WHO grade	1.014	0.624 – 1.646	0.957
Embolization	0.111	0.015 – 0.817	0.031*
Ki-67	1.008	1.003 – 1.013	0.001*
Endothelial hyperplasia	2.9	1.120 – 7.509	0.028*
Model 2:			
WHO grade	0.897	0.560 – 1.439	0.653
Embolization	0.12	0.016 – 0.886	0.038*
Ki-67	1.007	1.002 – 1.011	0.003*
MVP	1.774	0.852 – 3.696	0.126

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MVP: microvascular proliferation; WHO: World Health Organization; *p<0.05.

TABLE 4. Inter-observer Reproducibility

Qualitative variables	<i>Kappa</i>	95% CI
Endothelial hyperplasia	0.591	0.451 – 0.730
Microvascular proliferation	0.467	0.320 – 0.614
WHO grade	0.828	0.739 – 0.916
Cerebral invasion	0.668	0.438 – 0.897
Cellularity	0.634	0.502 – 0.765
Small cell	0.139	0.000 – 0.282
Prominent nucleoli	0.667	0.541 – 0.792
Diffuse architecture	0.511	0.365 – 0.656
Tumoral necrosis	0.630	0.494 – 0.765
Quantitative variables	<i>ICC</i>	95% CI
Mitosis	0.834	0.775 – 0.878
Ki-67	0.957	0.941 – 0.969
CD34-MVD	0.368	0.215 – 0.504
CD105-MVD	0.490	0.352 – 0.608

CI: confidence interval; ICC: intraclass correlation coefficient; MVD: microvessel density; WHO: World Health Organization.

PARTIE III: DISCUSSION

I. VALEUR PRONOSTIQUE DE L'HYPERPLASIE ENDOTHÉLIALE ET LA PROLIFÉRATION ENDOTHÉLIO-CAPILLAIRE DANS LES MÉNINGIOMES

La prolifération endothélio-capillaire (PEC) est définie par une pluri-stratification des assises de cellules endothéliales, faisant toute la circonférence d'un vaisseau, entraînant parfois l'occlusion vasculaire complète de ce dernier. L'hyperplasie endothéliale (HE), caractéristique souvent observée dans les gliomes, se caractérise par une monocouche de cellules endothéliales turgescentes, sans stratification. Comme nous l'avons abordé dans l'introduction, le terme « hypertrophie » serait plus adapté.

La PEC illustrerait le processus d'angiogenèse, que ce soit dans un contexte physiologique, ou pathologique. Elle est historiquement reconnue dans les glioblastomes, reflétant l'agressivité de ces tumeurs. Ainsi, en parallèle, au travers de divers études, il a été démontré que la PEC était un facteur de mauvais pronostic dans différentes tumeurs solides et qu'elle était corrélée au grade et à la progression tumorale (20, 21, 23, 41).

Notre étude, incluant 139 cas de méningiomes, dont 77 méningiomes de grade I, 48 de grade II et 14 méningiomes de grade III, démontre pour la première fois que l'HE et la PEC sont significativement corrélées à un grade plus élevé ($P < 0.0001$ et $P = 0.0004$ respectivement). Ce résultat s'accorde avec les données de la littérature.

Conformément à l'hypothèse à démontrer, l'HE est un facteur péjoratif indépendant de la survie sans progression ($P = 0.028$ en analyse multivariée), sans impact sur la survie globale. La PEC est significativement corrélée à la survie sans progression ($P = 0.021$) sans étant, toutefois, être un facteur indépendant en analyse multivariée.

Notre étude démontre que l'HE et la PEC sont significativement corrélées à un grade plus élevé dans les méningiomes et que l'hyperplasie endothéliale est un facteur indépendant péjoratif prédictif de la survie sans progression dans ses tumeurs.

Ces deux aspects morphologiques sembleraient représenter des critères histopathologiques d'une angiogenèse active dans les processus néoplasiques à caractère plus agressif. L'HE et la PEC

apparaissent comme des marqueurs histologiques prometteurs dans l'évaluation de l'agressivité tumorale dans les méningiomes. Cependant, si le lien entre néo angiogenèse et PEC semble évident, il n'est par contre pas certain que l'HE soit liée à une néo angiogenèse, d'autres facteurs pouvant potentiellement intervenir.

II. VALEUR PRONOSTIQUE DE L'EXPRESSION DU CD105

L'anticorps anti-CD105, contrairement à l'anticorps anti-CD34, est un marqueur spécifique des vaisseaux nouvellement formés. Le CD105 (ou endogline) est une glycoprotéine de surface faisant partie du complexe TGF β récepteur, qui est connu pour être un promoteur endogène de l'angiogenèse. Il a été démontré que l'expression du CD105 dans les tumeurs (44, 45), notamment dans les tumeurs cérébrales (28, 30), dont les méningiomes, était corrélée au grade et au pronostic. L'étude de Barresi et al. (5) a mis en évidence que le CD105-MVD était significativement corrélé au grade dans les méningiomes, sans toutefois être un facteur péjoratif indépendant de la survie sans récurrence.

Notre étude a objectivé que la surexpression de CD105 était significativement corrélée à un grade plus élevé dans les méningiomes ($P = 0.0003$), contrairement au CD34 ; ce résultat est en accord avec celui de Barresi et al. (5), bien que nous n'ayons pas mis en évidence de corrélation significative avec la survie.

Par ailleurs, CD105-MVD est significativement corrélée à la présence d'une HE et de la PEC ($p < 0.001$; $p < 0.001$), représentant un argument supplémentaire quant à son rôle dans la néo-angiogenèse ; et suggère également que l'HE serait bien liée, au moins en partie, au phénomène d'angiogenèse.

III. CORRÉLATIONS ENTRE HYPERPLASIE ENDOTHÉLIALE, PROLIFÉRATION ENDOTHÉLIO-CAPILLAIRE, CD105 et INDEX DE PROLIFÉRATION KI-67

Nos résultats décrivent une corrélation significative de l'HE et la PEC avec CD105-MVD ($P < 0.001$; $P < 0.001$) et un index de prolifération Ki67 élevée ($P = 0.002$; $P = 0.002$). De plus, il est noté une association significative avec CD105-MVD et Ki67 ($P = 0.002$). Par ailleurs, CD34-MVD était uniquement associé avec l'HE, la PEC et CD105-MVD.

Comme anticipé, l'ensemble de ces données suggère que l'hyperplasie endothéliale, la prolifération endothélio-capillaire et le CD105-MVD sont des marqueurs histopathologiques reflétant le phénotype angiogénique actif dans les méningiomes.

IV. REPRODUCTIBILITÉ ET VARIABILITÉ INTER-OBSERVATEUR DES MARQUEURS DE L'ANGIOGENESE

Les différents critères de néo angiogenèse étudiés, incluant l'HE, la PEC et le CD105-MVD présentent un « accord modéré » inter-observateur (coefficient de kappa entre 0.41 et 0.60, selon Landis & Koch, 1977 (39)). Lorsque ces aspects morphologiques sont focaux, notamment la PEC, et n'intéressent que de rares sections vasculaires, le pathologiste peut rencontrer des difficultés à les identifier, ce qui représente un facteur limitant majeur. La reproductibilité était dans notre étude sensiblement plus élevée pour l'HE (coefficient de kappa = 0.591) que pour la PEC (coefficient de kappa = 0.467), ce qui pourrait aussi s'expliquer par le fait que la PEC était parfois difficile à distinguer d'une condensation péri-vasculaire des cellules tumorales, avec un aspect cytologique parfois proche entre cellules tumorales et cellules endothéliales.

Concernant le compte de CD105-MVD, la variabilité inter-observateur s'expliquerait par l'absence de test de mesure objectif. En effet, les champs sélectionnés basées sur les zones de « hot spots » présentent une subjectivité inter-observateur non négligeable. Par ailleurs, l'immunomarquage anti-CD105 peut être faible et la maîtrise technique de cet anticorps pour l'analyse immunohistochimique est nécessaire. Afin d'améliorer la concordance inter-observateur et la reproductibilité de ses critères, il est nécessaire de développer des outils de mesure standardisés.

La reproductibilité inter-observateur nos paramètres étudiés était relativement similaire, à celle des critères morphologiques histopronostiques WHO. Ces dernières présentaient un coefficient de kappa de 0.139 (aspect à petites cellules) à 0.668 (invasion cérébrale). Dans notre travail, la reproductibilité inter-observateur est excellente concernant le compte mitotique (/1.6 mm²) et l'index de prolifération Ki-67 (/1000 cellules) (ICC = 0.834 ; ICC = 0.957 respectivement).

L'HE et la PEC présentent ainsi une reproductibilité inter-observateur modérée, mais acceptable comparée aux critères histopronostiques morphologiques proposés dans la classification WHO.

V. PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Dans notre étude, il a été retrouvé une corrélation significative entre l'embolisation préopératoire et une survie prolongée, y compris en analyse multivariée. Par ailleurs, les analyses statistiques n'ont identifié aucune association significative entre l'embolisation et notamment le grade de Simpson, le grade WHO, l'HE, la PEC, CD105-MVD, CD34-MVD et Ki-67. Ces résultats restent cependant difficiles à interpréter quant à l'efficacité réelle de l'embolisation dans cette étude rétrospective, vraisemblablement soumise à des biais d'inclusion.

Les méningiomes sont des tumeurs richement vascularisées, certains présentent une évolution agressive, récidivante. Notre étude souligne le phénotype angiogénique actif des méningiomes et cette caractéristique semble intéressante quant à la perspective de proposer une thérapeutique anti-angiogénique. La plus étudiée est le traitement anti-VEGF. Le VEGF joue un rôle de pivot dans la régulation positive de l'angiogenèse physiologique et pathologique (néo angiogenèse tumorale). Il permet la migration, la prolifération et la formation de cellules endothéliales. Le VEGF est une protéine de liaison avec l'héparine. Son gène appartient à la grande famille du PDGF (promoteur endogène de l'angiogenèse). Il a été démontré *in vitro*, la formation de structures vasculaires gloméruloïdes après injection de VEGF (59). Certaines études décrivent une corrélation entre la densité microvasculaire, le grade tumoral et l'expression du VEGF (60). Des études thérapeutiques concernant la thérapie ciblée anti-VEGF dans les méningiomes agressifs proposent d'ores et déjà une efficacité prometteuse sur le contrôle de la croissance tumorale (17, 34, 54, 55). Dans la littérature, le rôle pronostique du VEGF dans les méningiomes reste encore controversé. Les différentes études citées n'objectivaient, le plus souvent pas de réelle réponse avec l'immunothérapie anti-VEGF, mais plutôt une stabilité de la progression tumorale dans les méningiomes.

Plus récemment, les thérapies ciblées anti-CD105 (anticorps chimérique monoclonal) sont en cours d'essai dans les tumeurs solides extra-cérébrales, avec comme résultats préliminaires une efficacité, également sur le contrôle de la croissance tumorale, voire une réduction du volume tumoral dans certains cas, notamment chez les patients réfractaires à la thérapie anti-VEGF (56, 58).

Il serait intéressant d'évaluer la relation entre l'HE ou la PEC et l'expression du VEGF, mais aussi le CD105-MVD, et de réaliser des études prospectives, afin de comprendre d'avantage ce processus angiogénique actif et dynamique complexe, et pour cibler au mieux les patients pouvant bénéficier de thérapies anti-angiogéniques.

CONCLUSION

Dans cette étude nous démontrons pour la première fois que l'hyperplasie endothéliale et la prolifération endothélio-capillaire sont des facteurs histopronostiques péjoratifs dans les méningiomes. L'hyperplasie endothéliale et la prolifération endothélio-capillaire sont significativement corrélées à un grade WHO plus élevé. De même, la surexpression de CD105 dans les méningiomes est significativement corrélée au grade. De plus, nous objectivons que l'hyperplasie endothéliale est un facteur indépendant prédictif de la survie sans progression dans ces tumeurs.

Par ailleurs, l'hyperplasie endothéliale, la prolifération endothélio-capillaire, le CD105-MVD ainsi que le Ki-67 sont significativement corrélés entre eux, suggérant un phénotype angiogénique actif dans les méningiomes à caractère agressif.

Ces résultats tendent à appuyer l'intérêt potentiel des thérapies anti-angiogéniques comme alternative thérapeutique. D'autres études sont nécessaires, en particulier afin d'évaluer la valeur de l'hyperplasie endothéliale, de la prolifération endothélio-capillaire ou le CD105 en tant que marqueurs prédictifs de réponse aux traitements anti-angiogéniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Moradi A, Semnani V, Djam H, et al. Pathodiagnostic parameters for meningioma grading. *J Clin Neurosci* 2008;15:1370-5
2. Vranic A, Popovic M, Cor A, et al. Mitotic count, brain invasion, and location are independent predictors of recurrence-free survival in primary atypical and malignant meningiomas: a study of 86 patients. *Neurosurgery* 2010;67:1124-32
3. Jaaskelainen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol* 1986;26:461-9
4. Daumas-Duport C, Tucker ML, Kolles H, et al. Oligodendrogliomas. Part II: A new grading system based on morphological and imaging criteria. *J Neurooncol* 1997;34:61-78
5. Barresi V, Cerasoli S, Vitarelli E, et al. Density of microvessels positive for CD105 (endoglin) is related to prognosis in meningiomas. *Acta Neuropathol* 2007;114:147-56
6. Shibuya M. Pathology and molecular genetics of meningioma: recent advances. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015;55:14-27
7. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. (Review) *Neuro Oncol* 2012;14 Suppl 5:v1-49
8. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. (Review) *Acta Neuropathol* 2016;131:803-20
9. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. (Review) *Lancet Neurol* 2006;5:1045-54
10. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. (Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't) *J Natl Cancer Inst* 2016;108
11. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. (Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't) *Science* 2013;339:1077-80
12. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, et al. "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer* 1999;85:2046-56
13. Rausing A, Ybo W, Stenflo J. Intracranial meningioma--a population study of ten years. *Acta Neurol Scand* 1970;46:102-10
14. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:22-39
15. Boskos C, Feuvret L, Noel G, et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. (Evaluation Studies) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:399-406
16. Haie-Meder C, Brunel P, Cioloca C, et al. [Role of radiotherapy in the treatment of meningioma]. *Bull Cancer Radiother* 1995;82:35-9
17. Shih KC, Chowdhary S, Rosenblatt P, et al. A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma. *J Neurooncol* 2016

18. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, et al. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J Neurosurg* 2016;1-11
19. Pistolesi S, Boldrini L, Gisfredi S, et al. Angiogenesis in intracranial meningiomas: immunohistochemical and molecular study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004;30:118-25
20. Goffin JR, Straume O, Chappuis PO, et al. Glomeruloid microvascular proliferation is associated with p53 expression, germline BRCA1 mutations and an adverse outcome following breast cancer. (Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't) *Br J Cancer* 2003;89:1031-4
21. Tanaka F, Oyanagi H, Takenaka K, et al. Glomeruloid microvascular proliferation is superior to intratumoral microvessel density as a prognostic marker in non-small cell lung cancer. (Research Support, Non-U.S. Gov't) *Cancer Res* 2003;63:6791-4
22. Peddinti R, Zeine R, Luca D, et al. Prominent microvascular proliferation in clinically aggressive neuroblastoma. (Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't) *Clin Cancer Res* 2007;13:3499-506
23. Brat DJ, Van Meir EG. Glomeruloid microvascular proliferation orchestrated by VPF/VEGF: a new world of angiogenesis research. (Comment Review) *Am J Pathol* 2001;158:789-96
24. Kandemir NO, Narli ZI, Kalayci M, et al. A rare pattern of angiogenesis in meningiomas: glomeruloid microvascular proliferation. (Case Reports) *Turk Neurosurg* 2014;24:765-9
25. D'Haene N, Catteau X, Maris C, et al. Endothelial hyperplasia and endothelial galectin-3 expression are prognostic factors in primary central nervous system lymphomas. (Research Support, Non-U.S. Gov't) *Br J Haematol* 2008;140:402-10
26. Matsubara S, Bourdeau A, terBrugge KG, et al. Analysis of endoglin expression in normal brain tissue and in cerebral arteriovenous malformations. (Research Support, Non-U.S. Gov't) *Stroke* 2000;31:2653-60
27. Saad RS, El-Gohary Y, Memari E, et al. Endoglin (CD105) and vascular endothelial growth factor as prognostic markers in esophageal adenocarcinoma. (Comparative Study) *Hum Pathol* 2005;36:955-61
28. Behrem S, Zarkovic K, Eskinja N, et al. Endoglin is a better marker than CD31 in evaluation of angiogenesis in glioblastoma. (Research Support, Non-U.S. Gov't) *Croat Med J* 2005;46:417-22
29. Ding S, Li C, Lin S, et al. Comparative evaluation of microvessel density determined by CD34 or CD105 in benign and malignant gastric lesions. (Comparative Study) *Hum Pathol* 2006;37:861-6
30. Yao Y, Kubota T, Takeuchi H, et al. Prognostic significance of microvessel density determined by an anti-CD105/endoglin monoclonal antibody in astrocytic tumors: comparison with an anti-CD31 monoclonal antibody. (Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't) *Neuropathology* 2005;25:201-6
31. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised. Fourth Edition*. Lyon: IARC Press 2016
32. Straume O, Akslen LA. Increased expression of VEGF-receptors (FLT-1, KDR, NRP-1) and thrombospondin-1 is associated with glomeruloid microvascular proliferation, an aggressive angiogenic phenotype, in malignant melanoma. (Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't) *Angiogenesis* 2003;6:295-301
33. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015;17 Suppl 4:iv1-iv62

34. Nunes FP, Merker VL, Jennings D, et al. Bevacizumab treatment for meningiomas in NF2: a retrospective analysis of 15 patients. (Research Support, N.I.H., Extramural) *PLoS One* 2013;8:e59941
35. Shih KC, Chowdhary S, Rosenblatt P, et al. A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma. *J Neurooncol* 2016;129:281-8
36. Jensen R, Lee J. Predicting outcomes of patients with intracranial meningiomas using molecular markers of hypoxia, vascularity, and proliferation. (Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't) *Neurosurgery* 2012;71:146-56
37. Preusser M, Hassler M, Birner P, et al. Microvascularization and expression of VEGF and its receptors in recurring meningiomas: pathobiological data in favor of anti-angiogenic therapy approaches. (Research Support, Non-U.S. Gov't) *Clin Neuropathol* 2012;31:352-60
38. Sugita Y, Takase Y, Mori D, et al. Endoglin (CD 105) is expressed on endothelial cells in the primary central nervous system lymphomas and correlates with survival. *J Neurooncol* 2007;82:249-56
39. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. (Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.) *Biometrics* 1977;33:159-74
40. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, et al. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. (Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.) *Cancer* 1997;79:1381-93
41. Straume O, Chappuis PO, Salvesen HB, et al. Prognostic importance of glomeruloid microvascular proliferation indicates an aggressive angiogenic phenotype in human cancers. (Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.) *Cancer Res* 2002;62:6808-11
42. Callot V, Galanaud D, Figarella-Branger D, et al. Correlations between MR and endothelial hyperplasia in low-grade gliomas. (Research Support, Non-U.S. Gov't) *J Magn Reson Imaging* 2007;26:52-60
43. Rogers CL, Perry A, Pugh S, et al. Pathology concordance levels for meningioma classification and grading in NRG Oncology RTOG Trial 0539. (Research Support, N.I.H., Extramural) *Neuro Oncol* 2016;18:565-74
44. Sakurai T, Okumura H, Matsumoto M, et al. Endoglin (CD105) is a useful marker for evaluating microvessel density and predicting prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. (Research Support, Non-U.S. Gov't) *Anticancer Res* 2014;34:3431-8
45. Miyata Y, Sagara Y, Watanabe S, et al. CD105 is a more appropriate marker for evaluating angiogenesis in urothelial cancer of the upper urinary tract than CD31 or CD34. *Virchows Arch* 2013;463:673-9
46. Kong X, Wang Y, Liu S, et al. CD105 Over-expression Is Associated with Higher WHO Grades for Gliomas. *Mol Neurobiol* 2016;53:3503-12
47. Barresi V, Alafaci C, Salpietro F, et al. Sstr2A immunohistochemical expression in human meningiomas: is there a correlation with the histological grade, proliferation or microvessel density? *Oncol Rep* 2008;20:485-92
48. Vogelbaum MA, Leland Rogers C, Linskey MA, et al. Opportunities for clinical research in meningioma. *J Neurooncol* 2010;99:417-22

49. Borg A, Ekanayake J, Mair R, et al. Preoperative particle and glue embolization of meningiomas: indications, results, and lessons learned from 117 consecutive patients. *Neurosurgery* 2013;73:244-51; discussion 52
50. Chun JY, McDermott MW, Lamborn KR, et al. Delayed surgical resection reduces intraoperative blood loss for embolized meningiomas. *Neurosurgery* 2002;50:1231-5; discussion 5-7
51. Bendszus M, Martin-Schrader I, Schlake HP, et al. Embolisation of intracranial meningiomas without subsequent surgery. (Comparative Study) *Neuroradiology* 2003;45:451-5
52. Ragel B, Jensen RL. New approaches for the treatment of refractory meningiomas. (Case Reports) *Cancer Control* 2003;10:148-58
53. Shi ZS, Feng L, Jiang XB, et al. Therapeutic embolization of meningiomas with Onyx for delayed surgical resection. (Case Reports) *Surgical neurology* 2008;70:478-81
54. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol* 2012;109:187-93
55. Lou E, Sumrall AL, Turner S, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. (Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't) *J Neurooncol* 2012;109:63-70
56. Apolo AB, Karzai FH, Trepel JB, et al. A Phase II Clinical Trial of TRC105 (Anti-Endoglin Antibody) in Adults With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2016
57. Karzai FH, Apolo AB, Cao L, et al. A phase I study of TRC105 anti-endoglin (CD105) antibody in metastatic castration-resistant prostate cancer. (Clinical Trial, Phase I) *BJU Int* 2015;116:546-55
58. Gordon MS, Robert F, Matei D, et al. An open-label phase Ib dose-escalation study of TRC105 (anti-endoglin antibody) with bevacizumab in patients with advanced cancer. (Clinical Trial, Phase I Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't) *Clin Cancer Res* 2014;20:5918-26
59. Sundberg C, Nagy JA, Brown LF, et al. Glomeruloid microvascular proliferation follows adenoviral vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-164 gene delivery. (Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.) *Am J Pathol* 2001;158:1145-60
60. Sakuma T, Nakagawa T, Ido K, et al. Expression of vascular endothelial growth factor-A and mRNA stability factor HuR in human meningiomas. (Research Support, Non-U.S. Gov't) *J Neurooncol* 2008;88:143-55

VU

NANCY, le **29 août 2016**

Le Président de Thèse

NANCY, le **31 août 2016**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9180

NANCY, le **2 septembre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUMÉ DE LA THESE

Introduction : La prolifération endothélio-capillaire (PEC) est un des critères définissant le glioblastome. Il a par ailleurs été reporté que l'hyperplasie endothéliale (HE) était corrélée à une survie moindre dans les gliomes. Ces deux aspects morphologiques n'ont fait l'objet d'aucune étude quant à leur valeur pronostique dans les méningiomes. L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la valeur pronostique du profil angiogénique actif dans les méningiomes notamment à travers l'hyperplasie endothéliale, la prolifération endothélio-capillaire et la densité microvasculaire (MVD).

Matériels et méthodes : L'hyperplasie endothéliale et la prolifération endothélio-capillaire sont reportées morphologiquement par deux observateurs indépendants, de même que la densité microvasculaire évaluée par les anticorps anti-CD34 (marqueur pan-endothélial) et anti-CD105 (un marqueur spécifique de néovascularisation), dans une série de 139 méningiomes, incluant des tumeurs de grade I, II et III. Ces paramètres cités précédemment ainsi que l'ensemble des critères histopathologiques du grading WHO 2016 des méningiomes reporté, font l'objet d'une évaluation de la reproductibilité inter-observateur.

Résultats : L'HE, la PEC et le CD105-MVD sont significativement corrélés à un grade histologique plus élevé dans les méningiomes ($p < 0.0001$, $p = 0.0004$ et $p = 0.0003$, respectivement). L'HE et la PEC, mais pas la surexpression de CD105, sont significativement corrélées à la survie sans progression ($p = 0.017$, $p = 0.021$ et $p = 0.137$ respectivement). En analyse multivariée, l'HE s'avère être un facteur pronostique péjoratif indépendant de survie sans progression ($p = 0.028$).

Conclusion : Cette étude démontre pour la première fois que l'hyperplasie endothéliale et la prolifération endothélio-capillaire sont des marqueurs morphologiques d'une survie sans progression diminuée dans les méningiomes et sont significativement corrélées au grade. Ces différents paramètres illustrent un phénotype angiogénique actif dans ces tumeurs, et pourraient représenter des arguments supplémentaires quant à l'utilisation de traitement anti-angiogénique dans les méningiomes de forme agressive. Toutefois, d'autres études sont nécessaires afin d'évaluer ces marqueurs en tant que marqueurs prédictifs de réponse aux thérapies anti-angiogéniques.

TITRE EN ANGLAIS:

Endothelial hyperplasia and microvascular proliferation in meningiomas are correlated with higher histological grade and shorter progression free survival

THESE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE en Anatomie et Cytologie Pathologiques – Année 2016

MOTS CLES : hyperplasie endothéliale, prolifération endothélio-capillaire, CD105, CD34, densité microvasculaire, vascularisation, méningiome.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
