

2015-2016

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Anatomie et Cytologie Pathologiques

TUMEURS FIBREUSES SOLITAIRES ET HEMANGIOPERICYTOMES DES MENINGES: IMMUNOPHENOTYPE ET HISTOPRONOSTIC DE 17 CAS.

SAVARY Caroline

Née le 28 janvier 1986 à Angers (49)

Sous la direction de Mme le Professeur ROUSSELET Marie-Christine

Membres du jury

Mme le Pr ROUSSEAU Audrey | Président

Mme le Pr ROUSSELET Marie-Christine | Directeur

M. le Pr FOURNIER Henri-Dominique | Membre

M. le Dr MAUGIN Dominique | Membre

Mme le Dr MICHALAK Sophie | Membre

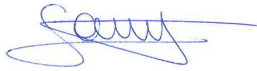
Soutenue publiquement le :
29 avril 2016



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée, Caroline SAVARY,
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **29 février 2016**



LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Isabelle Richard

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Nicolas Lerolle

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie

HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérard	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine

TANGUY-SCHMIDT Aline
TRICAUD Anne
TURCANT Alain

Hématologie ; transfusion
Biologie cellulaire
Pharmacologie

Médecine
Pharmacie
Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane
AUTRET Erwan
BRUNOIS-DEBU Isabelle
CAVAILLON Pascal
CHIKH Yamina
FISBACH Martine
LAFFILHE Jean-Louis
LETERTRE Elisabeth
O'SULLIVAN Kayleigh

Informatique
Anglais
Anglais
Pharmacie Industrielle
Économie-Gestion
Anglais
Officine
Coordination ingénierie de formation
Anglais

Médecine
Médecine
Pharmacie
Pharmacie
Médecine
Médecine
Pharmacie
Médecine
Médecine

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

Madame le Professeur Audrey ROUSSEAU,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,

Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire, CHU d'Angers.

Audrey, tu me fais l'honneur de présider ce jury et je t'en remercie profondément.

Reçois le témoignage de mon respect le plus profond ainsi que de ma gratitude.

Pour ton encadrement au cours de mon internat, ton écoute, tes conseils.

REMERCIEMENTS

Au directeur de thèse,

Madame le Professeur Marie-Christine ROUSSELET,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,

Chef du Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire, CHU d'Angers.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail.

Recevez ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma gratitude.

Vos enseignements, votre disponibilité, votre patience, votre écoute et vos conseils m'ont été très précieux. Merci de m'avoir guidée tout au long de ces années d'internat. Soyez assurée de ma grande reconnaissance.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Madame le Docteur Sophie MICHALAK,

Praticien Hospitalier,

Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire, CHU d'Angers.

Sophie, tu me fais l'honneur de faire partie de ce jury et de juger ce travail.

Reçois l'expression de mon profond respect et de mes remerciements les plus sincères.

Je tiens à te remercier tout particulièrement pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton encadrement tout au long de mon internat.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Henri-Dominique FOURNIER,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,

Service de Neurochirurgie, CHU d'Angers.

Vous me faites l'honneur de faire partie du jury et de juger ce travail.

Recevez l'expression de mon respect et de mes remerciements les plus sincères.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Docteur Dominique MAUGIN,

Praticien Attaché au service de Neurochirurgie, CHU d'Angers,

Cabinet de Neurologie, Village Santé Angers Loire.

Vous me faites l'honneur de faire partie du jury et de juger ce travail.

Recevez l'expression de toute ma gratitude et mes remerciements les plus sincères.

Merci pour vos enseignements durant mon externat et votre gentillesse à mon égard.

REMERCIEMENTS

Merci à toutes les personnes ne faisant pas partie de mon jury mais ayant contribué à ce travail ainsi qu'à ma formation, de près ou de loin.

Au Dr Delphine Loussouarn (CHU de Nantes) et au Dr Mickaël Taris (CHU de Poitiers) pour m'avoir permis d'exploiter leur matériel histologique.

Merci à tous les médecins du service d'Anapath du CHU d'Angers.

Au Dr Anne Croué. Merci pour votre soutien et votre écoute qui m'ont permis de faire face dans des moments complexes. Et merci pour votre gentillesse, votre pédagogie et vos conseils. C'est toujours un plaisir, dans le travail certes, mais pas seulement.

Au Dr Kouka Zidane. Merci pour tes enseignements, ta convivialité, ta profonde gentillesse.

A mes co-internes : Caro E, Mathilde, Sarah, Maxime, Benjamin, Franck, Johnny, Hélène, Quentin, Rida, Laure-Marie et Alexandre.

L'ensemble des techniciens, secrétaires et ingénieurs du service d'Anapath du CHU d'Angers, pour leur réactivité, leur aide et leur soutien de tous les jours : les Christelle, Nathalie, Brigitte, François, Aurélie, Nadine, Chimène, Fanny, Lydie, Maryline, Pascale, Nicolas, Blandine, Alexis, Stéphanie, Jean-Luc, Claudine, Monique et Julien Chaigneau (merci pour ton aide et ta disponibilité !).

Aux Dr Armelle Foulet-Rogé, Louis-Rémi De Ybarlucea, Jérémy Sandrini, Bernard Prophette, Tarik Yadaden, pour vos enseignements. Merci de m'avoir permis d'adapter mon temps dans le service et de mener à bien ce travail.

Merci à l'ensemble des techniciennes et secrétaires du service d'Anapath du CH du Mans (Evelyne, Jocelyne, Elodie, Isabelle, Marion, Sylviane, Brigitte, Tana, Sylvie, Noémie) pour votre accueil et votre gentillesse.

Merci à l'ensemble du service de Médecine Légale du CHU d'Angers pour ces semestres mémorables.

Au Pr Clotilde Rougé-Maillart pour m'avoir permis de me former à la Médecine Légale.

Au Dr Nathalie Jousset pour votre pédagogie, vos conseils, votre humanité. Merci infiniment.

Au Dr Anne-Cécile Quéneau pour m'avoir supporté depuis mes premiers mois d'externat !

Au Dr Anthony Annereau pour ton amitié, ta gentillesse, ton uniforme.

Au Dr Michel Guilleux pour ta gentillesse (et ma première levée de corps !).

Aux Dr Gaudin, Malbranque et Mauillon, merci pour vos enseignements et bien plus encore.

A Marion, Emilie, Alexandra, Céline, Matthieu, Julien Cappychou, Julien Moustache et Vincent pour tous ces bons moments et cette belle amitié.

Aux secrétaires et aux infirmières (Christine, les Catherine, Béatrice). Aux agents de l'IML.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CD34	Cluster of differentiation 34
CHU	Centre hospitalier universitaire
EMA	Antigène Epithélial Membranaire (Epithelial Membran Antigen)
HPC	Hémangiopéricytome
HPS	Hématoxyline Phloxine Safran
NAB2	NGFIA (Nerve growth Factor IA) Binding protein 2
OMS	Organisation mondiale de la santé
RP	Récepteurs à la Progestérone
SNC	Système nerveux central
STAT6	Signal transducer and activator of transcription 6
TFS	Tumeur fibreuse solitaire

Plan

LISTE DES ABRÉVIATIONS

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

- 1. Caractéristiques de la population**
- 2. Histologie**
- 3. Immunohistochimie**
- 4. Facteurs pronostiques**

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXES

TUMEURS FIBREUSES SOLITAIRES ET HEMANGIOPERICYTOMES DES MENINGES : IMMUNOPHENOTYPE ET HISTOPRONOSTIC DE 17 CAS.

SAVARY C¹, ROUSSELET MC¹, MICHALAK S¹, FOURNIER HD², TARIS M³,
LOUSSOUARN D⁴, ROUSSEAU A¹.

¹ Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire, CHU d'Angers.

² Service de Neurochirurgie, CHU d'Angers.

³ Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU de Poitiers.

⁴ Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU de Nantes.

RESUME

Introduction : La classification OMS des tumeurs du système nerveux central distingue les hémangiopéricytomes des tumeurs fibreuses solitaires des méninges. Celle des tissus mous les a réunis depuis la découverte en 2013 d'une oncogenèse commune par fusion des gènes NAB2-STAT6. Un grading histopronostique commun dit « de Marseille » a récemment été proposé, basé sur l'hypercellularité, les mitoses et la nécrose. Nous avons évalué l'immunophénotype et l'histopronostic d'une série rétrospective de ces tumeurs.

Matériel et méthodes : Quinze tumeurs primitives et 2 récidives ont été évaluées en immunohistochimie pour STAT6, CD34, EMA, les récepteurs à la progestérone et Ki67. La valeur pronostique des grades OMS et de Marseille a été testée pour 12 patients disposant d'un suivi.

Résultats : Les tumeurs primitives étaient 11 hémangiopéricytomes et 4 tumeurs fibreuses solitaires. STAT6 et CD34 étaient exprimés dans 16/17 tumeurs, EMA et les récepteurs à la progestérone dans 2 et 5 cas. L'index Ki67 était de 6,25% dans les hémangiopéricytomes contre 3% dans les tumeurs fibreuses. La moitié des tumeurs a récidivé, dans un délai moyen de 5 ans et jusqu'à 9 ans. Aucune différence significative quant au risque de récurrence n'était associée au grade OMS ou à celui de Marseille, dans ce faible effectif.

Conclusion : Le diagnostic de ces deux tumeurs est facilité par la quasi constante immunoexpression de STAT6, justifiant leur regroupement nosologique. Le fort taux de récurrence de ces tumeurs implique un suivi très prolongé car le risque individuel ne peut être déterminé précisément avec les grades actuels.

MOTS CLÉS :

Hémangiopéricytome
Grade histopronostique

Tumeur fibreuse solitaire
STAT6

Méninges

INTRODUCTION

Les hémangiopéricytomes (HPC) et les tumeurs fibreuses solitaires (TFS) sont des tumeurs mésenchymateuses ubiquitaires mais relativement peu fréquentes dans le système nerveux central (SNC). Les premiers cas à localisation méningée ont été décrits, respectivement, en 1954 [1] et en 1996 [2]. Dans la classification OMS des tumeurs du SNC, datant de 2007 et en cours de révision, les HPC sont classés en grade II ou grade III selon la présence ou non de critères histologiques d'agressivité [3] et sont distingués des TFS des méninges, considérées comme étant de meilleur pronostic et non gradées. Cependant, de récentes études dans les tissus mous puis dans les cas méningés, ont démontré que les deux types de tumeurs possèdent une même anomalie génétique, à savoir la fusion des gènes NAB2-STAT6, en faveur d'une oncogenèse commune [4;5;6]. Cette fusion entraîne une surexpression nucléaire de la protéine STAT6, détectable par immunohistochimie, et proposée comme nouveau critère de diagnostic [6;7;8;9]. Cet immunomarquage permet notamment de faire la distinction entre TFS/HPC et méningiome fibroblastique dont la morphologie peut être proche [10;11].

La récente classification OMS 2013 des tumeurs des tissus mous [12], considère que les HPC, y compris méningés, doivent être regroupés avec les TFS sous une seule entité nommée : "TFS extrapleurales". Elle y distingue des "TFS typiques" et des "TFS malignes". Ces dernières sont définies par des critères d'agressivité tels que : une hypercellularité, des mitoses (≥ 5 pour 10 champs au fort grossissement), des atypies cytologiques, une nécrose tumorale, et/ou une infiltration des marges.

A l'instar de cette conception, certains auteurs ont proposé de modifier la classification OMS des tumeurs du SNC en regroupant, comme dans les tissus mous, les HPC et les TFS des méninges sous une seule entité tumorale [6;13].

Notre objectif a été d'étudier les caractéristiques anatomo-cliniques d'une série rétrospective de tumeurs méningées qui ont été diagnostiquées en TFS ou HPC selon la classification OMS du SNC. Nous avons exploré l'immunophénotype de ces tumeurs et tout particulièrement les caractères de l'expression immunohistochimique de STAT6. Nous avons testé la faisabilité et la valeur pronostique du grading OMS et d'un nouveau grading récemment proposé par une équipe française [13]. Enfin, nous avons analysé les principales

séries publiées depuis 2007 afin de dégager des informations objectives sur le comportement clinique de ces tumeurs à l'ère des techniques neurochirurgicales modernes.

MÉTHODES

Cette étude rétrospective, observationnelle, menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers, a inclus tous les patients ayant présenté au moins un diagnostic anatomopathologique de TFS ou d'HPC du SNC entre le 1er janvier 2000 et le 1er septembre 2015. Une interrogation de la base de données informatique du département de Pathologie a permis de recueillir dix-neuf sujets. Deux de ces patients ont été exclus d'emblée car leur matériel histologique n'était plus disponible. Notre cohorte finale était composée de 24 tumeurs pour 17 patients. Quatre tumeurs correspondaient à des cas communiqués pour avis anatomopathologique et pour lesquels il n'y a pas eu de suivi clinique dans notre centre ; néanmoins pour un patient la communication concernait la tumeur primitive et sa récurrence. Les dossiers médicaux des 13 patients opérés au CHU d'Angers ont été consultés pour recueillir les données cliniques et d'imagerie, le compte-rendu opératoire (caractère complet de l'exérèse), la durée de suivi, l'existence d'une récurrence, la réalisation d'une radiothérapie adjuvante, la date de décès ou de dernière consultation.

Le matériel histologique examiné provient de pièces opératoires fixées au formol et incluses en paraffine. Les lames colorées par l'Hématoxyline Phloxine Safran (HPS) ont été examinées conjointement par un pathologiste sénior et l'auteur de cette thèse, afin de recueillir pour chaque tumeur l'existence ou l'absence des critères suivants : hypercellularité, larges zones de fibrose collagène ($\geq 50\%$ du volume tumoral [13]), compte de mitoses pour dix champs au fort grossissement (x 400) dans la zone la plus mitotiquement active, nécrose, hémorragie, vaisseaux d'aspect hémangiopéricytaire (fentes vasculaires à endothélium aplati, certaines à lumière béante et ramifiées en « bois de cerf »), atypies nucléaires modérées à marquées, infiltration du parenchyme cérébral. Le diagnostic était ensuite posé, selon la classification OMS des tumeurs du SNC [3]. Le diagnostic de TFS était retenu devant des tumeurs peu cellulaires, comportant de larges plages de collagène tandis que le diagnostic de HPC était retenu pour des tumeurs hypercellulaires, peu ou pas fibreuses. Le diagnostic de TFS cellulaire était retenu pour des tumeurs hypercellulaires lorsque du collagène était nettement visible entre les cellules. Les HPC étaient ensuite classés en grade III selon l'OMS s'ils possédaient des plages de nécrose et/ou au moins 5 mitoses pour 10 champs au fort grossissement et au moins deux des critères suivants : des hémorragies, une cellularité élevée, des atypies nucléaires modérées à marquées. L'absence de ces critères d'anaplasie faisait retenir un diagnostic d'HPC de grade II. Les tumeurs ont également

été évaluées à l'aide du grading récemment proposé par une équipe française [13]. Ce score, intitulé « grading de Marseille » s'applique indifféremment aux TFS et aux HPC et est basé sur l'hypercellularité, le compte des mitoses et la présence de nécrose (Tableau I).

Tableau I : Critères du grading de Marseille [13].

		Hypercellularité	Mitoses*	Nécrose
Grade 1		Absente	≤ 5	Absente
Grade	2a	Absente ou présente	≤ 5	Absente
	2b		> 5	
Grade 3		Présente	> 5	Présente

* : pour 10 champs à fort grossissement (x400).

Les marquages immunohistochimiques ont été réalisés pour 17 tumeurs, sur un bloc représentatif de la tumeur primitive ou, lorsqu'elle n'était pas disponible, sur la première récurrence. Un panel de cinq anticorps a été systématiquement testé : anticorps anti-STAT6, anti-EMA, anti-CD34, anti-récepteurs à la progestérone (RP) et anti-Ki67 (Tableau II). Les marquages étaient réalisés à l'aide de l'automate Leica® Bond III selon un protocole incluant un démasquage antigénique à 100°C durant 20 minutes, une incubation des anticorps primaires pendant 20 minutes à 37°C puis une révélation par le Kit Polymère Leica® et de la diaminobenzidine. STAT6, EMA, CD34 et RP ont été évalués semi-quantitativement selon le pourcentage de cellules marquées dans la population tumorale : score 0 = moins de 5%, score 1+ = entre 5 et 34 %, score 2+ = entre 35 et 65 %, score 3+ = plus de 65 %. Le pourcentage de noyaux positifs pour Ki67 a été évalué dans les zones présentant le plus de cellules marquées afin de déterminer l'index de prolifération.

Tableau II : Caractéristiques des anticorps utilisés.

Anticorps primaire	Source	Clone	Dilution	Tampon de démasquage
STAT6	Gene Tex®	YE361	1/200	ER2 (pH8)
EMA	Dako®	E29	1/400	ER1 (pH6)
CD34	Leica®	QBend10	1/100	ER2 (pH8)
RP	Leica®	16	1/200	ER1 (pH6)
Ki67	Dako®	Mib1	1/100	ER2 (pH8)

Le test exact de Fisher a été appliqué pour comparer les groupes non appariés dont les échantillons étaient parfois ≤ 5 . Les moyennes ont été comparées avec un test de Student. La significativité était retenue pour une valeur $p \leq 0,05$.

Les calculs ont été réalisés à l'aide des logiciels BiostaTGV (utilisant le logiciel R version 3.2.3) et Microsoft Excel (version 2004).

RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population

Notre série se composait de 8 hommes et 9 femmes. Les patients étaient âgés de 34 à 84 ans au moment du diagnostic (moyenne = 56 ans, médiane = 55,5 ans). Les données cliniques étaient disponibles, au moins partiellement, pour 14 des 17 patients dont 12 avec une étude histopathologique complète (grading et immunohistochimie) de la tumeur primitive et une évolution connue.

La plupart des patients ont présenté des symptômes neurologiques liés à la localisation tumorale ; on note un seul cas d'hémorragies méningées révélatrices de la tumeur. Les localisations étaient variées, le plus souvent cérébrales hémisphériques, rarement dans la fosse postérieure (3 cas) ou spinales (2 cas). Un cas siégeait au toit de l'orbite et un cas en région pinéale. L'aspect en imagerie était le plus souvent évocateur d'un méningiome ; un envahissement osseux a été noté deux fois. La taille de la tumeur, connue de façon précise pour 5 cas, variait entre 21 et 55 mm de grand axe (en moyenne 42 mm). Les caractéristiques radio-cliniques détaillées sont présentées dans l'annexe I.

Pour les 12 patients avec analyse de leur tumeur primitive, la durée de suivi après l'exérèse initiale, a varié de 9 à 188 mois (moyenne = 109,35 mois, soit environ 9 ans ; médiane = 101 mois, soit environ 8 ans). Les principales caractéristiques cliniques pour chaque patient et les grades histopronostiques des tumeurs sont présentés dans le tableau III.

Tableau III : Caractéristiques cliniques des patients et classification des tumeurs primitives.

Patient (sexe)	Age au diagnostic	Localisation	Exérèse complète	Durée de suivi	Récidive (délai)	Radiothérapie adjuvante	Classification OMS	Grade de Marseille
1 (M)	57	Temporale gauche	ND	ND (Avis)	ND	ND	HPC II	2b
2 (F)	46	Carrefour droit	Oui	168 mois	Oui (à 2 ans)	Oui	HPC II	2a
3 (M)	48	Fosse postérieure droite	Oui	137 mois	Non	Non	HPC II	2a
4 (M)	61	Fosse postérieure droite	ND	155 mois	Oui (à 9 ans)	Non	HPC II	3
5 (M)	45	Toit de l'orbite	ND	ND (Avis)	ND	ND	HPC III	3
6 (F)	35	Intra- crânienne	ND	72 mois	Oui (à 6 ans)	ND	HPC II	2a
7 (F)	40	Frontale droite	ND	ND (Avis)	ND	ND	HPC III	2a
8 (F)	77	Pariétale droite	Oui	31 mois	Non	Non	HPC II	2b
9 (M)	60	Fosse postérieure	Oui	16 mois	Non	Non	TFS cellulaire	2a
10 (M)	34	Temporale droite	Oui	9 mois	Non	Non	HPC II	2a
11 (F)	54	Frontale gauche	ND	159 mois	Oui (à 10 ans)	Non	HPC III*	2b*
12 (F)	46	Région pinéale	Oui	173 mois	Oui (à 5 ans)	Oui	TFS	2a
13 (F)	69	Spinale	Oui	128 mois	Non	Non	TFS	1
14 (M)	84	Frontale droite	Oui	11 mois	Non	Non	TFS	1
15 (F)	58	Occipitale droite	Oui	188 mois	Oui (à 5 ans)	Oui	HPC III	2b
16 (M)	82	Parasagittale supérieure gauche	Oui	101 mois	Oui (à 3 ans)	Oui	HPC III	3
17 (F)	62	Spinale cervicale	ND	183 mois	Oui (à 13 ans)	Non	TFS*	1*

* : Grading réalisé sur la première récidive ; ND : non disponible.

2. Histologie

Pour 15 patients (n°1 à 10 et 12 à 16) nous disposions des tumeurs au diagnostic initial de la maladie (tumeurs appelées « primitives ») ainsi que d'au moins une récurrence pour 4 d'entre eux (n°2, 4, 6, 15). Pour deux patients (n°11 et 17) le matériel tissulaire de la tumeur primitive n'a pu être obtenu et nous ne disposions que du matériel de la première récurrence. Les grades pouvant différer entre la tumeur primitive et ses récurrences [13;14;15], ces patients n° 11 et 17 n'ont pas été pris en compte pour l'analyse histopronostique. Néanmoins, nous avons examiné les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques de ces récurrences tumorales et les avons gradées.

Chaque tumeur avait initialement été diagnostiquée en accord avec la classification OMS et les techniques disponibles à l'époque. Trois tumeurs étaient ainsi classées en TFS, 9 en HPC et 2 en TFS/HPC. Trois tumeurs adressées pour avis avaient fait l'objet d'un reclassement après relecture par un neuropathologiste expérimenté : leurs diagnostics initiaux, à savoir un oligodendrogliome (n°12), un schwannome (n°17) et un méningiome (n°7), avaient été corrigés respectivement en deux TFS et un HPC.

Les caractéristiques histologiques des tumeurs primitives relevées au cours de notre étude sont présentées dans le tableau IV. Les aspects observés correspondaient aux descriptions classiques et nous en présentons des illustrations dans l'annexe II : hypercellularité (Fig.1A) ; collagène > 50% (Fig.1B) ; TFS cellulaire (Fig.1C) ; nécrose (Fig.1D) ; hémorragie (Fig.1E) ; vaisseaux de type hémangiopéricytaire (Fig.1F) ; noyaux réguliers sans atypie (Fig.1G) ; atypies nucléaires modérées (Fig. 1H) ; atypies nucléaires marquées (Fig. 1I d'une récurrence tumorale après radiothérapie) ; infiltration du parenchyme cérébral (Fig.1J).

Après notre relecture des 15 tumeurs primitives, 11 correspondaient à des HPC (73%), et 4 à des TFS (27%) selon la classification OMS 2007 des tumeurs du SNC. Parmi les HPC, 4 correspondaient à un grade III et 7 à un grade II. Les récurrences tumorales des patients n°11 et n°17 ont été respectivement classées en un HPC de grade III et une TFS.

Le nombre de mitoses s'avérait très variable d'une zone à l'autre pour une même tumeur et n'était pas nécessairement plus élevé dans les zones hypercellulaires. Aucune tumeur classée TFS n'a présenté de nécrose ou un taux de mitose ≥ 5 . La seule tumeur présentant des atypies nucléaires marquées était une récurrence tumorale après radiothérapie.

Tableau IV : Caractéristiques histologiques des tumeurs primitives.

	Hypercellularité	Collagène > 50%	Nécrose	Hémorragie	Vaisseaux de type HPC	Mitoses ≥ 5	Atypies nucléaires modérées	Infiltration cérébrale
TFS (n=4)	2 (50%)	3 (75%)	0 (0%)	1 (25%)	4 (100%)	0 (0%)	1 (25%)	2 (50%)
HPC (n=11)	11 (100%)	3 (27,3%)	6 (54%)	2 (18,2%)	10 (90,1%)	8 (72,7%)	4 (36,4%)	1 (9,1%)

Selon le grading de Marseille, l'ensemble des tumeurs était regroupé sous la même entité « TFS/HPC ». La répartition des 15 tumeurs primitives en fonction de ce grade est présentée dans le tableau V. Pour 8 des 11 HPC, le grading OMS (II ou III) concordait avec le groupe 2 ou 3 du score de Marseille. Les grades divergeaient pour 3 HPC. Un HPC de grade III OMS a été classé en grade 2a avec nécrose selon le score de Marseille (n°7), son évolution n'est pas connue. Un autre HPC de grade III selon l'OMS a été classé en grade 2b du score de Marseille (n°15). Il a présenté une récurrence à 5 ans, classée en TFS de grade 2a du score de Marseille. Enfin, un HPC de grade II OMS a été classé en grade 3 du score de Marseille (n°4). Il a présenté une récurrence à 9 ans, classée en HPC de grade II selon l'OMS et 2b selon le score de Marseille.

Tableau V : Grading de Marseille des 15 tumeurs primitives.

Grade de Marseille		Nombre de tumeurs
Grade 1		2/15 (13,3%)
Grade 2	2a	7/15 (46,7%)
	2b	3/15 (20%)
Grade 3		3/15 (20%)

On note que les patients n°2 et 6 ont présenté lors de leurs récurrences une augmentation du grade tant pour le grade OMS (passage d'un grade II à un grade III) que celui de Marseille (passage d'une tumeur 2a à une tumeur 2b).

3. Immunohistochimie

Les résultats de l'étude immunohistochimique sont présentés dans le tableau VI. Les résultats immunohistochimiques complets, réalisés au cours de l'étude et au moment du diagnostic, sont présentés en annexe III.

Seize des 17 des tumeurs étudiées en immunohistochimie présentaient un marquage par l'anticorps anti-STAT6, nucléaire, intense et dans la quasi totalité des cas diffus (Annexe II : Fig.2A et 2B). Dans 5 cas (n°2, 4, 5, 8 et 16), le marquage était un peu plus hétérogène mais néanmoins de score 3+ pour 4 de ces cas. Une absence partielle de marquage était corrélée à des zones ischémiques après embolisation, ou remaniées par des artéfacts en lien avec une électrocoagulation ou une décalcification (Annexe II : Fig.3A-F). Pour un cas (n°12), il n'existait pas de marquage, en l'absence d'artefacts d'électrocoagulation ou de nécrose. Cependant, il s'agissait d'une tumeur de la région pinéale pour laquelle nous ne disposions que de très peu de matériel et nous ne pouvons exclure un échantillonnage non représentatif de la tumeur. En outre, il s'agissait d'un ancien bloc adressé par un autre centre et pour lequel nous ne disposions d'aucun renseignement sur le type de fixateur utilisé à l'époque. Néanmoins, le marquage nucléaire par le Mib1 étant conservé, il ne semble pas y avoir d'altération pré-analytique à l'origine de ce seul résultat négatif pour STAT6.

L'anticorps anti-EMA marquait 2 tumeurs (une TFS (n°12) et un HPC (n°16)), mais pas de façon diffuse (score 1+ à 2+). Cinq tumeurs (n°1, 3, 4, 13, 17) présentaient des récepteurs à la progestérone (Annexe II : Fig.4A et 4B), en quantité variable selon les cas, dont une tumeur (n°4) diffusément positive.

L'anticorps anti-CD34 réalisait un marquage le plus souvent diffus de score 3+ pour 12 tumeurs, avec une seule tumeur totalement négative (Annexe II : Fig.5A-D).

L'index de prolifération Ki67 variait de 1 à 15% (en moyenne 5,3%). Il était en moyenne significativement plus élevé pour les HPC que pour les TFS (6,25% vs 3% ; $p = 0,029$).

Tableau VI : Résultats immunohistochimiques (15 tumeurs primitives et deux récidives).

	STAT6	CD34	EMA	RP
Nombre de tumeurs positives	16/17 (94%)	16/17 (94%)	2/17 (12%)	5/17 (29%)
Nombre de TFS positives	4/5 (80%)	5/5 (100%)	1/5 (20%)	2/5 (40%)
Nombre de HPC positifs	12/12 (100%)	11/12 (92%)	1/12 (8%)	3/12 (25%)

Les critères histologiques des tumeurs primitives et de toutes les récurrences (24 tumeurs) sont détaillés dans l'annexe IV.

4. Facteurs pronostiques

Pour les 12 patients suivis (4 TFS et 8 HPC) et dont la tumeur primitive était disponible (n°2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12 à 16) aucun décès n'est survenu et le taux de survie globale était de 100% à 10 ans. Les taux de survie sans récurrence étaient de 66,6% à 5 ans et de 50% à 10 ans. Six patients (soit 50%) ont présenté des récurrences. Parmi eux il y avait 1/4 TFS (soit 25%) et 5/8 HPC (soit 62,5%), dont 3/6 grade II (50%) et 2/2 grade III (100%) selon l'OMS. Les récurrences survenaient entre 2 et 9 ans (moyenne = 5 ans, médiane = 5 ans). On note que pour les cas n°11 et 17 adressés à l'occasion d'une récurrence tumorale, celle-ci était survenue dans un délai de 10 et 13 ans.

Les tableaux VII et VIII présentent les résultats de l'étude statistique de la valeur pronostique quant au risque de récurrence, de l'âge et du sexe d'une part, et des grades histologiques d'autre part.

Statistiquement, il n'existait pas plus de récurrence en cas de TFS qu'en cas de HPC dans notre étude. Le sexe, l'âge et le grade (OMS ou de Marseille) n'était pas significativement associés à un risque de récurrence.

Aucun patient n'ayant reçu de radiothérapie adjuvante à titre préventif, l'impact de cette thérapie n'a pu être évalué. De même, la taille de la lésion initiale était connue pour trop peu de patients pour pouvoir être intégrée. Aucun cas de résection initiale incomplète ayant été rapporté, ce critère n'a également pu être pris en compte.

Tableau VII : Etude pronostique de l'âge et du sexe des 12 patients suivis.

Variables cliniques		Récurrence (n=6)	Pas de récurrence (n=6)	P value (p<5%)
Sexe	Féminin (n= 6)	4/6 (66,7%)	2/6 (33,3%)	p = 0,57
	Masculin (n= 6)	2/6 (33,3%)	4/6 (66,7%)	
Age au diagnostic	< 50 ans (n= 4)	3/6 (50%)	1/6 (16,7%)	p = 0,54
	> 50 ans (n= 8)	3/6 (50%)	5/6 (83,3%)	

Tableau VIII: Valeur histopronostique des grades de 12 tumeurs primitives.

Facteur pronostique		Récidive (n=6)	Pas de récidive (n=6)	P value (p<5%)
Type histologique	TFS (n= 4)	1/6 (16,7%)	3/6 (50%)	p = 0,54
	HPC (n= 8)	5/6 (83,3%)	3/6 (50%)	
Grade OMS	TFS (n=4)	1/6 (16,7%)	3/6 (50%)	p = 0,46
	HPC II (n= 6)	3/6 (50%)	3/6 (50%)	
	HPC III (n= 2)	2/6 (33,3%)	0/6 (0%)	
Grade de Marseille	1 (n= 2)	0/6 (0%)	2/6 (33,3%)	p = 0,45* p = 0,45** p = 0,54***
	2a (n= 6)	3/6 (50%)	3/6 (50%)	
	2b (n= 2)	1/6 (16,7%)	1/6 (16,7%)	
	3 (n= 2)	2/6 (33,3%)	0/6 (0%)	

*grade 1 vs grades 2a, 2b et 3 ; **grades 1, 2a et 2b vs grade 3 ; ***grades 1 et 2a vs grades 2b et 3.

DISCUSSION

Les TFS et les HPC méningés sont des tumeurs rares, de localisation intra-crânienne ou spinale. Les TFS méningées sont parfois diagnostiquées à tort en méningiome fibroblastique et les TFS cellulaires sont proches des HPC [10;11]. Ces trois tumeurs présentent certains caractères morphologiques communs (masse attachée aux méninges formée de cellules ovoïdes et fusiformes dans une matrice collagène d'abondance variable) mais l'immunohistochimie permet en règle générale de distinguer les méningiomes (exprimant l'EMA, et souvent la PS100 et les RP) du groupe TFS/HPC qui partage un immunophénotype voisin (classiquement, une expression du CD34 intense et diffuse dans les TFS, plus focale dans les HPC, une expression faible et inconstante de EMA et des RP peu ou pas exprimés) [3]. La classification OMS des tumeurs du SNC [3], datant de 2007, sépare les TFS des HPC, distinction défendue à l'époque de sa publication en raison de pronostics distincts [16]. A l'opposé, la récente classification OMS des tumeurs des tissus mous [12], les a réunis sous la seule dénomination de TFS et a préconisé un grading histopronostique, reconnaissant qu'au sein d'une même entité nosologique, certaines de ces tumeurs évoluent sur un mode plus agressif que d'autres.

Il a récemment été démontré que les HPC et les TFS méningés partagent la même anomalie génétique, à savoir le gène de fusion NAB2-STAT6 [6], précédemment identifié dans les TFS de toute localisation [4;5]. Cette découverte a amené de récentes études à discuter la pertinence d'un regroupement de ces deux entités tumorales méningées, au sein de la très prochaine classification OMS des tumeurs du SNC [6;10;13;17]. Cependant, les HPC étant depuis longtemps reconnus comme de moins bon pronostic que les TFS, un système de grading histopronostique, commun aux deux tumeurs mais de conception différente de celui utilisé pour les tumeurs des tissus mous, a été proposé [13].

Les gènes NAB2 et STAT6 sont tous deux situés sur le locus 12q13. A l'état normal, la protéine NAB2 a une expression nucléaire, et STAT6 une expression cytoplasmique. NAB2 agit comme co-régulateur des facteurs de transcription EGR (Early Growth Receptor) impliqués dans l'activation de facteurs de croissance. NAB2 est activée par les EGR afin d'exercer une répression de transcription par rétro-contrôle. Son domaine N-terminal se lie aux EGR et son domaine C-terminal lui confère son activité de répression transcriptionnelle. La fusion avec STAT6 entraîne une troncature et une inactivation du domaine C-terminal de NAB2, alors remplacé par le domaine d'activation C-terminal de STAT6. La protéine de fusion NAB2-STAT6 ainsi générée devient un activateur transcriptionnel des EGR, d'expression nucléaire. Elle est facilement détectée grâce au marquage

immunohistochimique par l'anticorps anti-STAT6 [6;7;8;9;18] dans 96% à 100% des TFS/HPC [6;9;18]. Une absence d'expression immunohistochimique de STAT6 a été précédemment rapportée dans de rares cas de TFS/HPC, y compris un cas pour lequel la fusion NAB2-STAT6 avait été identifiée [6]. Le marquage obtenu est classiquement intense et diffus [6], parfois de topographie hétérogène [8]. La cause invoquée afin d'expliquer cette hétérogénéité (marquage uniquement en périphérie du prélèvement) était un problème de fixation, soulignant l'importance des conditions pré-analytiques pour obtenir un marquage correct [8]. Un marquage hétérogène a aussi été rapporté en lien avec l'état de viabilité du tissu : réactivité uniquement dans les zones périvasculaires, absence de marquage dans des zones de noyaux pycnotiques [8].

Dans notre série, le marquage STAT6 était présent pour 16/17 tumeurs, confirmant la présence d'une surexpression nucléaire de la protéine STAT6 dans les TFS comme dans les HPC, tel que déjà décrit. Quatre de ces cas présentaient un marquage hétérogène : pour trois d'entre eux, le marquage était négatif dans les zones nécrosées suite à une embolisation pré-opératoire, et pour un cas, le marquage était négatif dans certaines zones soumises à décalcification. Enfin, le seul cas totalement négatif de notre série était un tissu tumoral de petite taille (probablement en raison du siège pinéal) pour lequel les conditions pré-analytiques sont inconnues et pour lequel il n'est pas possible d'exclure une représentativité insuffisante de l'ensemble de la tumeur. Le diagnostic de TFS a été retenu pour ce cas devant des caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques évocatrices (expression intense de CD34, sans expression de la PS100 ni des RP). La localisation pinéale, certes rare, a déjà été rapportée dans d'autres séries de TFS/HPC [19;20;21;22].

Vingt-neuf pourcent des cas exprimaient les récepteurs à la progestérone à l'instar d'autres études : Bouvier et al. [13] décrivent cette expression dans près de 35% des TFS/HPC et Pizem et al. dans 30% des cellules tumorales d'une TFS [23]. L'expression des récepteurs à la progestérone, critère diagnostique classique de méningiome, doit donc être interprétée avec prudence en cas de doute entre méningiome et TFS [2;21]. De fait, deux tumeurs de notre série initialement diagnostiquées en méningiomes ont été reclassées en TFS et HPC notamment grâce à l'utilisation de l'anticorps anti-STAT6.

Le CD34 était diffusément positif dans toutes les TFS et exprimé dans une proportion variable de cellules dans la quasi totalité des HPC. Nos résultats étaient en accord avec les données rapportées dans les classifications OMS du SNC et des tissus mous qui décrivent une expression de CD34 respectivement jusque dans 100% des HPC et 95% des TFS/HPC [3;12]. De même, Macagno et al. ont récemment confirmé une positivité du CD34 pour 77% des HPC et 92% des TFS de leur série [18]. CD34 ne peut donc être utilisé pour distinguer les deux types tumoraux.

L'EMA était négatif dans toutes les tumeurs exceptées deux, pour lesquelles l'expression était faible à modérée. Ce marqueur, classiquement négatif dans les TFS et HPC, a parfois été observé, focal et généralement faible dans des HPC méningés [3], et avec une positivité variable dans 20 à 35% des TFS/HPC des tissus mous [12]. L'EMA peut néanmoins s'avérer utile au sein d'un panel de plusieurs marqueurs afin de distinguer un méningiome fibroblastique d'une TFS ou un méningiome cellulaire d'un HPC.

L'index de prolifération Ki67 était significativement plus élevé dans les HPC que dans les TFS. Cette donnée reflète bien le caractère plus agressif des HPC par rapport aux TFS. En effet, un Ki67 élevé a été rapporté comme étant un facteur de pronostic péjoratif dans de précédentes études. Bouvier et al. ont rapporté une diminution de la durée de survie sans récurrence en cas de Ki67 supérieur à 10% [13] et Noh et al. ont rapporté un Ki67 significativement plus élevé chez les patients ayant récidivé [24].

Nous avons évalué la faisabilité du grading décrit par l'équipe de Marseille, regroupant les TFS et HPC sous une entité commune. Sa réalisation est aisée à mettre en œuvre car il ne prend en compte que trois critères. En outre, il est basé sur des critères pronostiques d'ores et déjà validés, tant dans le grading OMS des HPC du SNC [3] que dans le grading des TFS des tissus mous [12]. En effet, Bouvier et al. [13] ont identifié, parmi les critères du grading OMS (mitoses, nécrose, hémorragie, atypies nucléaires, cellularité), les 3 critères suivants comme étant les plus significativement péjoratifs par rapport à la survie sans progression : hypercellularité, nécrose et un nombre de mitoses strictement supérieur à 5. Le grading de Marseille est donc un score simplifié, éliminant les hémorragies qui peuvent être modifiées par une embolisation pré-opératoire ou l'acte chirurgical, ainsi que les atypies nucléaires dont l'interprétation en l'absence de définition précise est subjective et peu reproductible. Le critère de cellularité n'a pas posé de problème d'interprétation dans notre expérience, la reconnaissance d'une hypercellularité associée à une faible quantité de matrice collagène étant évidente. Néanmoins, nous avons été confrontés à d'autres limites de ce nouveau score. Ainsi, il n'existe pas de classification possible pour les tumeurs 2a avec nécrose, phénomène rencontré une fois dans notre série (n°7 sans embolisation pré-opératoire). D'autre part, le critère « nécrose » n'est pas défini. Il paraît vraisemblable qu'il s'agisse d'une nécrose intrinsèquement liée à la biologie tumorale et non d'une nécrose ischémique. Les embolisations pré-opératoires, en induisant une nécrose ischémique pourraient faussement majorer le grade histologique (les cas n° 2 et 3 embolisés et gradés 2a comportaient de la nécrose d'aspect ischémique). Toutefois, l'embolisation pré-opératoire demeurant un geste peu souvent réalisé, l'impossibilité de réaliser le grading pour cette raison sera rare en pratique. Pour le diagnostic des léiomyosarcomes de l'utérus, le critère « nécrose tumorale » correspond à une zone contenant des débris nucléaires ou fantômes cellulaires en

transition abrupte avec le tissu viable, sans interposition de tissu de granulation ou de fibrose collagène, s'opposant à la nécrose dite hyaline de type infarctus présentant une interposition d'un tissu de granulation ou de collagène entre tissu viable et non viable et souvent accompagnée d'hémorragie et d'inflammation [25;26]. Dans notre série, un cas (n°4) présentait une large plage de nécrose de coagulation intra tumorale complète bien circonscrite par du collagène et un autre cas (n°7) présentait de multiples foyers de cellules rétractées associées à des phénomènes xanthogranulomateux. Le critère « nécrose » a fait l'objet dans ces 2 cas de divergences inter-observateurs (entre les deux pathologistes relecteurs et avec les pathologistes du diagnostic initial) et a finalement été jugé présent. L'utilisation du critère « nécrose » en tant que critère majeur dans un grading basé sur seulement trois critères nécessiterait une définition plus stricte, à l'instar des léiomyosarcomes utérins et impose que le pathologiste soit dûment averti d'une embolisation pré-opératoire. Enfin, concernant le critère des mitoses, il faut souligner la répartition aléatoire des zones les plus mitotiques : le décompte peut donc être sous-estimé en cas de prélèvement exigu ou en fonction de l'échantillonnage.

Aucune différence significative n'est apparue dans notre série quant au risque de récurrence en fonction du grade de Marseille ou du grade OMS. Notre étude comporte plusieurs limites. L'évolution des cas adressés uniquement pour avis anatomopathologique est inconnue, et le grading de la tumeur primitive n'a pas été possible pour les patients pris en charge seulement à leur récurrence : ces biais représentent 5 cas sur 17, soit 29%. Certains de nos patients ont un suivi relativement court par rapport à l'évolution naturelle de la maladie. En effet, selon les études, les récurrences surviennent dans un délai moyen de 40 à 220 mois (avec une moyenne globale à 90,6 mois soit environ 7,5 ans) [3;9;13;24;27-36;38]. Dans notre étude, le délai moyen de rechute était de 60 mois (soit 5 ans). Quatre patients ont eu une durée de suivi bien inférieure, sans récurrence connue. Bien que de faible effectif, notre série montre que 50% des patients suivis ont présenté des récurrences, toutes situées au niveau du site initial. Ces données sont en accord avec les principales séries récentes, qui observent un taux de rechute variant de 20 à 90% [13;23;34;35;37]. Ces séries sont résumées dans le tableau en annexe V. On note que, par rapport au grade initial, le grade des récurrences tumorales selon OMS ou le système de Marseille peut varier et pas obligatoirement dans le sens d'une aggravation.

Notre effectif d'étude est faible mais il s'agit d'une pathologie rare. Au cours des 15 dernières années, seulement 13 patients ont été opérés dans notre centre, pourtant doté d'une importante activité neurochirurgicale. Il est donc difficile d'obtenir une large cohorte et certains résultats doivent être analysés avec prudence du fait de l'insuffisance des effectifs. Néanmoins, notre étude montre que pour un patient donné, les deux systèmes de grading actuellement proposés ne permettent pas une prédiction fiable de l'évolution.

Du fait de la rareté de ce type de tumeurs, il est difficile de mener des essais thérapeutiques de grande envergure et la prise en charge optimale des TFS et HPC demeure peu codifiée. Le traitement reposant sur une chirurgie initiale complète est un prérequis indispensable car il diminue le risque de récurrence et augmente la survie globale [24;37]. Mais, du fait de la localisation et de la vascularisation importante de ces tumeurs, l'exérèse complète n'est pas toujours réalisable en pratique. La place de la radiothérapie adjuvante, ne fait pas lieu de consensus à l'heure actuelle. Certaines équipes préconisent sa réalisation afin d'augmenter la durée de survie sans récurrence [24;29;34-37]. Schiariti et al. [33] observent une augmentation de la durée de survie sans récurrence de 154 à 254 mois avec la radiothérapie adjuvante, de même pour Kumar et al. [35] avec un délai qui passe de 37 à 68 mois, ainsi que pour Melone et al. [36] qui observent des délais variant de 64 à 108 mois respectivement sans et avec radiothérapie adjuvante. Toutefois, les études divergent sur le bénéfice apporté par la radiothérapie adjuvante en terme de survie globale qui n'est soit pas augmentée [35;36], soit améliorée, particulièrement en cas de résection incomplète [34;37;38].

Quelle que soit la prise en charge initiale (chirurgie seule, complète ou non, radiothérapie adjuvante), le risque de récurrence reste élevé et ces patients doivent bénéficier d'un suivi clinique et radiologique attentif et particulièrement prolongé.

CONCLUSION

Les HPC et les TFS partagent des caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques communes. La classification OMS 2013 des tissus mous les a regroupées, à ce titre, sous une même entité. La prochaine classification OMS du SNC pourrait à son tour regrouper les TFS et HPC méningés sous une entité commune, et préconiser un grading comprenant des facteurs histopronostiques validés tels que le compte de mitoses, la cellularité, la présence de nécrose. On pourrait également imaginer qu'à terme, les classifications OMS du groupe HPC/TFS intègrent le diagnostic moléculaire en faisant correspondre à différents profils histologiques ou histopronostiques des variants de fusion NAB2-STAT6 caractéristiques, tel que suggéré par de récents travaux [9;39]. Ce type de classification histopatho-moléculaire permettrait d'affiner le pronostic des tumeurs et ainsi de tendre à une harmonisation des pratiques tant diagnostiques que thérapeutiques des patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Begg CF, Garret R. Hemangiopericytoma occurring in the meninges: case report. *Cancer*. 1954;7(3):602-6
- [2] Carneiro SS, Scheithauer BW, Nascimento AG, Hirose T, Davis DH. Solitary fibrous tumor of the meninges: a lesion distinct from fibrous meningioma. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol*. 1996;106(2):217-24.
- [3] Giannini C, Rushing EJ, Hainfelier JA, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. Hemangiopericytoma. In: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th edition. *IARC: Lyon*. 2007;178-80.
- [4] Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, Cao X, Lonigro RJ, Sung YS, Chen CL, Zhang L, Wang R, Su F, Iyer MK, Roychowdhury S, Siddiqui J, Pienta KJ, Kunju LP, Talpaz M, Mosquera JM, Singer S, Schuetze SM, Antonescu CR, Chinnaiyan AM. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet*. 2013;45(2):180-5.
- [5] Chmielecki J, Crago AM, Rosenberg M, O'Connor R, Walker SR, Ambrogio L, Auclair D, McKenna A, Heinrich MC, Frank DA, Meyerson M. Whole-exome sequencing identifies a recurrent NAB2-STAT6 fusion in solitary fibrous tumors. *Nat Genet*. 2013;45(2):131-2.
- [6] Schweizer L, Koelsche C, Sahm F, Piro RM, Capper D, Reuss DE, Pusch S, Habel A, Meyer J, Göck T, Jones DTW, Mawrin C, Schittenhelm J, Becker A, Heim S, Simon M, Herold-Mende C, Mechttersheimer G, Paulus W, König R, Wiestler OD, Pfister SM, Von Deimling A. Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol*. 2013;125(5):651-8.
- [7] Yoshida A, Tsuta K, Ohno M, Yoshida M, Narita Y, Kawai A, Asamura H, Kushima R. STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(4):552-9.
- [8] Doyle L.A, Vivero M, Fletcher C, Mertens F, Hornick J. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol*. 2014;27(3):390-5.
- [9] Barthelmeß S, Geddert H, Boltze C, Moskalev E.A, Bieg M, Sirbu H, Brors B, Wiemann S, Hartmann A, Agaimy A, Haller F. Solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas with different variants of the NAB2-STAT6 gene fusion are characterized by specific histomorphology and distinct clinicopathological features. *Am J Pathol*. 2014;184(4):1209-18.

- [10] Bruder M, Tews D, Mittelbronn M, Capper D, Seifert V, Marquardt G. Intramedullary Solitary Fibrous Tumor—A Benign Form of Hemangiopericytoma? Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2015;84(1):189.e7-12.
- [11] Suzuki S, Fukui M, Nishio S, Iwaki T. Clinicopathological features of solitary fibrous tumor of the meninges: An immunohistochemical reappraisal of cases previously diagnosed to be fibrous meningioma or hemangiopericytoma. *Pathol Int.* 2000;50(10):808-17.
- [12] Fletcher C, Bridge J, Hogendoorn P, Mertens F. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. *IARC Press, Lyon.* 2013;80-2.
- [13] Bouvier C, Métellus P, Maues de Paula A, Vasiljevic A, Jouvét A, Guyotat J, Mokhtari K, Varlet P, Dufour H, Figarella-Branger D. Solitary fibrous tumors and hemangiopericytomas of the meninges: overlapping pathological features and common prognostic factors suggest the same spectrum of tumors. *Brain Pathol.* 2012;22(4):511-21.
- [14] Gessi M, Gielen GH, Roeder-Geyer ED, Sommer C, Vieth M, Braun V, Kuchelmeister K, Pietsch T. Extracranial metastasizing solitary fibrous tumors (SFT) of meninges: Histopathological features of a case with long-term follow-up. *Neuropathology.* 2013;33(1):68-74.
- [15] Kim YJ, Park JH, Kim YI, Jeun SS. Treatment strategy of intracranial hemangiopericytoma. *Brain Tumor Res Treat.* 2015;3(2):68-74.
- [16] Scheithauer BW, Fuller GN, VandenBerg SR. The 2007 WHO classification of tumors of the nervous system: controversies in surgical neuropathology. *Brain Pathol.* 2008;18(3):307-16.
- [17] Gengler C et Guillou L. Solitary fibrous tumour and haemangiopericytoma: evolution of a concept. *Histopathology.* 2006;48(1):63-74.
- [18] Macagno N, Figarella-Branger D, Mokhtari K, Metellus P, Jouvét A, Vasiljevic A, Loundou A, Bouvier C. Differential diagnosis of meningeal SFT-HPC and meningioma : which immunohistochemical markers should be used? *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):270-8.
- [19] Challa VR, Kilpatrick SE, Ricci P, Wilson JA, Kelly DL Jr. Solitary fibrous tumor of the meninges. *Clin Neuropathol.* 1998;17(2):73-8
- [20] Eom DW, Khang SK, Kim CJ, Ro JY. Solitary fibrous tumor of meninges in pituitary fossa: a case report. *Korean J Pathol.* 2003; 37(2): 137-40.

- [21] Pakasa NM, Pasquier B, Chambonnière ML, Morrison AL, Khaddage A, Perret AG, Dumollard JM, Barral FG, Péoc'h M. Atypical presentations of solitary fibrous tumors of the central nervous system: an analysis of unusual clinicopathological and outcome patterns in three new cases with a review of the literature. *Virchows Arch*. 2005;447(1):81-6.
- [22] Yang X, Jiang Q, Yu B. Solitary fibrous tumor located in the sella turcica: A report of two cases and review of the literature. *Oncology Letters*. 2015;10(1):354-358.
- [23] Pizem J, Matos B, Popovic M. Malignant intracranial solitary fibrous tumour with four recurrences over a 30-year period. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2004 Dec;30(6):696-701.
- [24] Noh SH, Lim JJ, Cho KG. Intracranial hemangiopericytomas : a retrospective study of 15 patients with a special review of recurrence. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015; 58(3):211-6.
- [25] Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., Young, R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. *IARC Press, Lyon*. 2014;139-41.
- [26] Lim D, Alvarez T, Nucci MR, Gilks B, Longacre T, Soslow RA, Oliva E. Interobserver variability in the interpretation of tumor cell necrosis in uterine leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(5):650-8.
- [27] Bisceglia M, Galliani C, Giannatempo G, Lauriola W, Bianco M, D'Angelo V, Pizzolitto S, Vita G, Pasquinelli G, Magro G, Den Dor D. Solitary fibrous tumor of the central nervous system : a 15-year literature survey of 220 cases (August 1996 – July 2011). *Adv Anat Pathol*. 2011;18(5):356-92.
- [28] Mena H, Ribas JL, Pezeshkpour GH, Cowan DN, Parisi JE. Hemangiopericytoma of the central nervous system: a review of 94 cases. *Hum Pathol*. 1991;22(1):84-91.
- [29] Kim JH, Jung HW, Kim YS, Kim CJ, Hwang SK, Paek SH, Kim DG, Kwun BD. Meningeal hemangiopericytomas: long-term outcome and biological behavior. *Surg Neurol*. 2003;59(1):47-53.
- [30] Tihan T, Viglione M, Rosenblum MK, Olivi A, Burger PC. Solitary fibrous tumors in the central nervous system a clinicopathologic review of 18 cases and comparison to meningeal hemangiopericytomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(4):432-9.
- [31] Soyuer S, Chang EL, Selek U, McCutcheon IE, Maor MH. Intracranial meningeal hemangiopericytoma: the role of radiotherapy report of 29 cases and review of the literature. *Cancer*. 2004;100(7):1491-7.
- [32] Fountas KN, Kapsalaki E, Kassam M, Feltes CH, Dimopoulos VG, Robinson JS, Smith JR. Management of intracranial meningeal hemangiopericytomas: outcome and experience. *Neurosurg Rev*. 2006;29(2):145-53.

- [33] Hayashi Y, Uchiyama N, Hayashi Y, Nakada M, Iwato M, Kita D, Higashi R, Hirota Y, Kai Y, Kuratsu J, Hamada J. A reevaluation of the primary diagnosis of hemangiopericytoma and the clinical importance of differential diagnosis from solitary fibrous tumor of the central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(1):34-8.
- [34] Schiariti M, Goetz P, El-Maghraby H, Tailor J, Kitchen N. Hemangiopericytoma: long-term outcome revisited. *J Neurosurg*. 2011;114(3):747-55.
- [35] Kumar N, Kumar R, Kapoor R, Ghoshal S, Kumar P, Salunke PS, Radotra BD, Sharma SC. Intracranial meningeal hemangiopericytoma: 10 years experience of a tertiary care Institute. *Acta Neurochir*. 2012;154(9):1647-51.
- [36] Melone AG, D'Elia A, Santoro F, Salvati M, Delfini R, Cantore G, Santoro A. Intracranial hemangiopericytoma—our experience in 30 years: a series of 43 cases and review of the literature. *World Neurosurg*. 2014;81(3-4):556-62.
- [37] Rutkowski MJ, Jian BJ, Bloch O, Chen C, Sughrue ME, Tihan T, Barani IJ, Berger MS, McDermott MW, Parsa AT. Intracranial hemangiopericytoma: clinical experience and treatment considerations in a modern series of 40 adult patients. *Cancer*. 2012;118(6):1628-36.
- [38] Stessin A, Cristina S, Nieto J, Raifu M, Li B. The role of postoperative radiation therapy in the treatment of meningeal hemangiopericytoma – Experience from the SEER database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(3):784-90.
- [39] Fritchie KJ, Jin L, Rubin BP, Burger PC, Oliveira AM, Giannini C. NAB2-STAT6 Gene Fusion in Meningeal Hemangiopericytoma and Solitary Fibrous Tumor. *Modern Pathology USCAP* 2015;28(2):431A.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Critères histologiques	II-III
Figure 2 : Immunohistochimie STAT6	III
Figure 3 : Remaniements nécrotiques post-embolisation.....	IV
Figure 4 : Marquage en immunohistochimie par l'anticorps anti-RP	V
Figure 5 : Marquage en immunohistochimie par l'anticorps CD34.....	V

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères du grading de Marseille [13].	6
Tableau II : Caractéristiques des anticorps utilisés.	6
Tableau III : Caractéristiques cliniques des patients et classification des tumeurs primitives.....	9
Tableau IV : Caractéristiques histologiques des tumeurs primitives.....	11
Tableau V : Grading de Marseille des 15 tumeurs primitives.....	11
Tableau VI : Résultats immunohistochimiques (15 tumeurs primitives et deux récidives)	12
Tableau VII : Etude pronostique de l'âge et du sexe des 12 patients suivis	13
Tableau VIII : Valeur histopronostique des grades de 12 tumeurs primitives.....	14

TABLE DES MATIÈRES

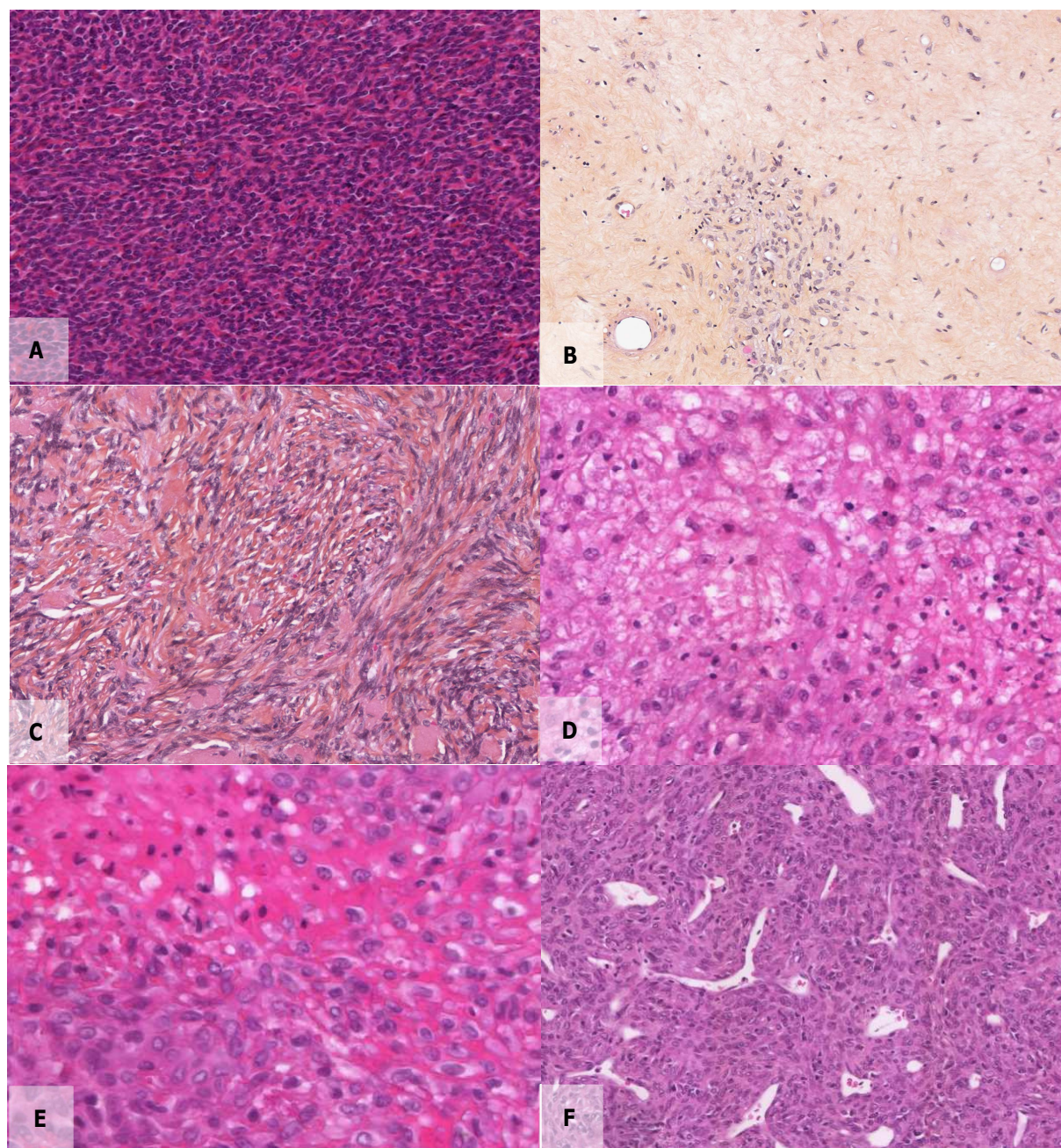
LISTE DES ABRÉVIATIONS	
INTRODUCTION	3
MÉTHODES	5
RÉSULTATS	8
1. Caractéristiques de la population	8
2. Histologie.....	10
3. Immunohistochimie.....	12
4. Facteurs pronostiques	13
DISCUSSION	15
CONCLUSION	20
BIBLIOGRAPHIE	21
LISTE DES FIGURES	25
LISTE DES TABLEAUX	26
TABLE DES MATIÈRES	27
ANNEXE I : DONNÉES RADIO-CLINIQUES.....	I
ANNEXE II : PHOTOS	II
ANNEXE III : RÉSULTATS IMMUNOHISTOCHIMIQUES COMPLETS.....	VI
ANNEXE IV : RESULTATS HISTOLOGIQUES COMPLETS.....	VII
ANNEXE V : SUIVI CLINIQUE DES PRINCIPALES SÉRIES DE TFS/HPC PUBLIÉES APRÈS 2007.....	VIII

ANNEXE I : DONNÉES RADIO-CLINIQUES

Patient	Année de diagnostic	Clinique initiale	Imagerie initiale
1	2015	ND	ND
2	2001	Hémianopsie latérale homonyme gauche Déficit hémicorporel droit Céphalées Vomissements	TDM : masse temporo-pariétale droite bien limitée, bilobée Ostéolyse temporale Forte prise de contraste IRM : point de départ méningé, fortement vascularisée Œdème, engagement Taille : 45 x 28 mm
3	2004	Malaise avec chute Céphalées Examen clinique normal	TDM : volumineuse tumeur fosse cérébrale droite IRM : insertion en queue de comète au niveau de la tente du cervelet, transfixiante jusqu'au lobe occipital Angiographie : blush intense Taille : 44 x 37 x 41 mm
4	2002	Aucun trouble neurologique	IRM récidive : insertion face inférieure de la tente du cervelet à droite (35 x 22,5 mm)
5	2009	ND	ND
6	1999	ND	ND
7	2014	ND	ND
8	2013	Aucun trouble neurologique	TDM : ostéoméningiome pariétal droit avec envahissement de la voûte IRM : prise de contraste Taille : 40 x 45 mm
9	2014	Céphalées. Vertiges. Diplopie. Troubles phasiques HTIC : vomissements, Troubles de la conscience (CGS=12/15), Hémiparésie gauche, Parésie faciale gauche	TDM : volumineuse tumeur tentorielle gauche Sus et sous tentorielle Effet de masse sur le tronc cérébral Hydrocéphalie
10	2015	Epilepsie (malaises stéréotypés) Céphalées	IRM : méningiome temporal droit
11	2002	ND	ND
12	2001	Diplopie Hémorragies méningées	IRM hématome mésencéphalique postérieur gauche
13	2005	Troubles proprioceptifs des 2 membres inférieurs Syndrome pyramidal bilatéral	IRM : lésion intra-durale extra-médullaire T6-T7, pas de prise de contraste Taille : 21 x 11 x 14 mm
14	2014	Déviations à gauche à la marche Déficit du membre supérieur gauche Asymétrie faciale Syndrome frontal avec lenteur d'idéation	TDM et IRM : lésion frontale droite cortico sous corticale Intense prise de contraste
15	2000	Amputation du champ visuel Bradypsychie. Céphalées HTIC sévère	TDM et IRM : volumineuse lésion de part et d'autre de la tente du cervelet à droite Nombreux vaisseaux
16	2007	Syndrome pyramidal du membre inférieur droit	TDM : Méningiome de la faux Localisation para-médiane haute gauche Taille : 55 x 50 mm
17	2000	Tétraparésie	TDM : très volumineuse tumeur C3-C4

ND : Non disponible.

ANNEXE II : PHOTOS



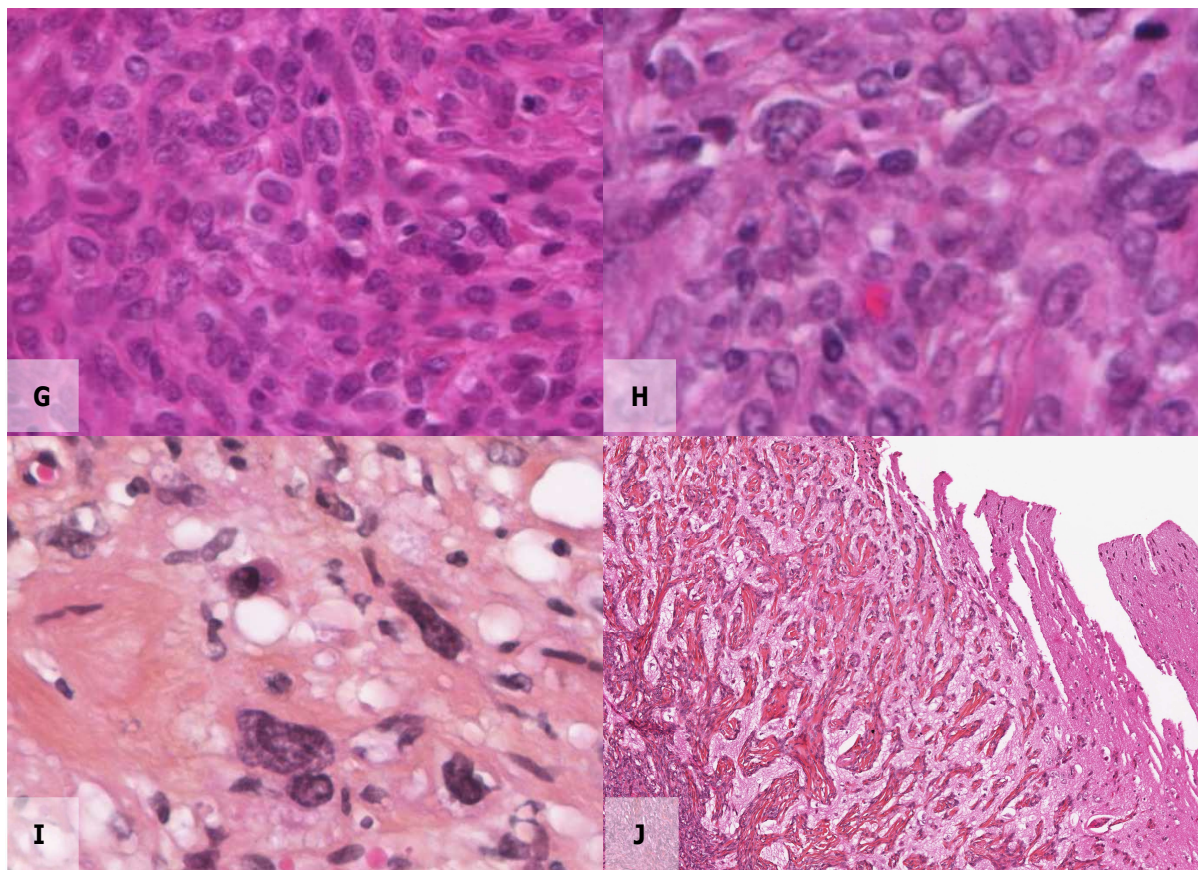


Figure n°1 : Critères histologiques. A : hypercellularité (HPS x 5). B : faible cellularité et collagène > 50% (HPS x 2,5). C : TFS cellulaire (HPS x 5). D : nécrose tumorale (HPS x 10). E : hémorragies (HPS x 10). F : vaisseaux de type hémangiopéricytaires (HPS x 5). G : absence d'atypie (HPS x 20). H : atypies modérées (HPS x 40). I : atypies marquées d'une récurrence après radiothérapie (HPS x 40). J : infiltration du parenchyme cérébral (HPS x 2,5).

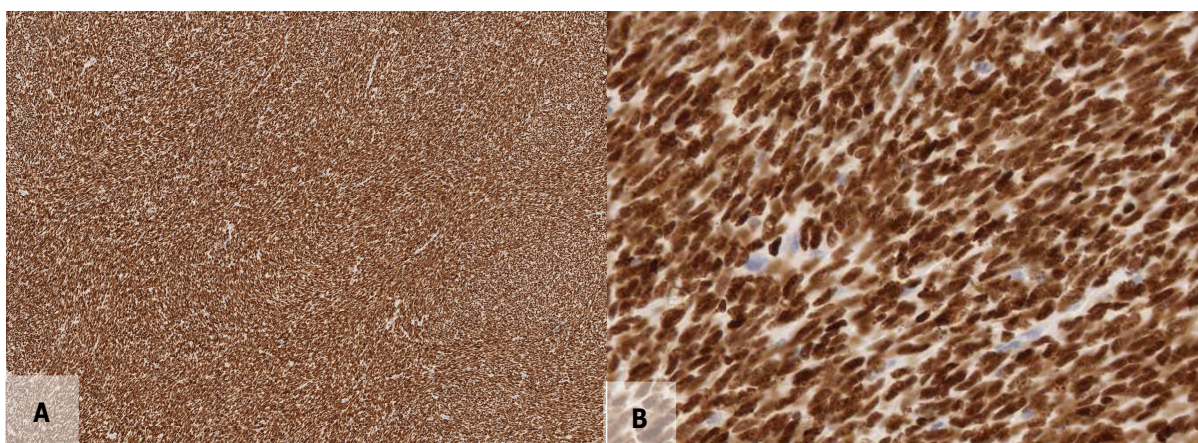


Figure n°2 : A et B : marquage nucléaire par l'anticorps anti-STAT6 (A : x 2,5 ; B : x 10).

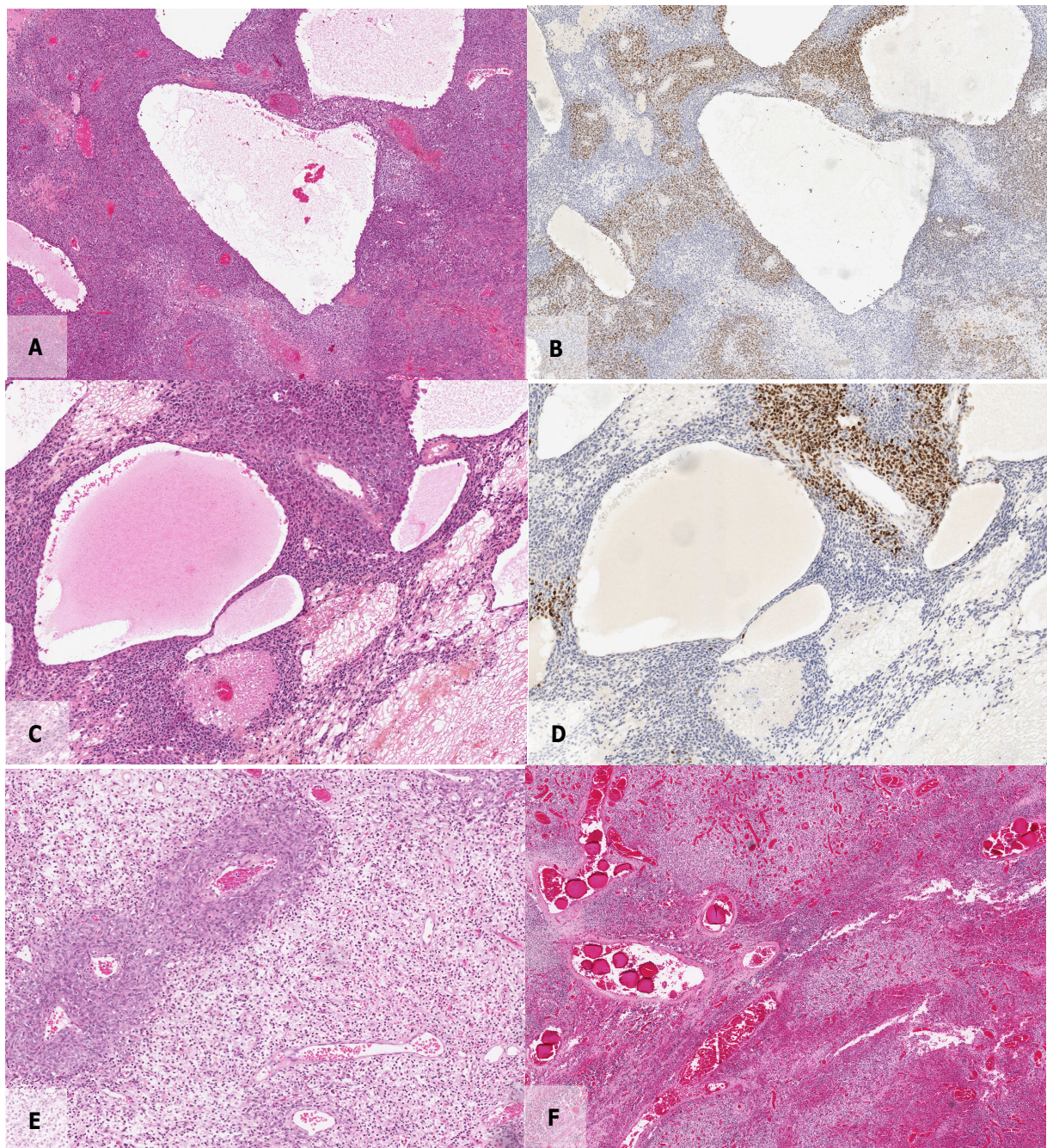


Figure n°3 : A à D : remaniements nécrotiques post-embolisation avec négativité zonale du marquage par l'anticorps anti-STAT6 (A : HPS x 2,5 ; B : STAT6 x 2,5 ; C : HPS x 2,5 ; D : STAT6 x 2,5). E : remaniements nécrotiques post-embolisation (HPS x 2,5). F : matériel d'embolisation intra-luminal et remaniements nécrotico-hémorragiques (HPS x 2,5).

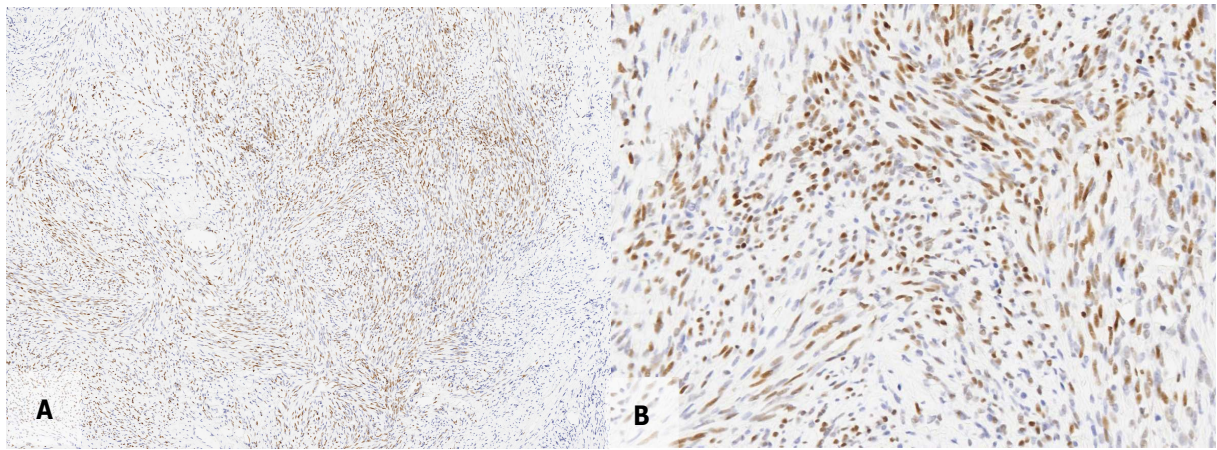


Figure n°4 : A et B : marquage nucléaire par l'anticorps anti-RP (A : x 2,5 ; B : x 10).

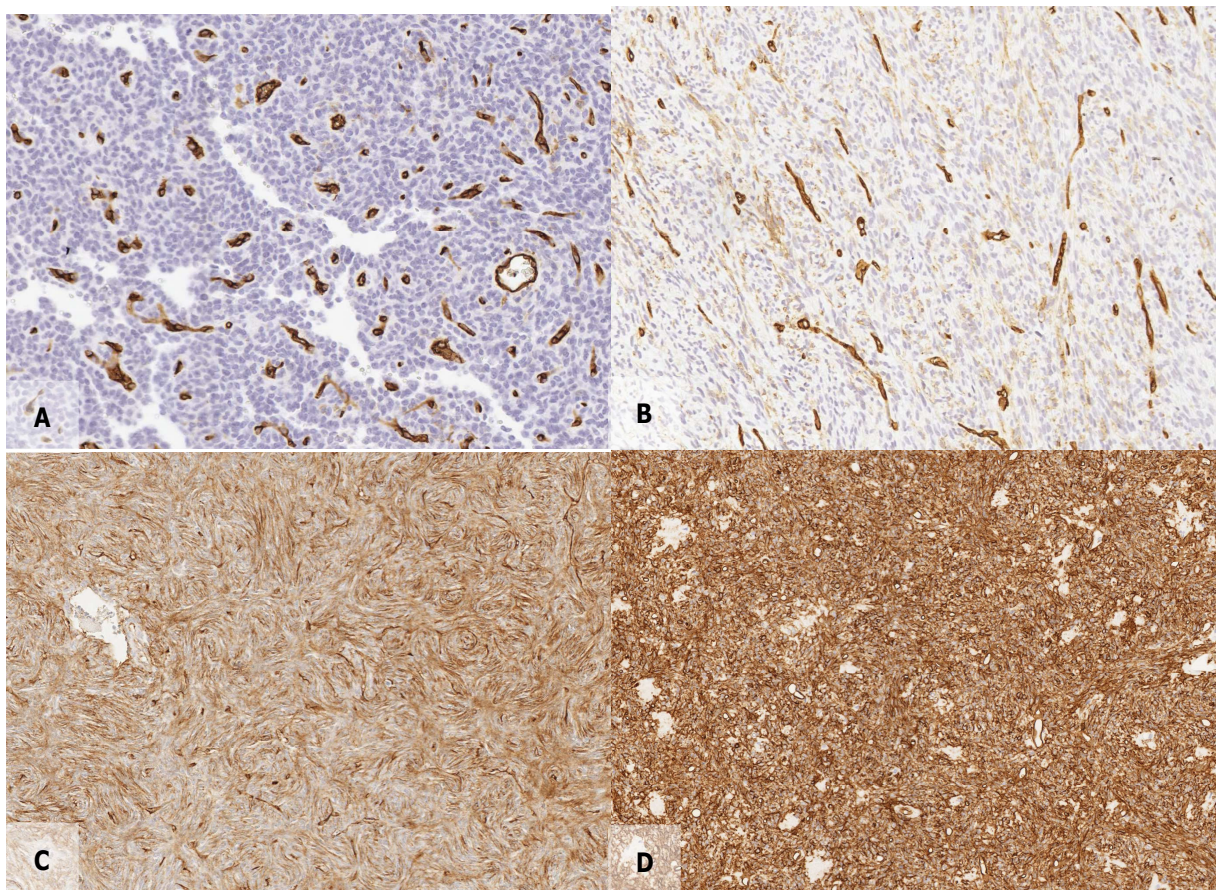


Figure n°5 : marquage par l'anticorps anti-CD34. A : 1+ (x 5) ; B 2+ (x 5) ; C : 3+ (x 2,5) ; D : 4+ (x 2,5).

ANNEXE III : RÉSULTATS IMMUNOHISTOCHIMIQUES COMPLETS.

2a¹ : Grade 2a avec nécrose.

Patient	Grades		STAT6	EMA	CD34	RP	Ki67	Autres anticorps
	OMS	Marseille						
1	HPC II	2b	3+	0	1+	2+	10%	Bcl2+, CD99+
2	HPC II	2a	3+	0	3+	0	1%	Vimentine+, Bcl2+, CD99+, CD57+/-, Desmine +/-
3	HPC II	2a ¹	3+	0	1+	2+	3%	PS100-
4	TFS	3	3+	0	1+	3+	2%	Bcl2+, CD99+
5	HPC III	3	3+	0	3+	0	15%	Bcl2+, CD99-, PS100-
6	HPC II	2a	3+	0	1+	0	4%	AML+/-
7	HPC III	2a ¹	3+	0	3+	0	8%	CD99+/-, Bcl2+/-, AML-
8	HPC II	2b	2+	0	3+	0	4%	Bcl2+, PS100-
9	TFS	1	3+	0	3+	0	1%	Bcl2 +, PS100-
10	HPC II	2a	3+	0	3+	0	4%	-
11	HPC	ND	3+	0	0+	0	8%	-
12	TFS	2a	0	2+	3+	0	3%	Vimentine+, CD99+, AML+/-, IDH1-, Olig2-, Synaptophysine-, Chromogranine A-, Neurofilament-, GFAP-, PS100-, CD68-, CD45-, KL1-, ALK-
13	TFS	1	3+	0	3+	1+	4%	Bcl2+, PS100-, AML-
14	TFS	1	3+	0	3+	0	2%	-
15	HPC III	2a	3+	0	3+	0	8%	-
16	HPC III	3	3+	1+	3+	0	8%	Bcl2+, PS100-
17	TFS	ND	3+	0	3+	1+	5%	PS100-, AML-, Desmine-

ANNEXE IV : RÉSULTATS HISTOLOGIQUES COMPLETS.

Patient	Grade		Hypercellularité	Collagène >50%	Mitoses**	Nécrose	Hémorragie	Vaisseaux HPC	Infiltration cérébrale	Atypies	
	OMS	Marseille								Modérées	Marquées
1 _i	HPCII	2b	Oui	Non	>5	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
2 _i	HPCII	2a	Oui	Oui	<5	Oui ²	Non	Oui	Non	Non	Non
2 _{r1}	HPCIII	2b	Oui	Non	>5	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non
2 _{r2}	HPCIII	2b	Oui	Non	>5	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
2 _{r3}	HPCIII	2b	Oui	Non	>5	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non
2 _{r4}	HPCIII	2b	Oui	Non	>5	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
3 _i	HPCII	2a	Oui	Oui	<5	Oui ²	Non	Oui	Non	Non	Non
4 _i	HPCII	3	Oui	Non	>5	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
4 _r	HPCII	2b	Oui	Non	>5	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
5 _i	HPCIII	3	Oui	Non	>5	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
6 _i	HPCII	2a	Oui	Non	<5	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
6 _r	HPCIII	2b	Oui	Non	>5	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non
7 _i	HPCIII	2a ¹	Oui	Non	5	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
8 _i	HPCII	2b	Oui	Non	>5	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
9 _i	TFS cellulaire	2a	Oui	Oui	<5	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non
10 _i	HPCII	2a	Oui	Non	<5	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
11 _r	HPCIII*	2b*	Oui	Non	>5	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
12 _i	TFS	2a	Oui	Non	<5	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
13 _i	TFS	1	Non	Oui	<5	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non
14 _i	TFS	1	Non	Oui	<5	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non
15 _i	HPCIII	2b	Oui	Oui	>5	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
15 _r	TFS	2a	Non	Oui	<5	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui ³
16 _i	HPCIII	3	Oui	Non	>5	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
17 _r	TFS*	1*	Non	Oui	<5	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non

¹ : Grade 2a avec nécrose ; ² : Embolisation pré-opératoire ; ³ : Atypies marquées post-radiques ; ND : Tumeur initiale non disponible ; NR : Non représenté ; X_i : tumeur primitive ; X_r : récidive du patient n°X ; X_{r1} : 1^{ère} récidive du patient n°X ; X_{r2} : 2^{ème} récidive du patient n°X ; X_{r3} : 3^{ème} récidive du patient n°X ; X_{r4} : 4^{ème} récidive du patient n°X ; * : grading effectué sur récidive ; ** : pour dix champs à fort grossissement (x400).

ANNEXE V : SUIVI CLINIQUE DES PRINCIPALES SÉRIES DE TFS/HPC PUBLIÉES APRÈS 2007.

Référence	Nombre et types de tumeurs	Suivi (durée en mois)	Survie sans récurrence (durée en mois)	Taux de rechute	Survie globale taux de décès
Schiariti et al. [34]	31 HPC	moyen = 123 médian = 108	moyen = 80 médian = 61	90%	Survie à 10 ans = 67% Taux de décès = 42%
Rutkowski et al. [37]	35 HPC	2 à 408	médian = 60	54%	Survie à 10 ans = 68% Taux de décès = 34%
Bouvier et al. [13]	29TFS/43HPC	moyen = 85	moyen = 54 pour les TFS	34% pour les TFS	Taux de décès = 14% pour les TFS
Kumar et al. [35]	15 HPC	médian = 44	médian = 68	33%	Survie à 5 ans = 70%
Stessin et al. [38]	76 HPC	moyen = 95	ND	ND	Taux de survie à 10 ans = 75%
Melone et al. [36]	36 HPC	médian = 118	médian = 72	ND	Survie à 10 ans = 72%
Noh et al. [24]	15 HPC	moyen = 53	moyen = 67 médian = 146	20%	Survie à 10 ans = 88% Taux de décès = 13%

ND : Non disponible.

**TUMEURS FIBREUSES SOLITAIRES ET HEMANGIOPERICYTOMES DES MENINGES :
IMMUNOPHENOTYPE ET HISTOPRONOSTIC DE 17 CAS.**

RÉSUMÉ

Introduction : La classification OMS des tumeurs du système nerveux central distingue les hémangiopéricytomes des tumeurs fibreuses solitaires des méninges. Celle des tissus mous les a réunis depuis la découverte en 2013 d'une oncogenèse commune par fusion des gènes NAB2-STAT6. Un grading histopronostique commun dit « de Marseille » a récemment été proposé, basé sur l'hypercellularité, les mitoses et la nécrose. Nous avons évalué l'immunophénotype et l'histopronostic d'une série rétrospective de ces tumeurs.

Matériel et méthodes : Quinze tumeurs primitives et 2 récidives ont été évaluées en immunohistochimie pour STAT6, CD34, EMA, les récepteurs à la progestérone et Ki67. La valeur pronostique des grades OMS et de Marseille a été testée pour 12 patients disposant d'un suivi.

Résultats : Les tumeurs primitives étaient 11 hémangiopéricytomes et 4 tumeurs fibreuses solitaires. STAT6 et CD34 étaient exprimés dans 16/17 tumeurs, EMA et les récepteurs à la progestérone dans 2 et 5 cas. L'index Ki67 était de 6,25% dans les hémangiopéricytomes contre 3% dans les tumeurs fibreuses. La moitié des tumeurs a récidivé, dans un délai moyen de 5 ans et jusqu'à 9 ans. Aucune différence significative quant au risque de récurrence n'était associée au grade OMS ou à celui de Marseille, dans ce faible effectif.

Conclusion : Le diagnostic de ces deux tumeurs est facilité par la quasi constante immunoexpression de STAT6, justifiant leur regroupement nosologique. Le fort taux de récurrence de ces tumeurs implique un suivi très prolongé car le risque individuel ne peut être déterminé précisément avec les grades actuels.

Mots-clés :

HEMANGIOPERICYTOME

TUMEUR FIBREUSE SOLITAIRE

MENINGES

GRADE HISTOPRONOSTIQUE

STAT6

MENINGEAL SOLITARY FIBROUS TUMORS AND HEMANGIOPERICYTOMAS : IMMUNOPHENOTYPE AND HISTOPRONOSTIC OF 17 CASES.

ABSTRACT

Introduction : A distinction is made between meningeal hemangiopericytomas and solitary fibrous tumors in the WHO classification of the central nervous system tumors. In that of soft tissues, they are no longer separate entities since the discovery in 2013 of a common oncogenesis by fusion of NAB2-STAT6 genes. A shared histopronostical grading, called « de Marseille », was recently proposed, based on hypercellularity, mitotic count and necrosis. We evaluated the immunophenotype and histopronostic in a retrospective cohort of these tumors.

Methods : Fifteen primary tumors and 2 recurrences were evaluated by immunohistochemistry for STAT6, CD34, EMA, progesterone receptors and Ki67. The pronostical value of the WHO and the « de Marseille » grading systems was tested on 12 patients with clinical follow-up.

Results : Primary tumors were 11 hemangiopericytomas and 4 solitary fibrous tumors. STAT6 and CD34 were expressed in 16/17 tumors, EMA and progesterone receptors in 2 and 5 cases. The Ki67 labelling index was 6.25% in hemangiopericytomas and 3% in solitary fibrous tumors. Half of the tumors recurred, in a mean time of 5 years and up to 9 years. No statistical difference in the risk of recurrence was associated with any grade, in this small cohort.

Conclusion : The diagnosis of these tumors is facilitated by the almost constant immunoexpression of STAT6, and this justifies their common classification. The high rate of recurrence implies a very long-term follow-up because the current grading systems do not accurately predict the individual risk.

Keywords :

HEMANGIOPERICYTOMA

SOLITARY FIBROUS TUMOR

MENINGES

HISTOPRONOSTICAL GRADE

STAT6