UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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-theses-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

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2010 N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Aurélie WEIBEL

le 17 décembre 2010

LES MENINGIOMES PEDIATRIQUES :

Etude multicentrique rétrospective sur 104 cas.

Examinateurs de la thèse :

Mr P. MONIN	Professeur		Président
Mr J.C. MARCHAL	Professeur		Juge
Mr P. CHASTAGNER	Professeur	Directeur de thèse	Juge
Mme. V. BERNIER-CHASTAGNER	Docteur		Juge

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2010 N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Aurélie WEIBEL

le 17 décembre 2010

LES MENINGIOMES PEDIATRIQUES :

Etude multicentrique rétrospective sur 104 cas.

Examinateurs de la thèse :

Mr P. MONIN	Professeur		Président
Mr J.C. MARCHAL	Professeur		Juge
Mr P. CHASTAGNER	Professeur	Directeur de thèse	Juge
Mme. V. BERNIER-CHASTAGNER	Docteur		Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**
- 1er Cycle :	**Professeur Bernard FOLIGUET**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ
Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

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

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

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

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

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

Docteur Damien MANDRY

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteur François SCHOONEMAN
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER
4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Docteur Patrick ROSSIGNOL

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

==========

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Guy PETIET - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - Professeur Michel STRICKER- Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ
Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Monin

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions infiniment de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury et de juger notre travail.

Vous nous avez toujours guidé dans nos choix professionnels, nous vous sommes reconnaissant de votre disponibilité. Votre soutien dans notre carrière professionnelle afin que nous puissions nous former à l'oncologie pédiatrique nous a été extrêmement précieux.

Par ce modeste travail, veuillez recevoir le signe de la grande estime et du profond respect que nous vous témoignons.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Marchal

Professeur de Neurochirurgie

Nous vous remercions infiniment de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce *jury et de juger notre travail.*

Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir aidé dans la réalisation de notre thèse, la collaboration interdisciplinaire est pour nous la base de notre travail.

Par ce modeste travail, veuillez recevoir un signe de la grande estime et du profond respect que nous vous témoignons.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Chastagner

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions infiniment de nous faire l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger notre travail.

Nous sommes fier d'être l'une de vos élèves et d'avoir pu profiter de vos enseignements depuis notre internat de pédiatrie. La richesse de vos connaissances et votre envie constante de nous les faires partager nous a permis d'avancer toujours plus dans notre travail. Vous nous avez appris à travailler avec rigueur, en nous reposant toujours des questions et nous avez guidé dans chaque étape de notre projet professionnel. Nous vous remercions de tout ce que vous nous avez apporté.

Nous sommes fier et heureux de pouvoir continuer à apprendre à vos côtés durant les prochaines années.

Que ce modeste travail soit pour vous l'expression de notre profonde admiration et de notre grande estime.

A notre Juge

Madame le Docteur Bernier

Docteur en Radiothérapie

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de siéger dans ce jury et de juger notre travail.

Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir aidé dans la réalisation de notre thèse. Nous vous remercions de votre accueil dans votre service et du temps que vous avez pris à nous faire découvrir la radiothérapie.

Par ce modeste travail, veuillez recevoir un signe de la grande estime et du profond respect que nous vous témoignons.

REMERCIEMENTS

A mon mari, ton soutien de chaque instant, ton aide dans notre vie commune et ta patience m'ont beaucoup touchée, sans toi rien n'aurait été possible,

A mon père, pour m'avoir transmis le goût d'apprendre, de comprendre et de découvrir toujours plus, comme tu l'as dis un jour « l'éternité, je l'ai déjà, elle est dans mes enfants… » Je transmettrai à ma propre descendance,

A ma mère, pour sa présence et son aide dans ma vie de tous les jours,

A ma soeur, pour son soutien précieux au quotidien,

A mon frère qui sait être présent à chaque grand moment de ma vie,

A mes beaux-parents qui ont su si bien nous accompagner, nous les remercions pour leur gentillesse et leur simplicité,

A mon oncle et ma tante maternelle pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble,

A toute ma famille…

A Marie et Ramsey, qui ont toujours été là,

A mes amis de collège et lycée, Aline, Sébastien, Cécile, Thibault, Béatrice, Rozenn, Domitille, Audrey avec qui nous avons partagé beaucoup de bons moments,

A mes amis de médecine, Jean-Sébastien, Olivier, Céline, Habiba, Jérôme, Sébastien,

A mes amis d'internat, Noémie et Aïssata merci de votre gentillesse et de votre sourire quotidien,

A toute l'équipe de réanimation pédiatrique de Brabois, un grand merci à Serge pour nous avoir aidé dans ce travail et fait découvrir d'autres aspects de la médecine, un grand merci à Florent pour son aide précieuse dans la réalisation de ce travail, et pour nous avoir fait découvrir la pédiatrie quant nous étions externe,

Aux équipes des services d'oncologie pédiatrique de Brabois et de l'IGR, pour leur gentillesse et leurs compétences au service des enfants,

A tous les centres d'oncologie pédiatrique et de neurochirurgie français qui nous ont ouvert leurs portes et aidés à mener cette étude rétrospective, cette collaboration a été extrêmement précieuse pour nous…

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 18

1ère PARTIE : PARTIE THEORIQUE…….....19

1. Etat des lieux : les méningiomes……19
1.1. Historique……..……..19
1.2. Incidence……..……19
1.3. Facteurs de risque 20
1.3.1. Facteurs de risque hormonaux……20
1.3.2. Association à une neurofibromatose de type 2 ……21
1.3.3. Irradiation cérébrale……..23
1.3.4. Traumatismes cérébraux……24
1.4. Classification histologique.....25
1.4.1. Grade I de l'OMS……25
1.4.2. Grade II de l'OMS……28
1.4.3. Grade III de l'OMS ……30
1.5. Méningioangiomatose.....32
1.6. Génétique……33
1.6.1. Initiation tumorale et inactivation du gène NF2……...33
1.6.2. Progression tumorale……...35
1.6.3. Réactivation de la télomérase……36
1.7. Métastases et marqueurs d'agressivité……..……37
1.8. Clinique……37
1.8.1. Localisations……..38
1.8.2. Symptômes……39
1.9. Imagerie……42
1.9.1. Scanner cérébral……...42
1.9.2. Imagerie par résonance magnétique……42
1.9.3. Angiographie cérébrale……...43
1.9.4 . TEP et autres méthodes d'imagerie……45

1.10. Moyens thérapeutiques……46
1.10.1. Chirurgie……46
1.10.2. Traitement artériel endovasculaire……48
1.10.3. Radiothérapie……49
a. Radiothérapie conventionnelle fractionnée……50
b. Radiothérapie conformationnelle……51
c. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques……52
d. Protonthérapie……54
e. Complications……56
1.10.4. Autres traitements systémiques……57
a. Interféron alpha……57
b. Hydroxyurée……57
c. Témozolomide……58
d. Irinotécan……59
e. Polychimiothérapie……59
1.10.5. Thérapeutiques ciblées……59
a. Analogues de la somatostatine……59
b. Thérapies hormonales……59
c. Antiangiogéniques……60

2nde PARTIE : ETUDE ET RESULTATS.....61

2. Description de l'étude.....61

3. Résultats……63
3.1. Analyse descriptive.....63
3.1.1. Epidémiologie 63
3.1.2. Clinique.....64
3.1.3. Localisations, imagerie……66
3.1.4. Histologie……69
3.1.5. Chirurgie……72
3.1.6. Radiothérapie……73
3.1.7. Chimiothérapie……76
3.1.8. Suivi et devenir……77
3.2. Analyse univariée des facteurs pronostiques……80
3.2.1. Survie globale et sans récidive……80

3.2.2. Survie sans récidive en fonction de l'âge……..…81
3.2.3. Survie sans récidive en fonction de la localisation……..……82
3.2.4. Survie sans récidive en fonction du grade OMS……..…83
3.2.5. Survie sans récidive en fonction de la chirurgie……...84
3.2.6. Survie sans récidive en fonction de l'association à une NF2……85

3ème PARTIE : DISCUSSION……86

4. Discussion……86

CONCLUSION…….....108

BIBLIOGRAPHIE.....110

ANNEXES……..…..121

INTRODUCTION

Le méningiome est une tumeur dérivée des cellules arachnoïdiennes. Chez l'adulte, il constitue la tumeur intracrânienne la plus fréquente. Avec le développement de l'utilisation des imageries, leur détection fortuite a fortement augmenté. Dans les séries d'autopsies, 2 à 3% de la population présente un méningiome asymptomatique [1]. A l'inverse, cette tumeur reste rare chez l'enfant. Cushing et Eisenhardt en décrivaient six parmi les 313 cas de méningiomes rapportés dans leur série de 1938 [2]. Ils représentent 1,5 à 2% de l'ensemble des méningiomes et selon les séries 0,4% à 4,6% des tumeurs cérébrales chez l'enfant et l'adolescent [3].

Les méningiomes de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte par leur plus grande agressivité, posant des problèmes de prise en charge aux cliniciens. Malgré une histologie de bas grade, ils peuvent présenter des récidives fréquentes et une évolutivité importante. La chirurgie est le premier traitement mis en œuvre. La radiothérapie et plus rarement la chimiothérapie peuvent être utilisées mais restent discutées.

Peu d'études sur les méningiomes ont été rapportées en pédiatrie. Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective, multicentrique sur 104 méningiomes primitifs pédiatriques évoluant entre 1974 et 2010. Les méningiomes secondaires à une radiothérapie ont été exclus de l'étude en raison de leur évolution et de leur prise en charge différentes des méningiomes primitifs. Pour chaque cas sélectionné, ont été analysés les facteurs de risque, la symptomatologie clinique, la localisation, l'histologie, les moyens d'imagerie utilisés pour en faire le diagnostic et les thérapeutiques employées dans les différents centres d'oncologie et de neurochirurgie pédiatriques français afin d'essayer de proposer des recommandations de prise en charge diagnostique et thérapeutique. Les résultats de cette série rétrospective seront ensuite comparés aux données de la littérature.

1ère PARTIE : PARTIE THEORIQUE

1. ETAT DES LIEUX : LES MENINGIOMES

1.1. Historique

Le méningiome a été suspecté dès la période précolombienne devant une hyperostose de crânes d'Incas découverts au Pérou [4]. En 1614, Felix Plater fut le premier à décrire un méningiome dans un rapport d'autopsie. Un chirurgien français, Antoine Louis, publia le premier cas de méningiome en 1754. En 1864, Bouchard classe les méningiomes comme des épithéliomes et en 1869 Golgi les décrit comme des endothéliomes. En 1922, Harvey Cushing fut le premier à utiliser le terme de méningiome. Les progrès effectués par la suite en anatomopathologie permettent de démontrer l'origine arachnoïdienne des méningiomes à partir des cellules situées à l'apex des villosités arachnoïdiennes impliquées dans la résorption du liquide céphalo-rachidien et exposées au flux veineux des sinus dure-mèriens [4].

1.2. Incidence

L'incidence des méningiomes augmente avec l'âge, ils représentent 20% des tumeurs cérébrales chez l'adulte et sont plus fréquents au cours des 6ème et 7ème décennies. Leur incidence est actuellement en augmentation dans la population générale, probablement en rapport avec une accessibilité accrue aux divers moyens d'imagerie en permettant le diagnostic. Dans certaines séries d'autopsies, leur incidence est même retrouvée à 1,4% des cas, due à la présence de nombreux méningiomes asymptomatiques (« incidentalomes ») [5].

Dans la population pédiatrique, leur incidence reste rare. Deux pour cent environ des méningiomes apparaissent pendant l'enfance, représentant selon les séries 0,4 à 4,6% des tumeurs cérébrales en pédiatrie [3] et de 3,7 à 4,3 % des tumeurs rachidiennes de l'enfant [6]. L'âge médian rapporté dans les séries pédiatriques est de 10,1 ans [7].

1.3. Facteurs de risque

1.3.1. Facteurs de risque hormonaux

La plupart des séries pédiatriques trouvent une prépondérance masculine [3]. Au contraire, il existe chez l'adulte une prépondérance féminine des méningiomes avec un sex-ratio de 3:2. La prépondérance féminine survient après la puberté, ce phénomène étant probablement lié à l'influence des hormones [5].

Il a été démontré qu'un tiers des méningiomes exprimaient des récepteurs à la progestérone sur leurs membranes cellulaires [5]. Dans une étude finlandaise menée sur 500 méningiomes, 88% exprimaient des récepteurs à la progestérone, 40% des récepteurs aux œstrogènes et 39% des récepteurs aux androgènes [8].

L'aggravation réversible des symptômes pendant les périodes d'excès de progestérone comme la grossesse, supporte l'hypothèse d'une dépendance hormonale du méningiome [5]. Le rôle des hormones sexuelles sur la croissance des méningiomes reste cependant non élucidé.

Une étude menée sur une cohorte de 1,3 millions de femmes entre 1996 et 2001 (The Million Women Study) n'a pas trouvé d'association entre la prise d'une contraception orale et le risque de développer un méningiome [9]. Par contre, une large étude cas/témoin a montré une augmentation du risque de méningiomes chez les femmes ménopausées utilisant une hormonothérapie substitutive [10]. Cette même étude a montré également une augmentation de ce risque lors de l'utilisation d'une contraception orale au long cours (OR 2,7 pour une utilisation d'au moins 10 ans). Une troisième étude rétrospective sur 350 000 femmes menée à la Mayo Clinic entre 1993 et 2003 a confirmé l'augmentation du risque lors de l'utilisation d'une hormonothérapie substitutive (OR 2,2) [11].

A ce jour, il n'y a pas, d'après les diverses études menées, d'évidence statistique quant à l'augmentation du risque de méningiomes sous contraception orale. A l'inverse, beaucoup d'études montrent une augmentation du risque chez les femmes ménopausées sous hormonothérapie substitutive. Des études supplémentaires s'avèrent nécessaires afin de confirmer ce risque, en détaillant spécifiquement le type d'hormones utilisées (œstrogène ou progestérone), la durée et l'âge de l'utilisation de l'hormonothérapie [12]

L'association méningiome et cancer du sein a été fréquemment rapportée dans la littérature avec 80 cas décrits, faisant soulever l'hypothèse d'un déséquilibre hormonal commun aux deux types d'affections [5]. Cependant, des études récentes ont montré la grande fréquence des sites de liaison à la progestérone et la rareté des récepteurs aux œstrogènes dans les méningiomes à l'inverse des cancers du sein. Custer *et al.* ont mené une analyse de toutes les études parues dans la littérature : le risque relatif observé variait de 1,5 à 2 avec une majorité d'études statistiquement significatives [13]. Cependant, les résultats de ces études ne suggèrent évidemment pas directement un lien de causalité entre méningiomes et cancer du sein mais soulignent le fait que ces populations partagent les mêmes facteurs de risques comme l'âge, le sexe féminin, et l'influence hormonale [12].

Les résultats d'études récentes ont montré que le niveau élevé d'expression des récepteurs à la progestérone est corrélé avec un grade tumoral et un taux de récidive plus bas [14]. L'index de prolifération cellulaire dans les méningiomes ayant des récepteurs à la progestérone positifs semble être plus bas que dans ceux n'exprimant pas les récepteurs. Un manque de récepteurs à la progestérone ou la présence de récepteurs aux œstrogènes est corrélé à une accumulation d'anomalies du caryotype quantitatives et qualitatives, surtout sur les chromosomes 14 et 22 et à une évolution clinique défavorable (agressivité, récidive, malignité) [14].

1.3.2. Association à une neurofibromatose de type 2

Il existe une association claire entre méningiomes pédiatriques et neurofibromatose de type 2 (NF2). La NF2 est une maladie génétique, à transmission autosomique

dominante liée à l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur NF2 localisé sur le chromosome 22q12. Dans un quart des cas, il s'agit d'une mutation *de novo* sans histoire familiale de neurofibromatose [15].

Sa caractéristique principale est la présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux, anciennement désignés sous le nom de neurinomes de l'acoustique [16]. C'est une maladie rare, dont l'incidence est de 1/25 000 naissances. Elle est le plus souvent diagnostiquée chez des adultes jeunes, mais peut se révéler à tous les âges de la vie.

Les manifestations de la NF2 ne se limitent pas aux schwannomes vestibulaires. D'autres tumeurs comme les méningiomes et les épendymomes sont également rencontrées. Ces tumeurs sont localisées aussi bien en intracrânien qu'au niveau rachidien et des manifestations cutanées et ophtalmologiques sont fréquentes. Les schwannomes sont également fréquents au niveau des nerfs périphériques et leur distribution est ubiquitaire.

Les lésions spinales sont fréquentes dans la NF2 concernant 90% des patients et incluent des schwannomes, des méningiomes et des épendymomes [15]. Les atteintes non tumorales sont principalement cutanées, ophtalmiques mais aussi constituées de polyneuropathies [15].

L'expression phénotypique de la maladie est variable, et les principaux facteurs pronostiques sont en premier lieu l'âge auquel apparaissent les premiers symptômes, le nombre de tumeurs et le type de mutation en cause [16].

Des méningiomes sont présents pour la moitié des patients porteurs de NF2 et souvent multiples [15]. Les sous types histologiques les plus fréquents sont les fibroblastiques et les transitionnels, plus rarement les méningothéliaux [16]. D'un point de vue clinique, une grande partie de ces méningiomes est asymptomatique. Ces tumeurs peuvent se manifester en proportion égale par un tableau d'hypertension intracrânienne en cas de volume important, par un signe de localisation liée à une compression du parenchyme cérébral et par des crises d'épilepsie partielles ou généralisées, en cas d'infiltration piale. Leur aspect IRM est caractéristique. Parfois, les méningiomes ne forment pas une masse bourgeonnante

mais un aspect sessile doublant la dure mère. On parle alors de méningiomes « en plaque » ; un épaississement osseux est très fréquemment associé. Des tumeurs mixtes, c'est-à-dire constituées à la fois de contingents de méningiomes et de schwannomes ont été décrites en particulier dans l'angle pontocérébelleux, et désignées sous le terme de tumeurs de collision [16].

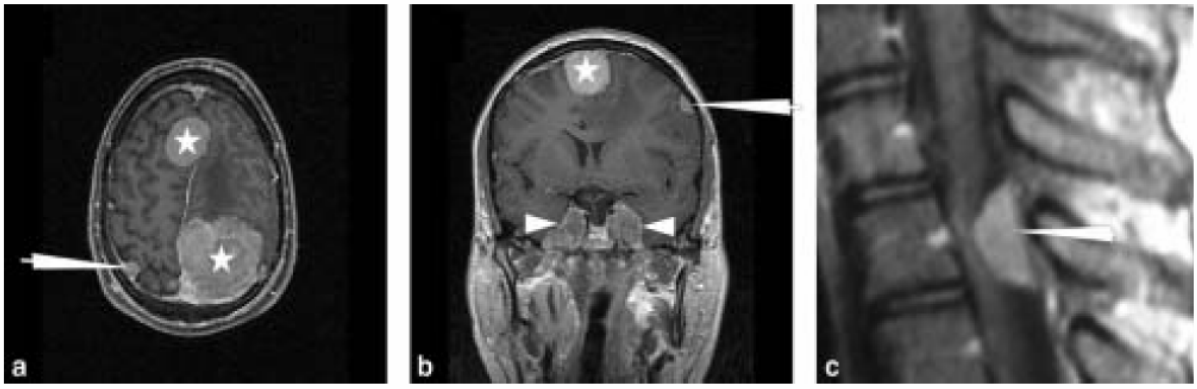


Figure 1 : Aspect IRM des méningiomes dans la NF2. Séquences pondérées T1 avec gadolinium, (a) axial et (b) coronal : méningiomes multiples, parasagittaux (étoiles), de la convexité (flèches) et des sinus caverneux (têtes de flèche). (c) : méningiome rachidien responsable d'une compression médullaire [16].

Dans une étude récente, une délétion du gène NF2 a été observée dans 72% des cas sporadiques, entrainant une diminution ou une absence d'expression de la protéine Merlin à préciser [17].

D'autres syndromes héréditaires comme le syndrome de Gorlin ou le syndrome de Cowden exposent à une fréquence accrue de méningiomes [5].

1.3.3. Irradiation cérébrale

L'irradiation cérébrale préalable constitue un autre facteur de risque rare (moins de 1% de l'ensemble des méningiomes), mais bien établi. Le méningiome est la tumeur cérébrale la plus fréquente après irradiation cérébrale. Des études récentes suggèrent un risque multiplié par 10 pour les enfants exposés [18]. L'irradiation entraine des méningiomes présents à de plus jeunes âges, plus souvent multifocaux et de plus haut grade d'agressivité [18].

Les doses d'irradiation varient de 22 à 87 Gy et la majorité des patients ont été irradiés pendant l'enfance. De faibles doses d'irradiation (8 Gy) utilisées pour traiter des teignes du cuir chevelu ou de la radiothérapie à plus fortes doses utilisée en traitement de gliome, de leucémie, de lymphome ou de métastases cérébrales ont été responsables du développement de méningiomes [4]. Dans les deux cas, le délai entre l'irradiation et la survenue du méningiome était long (10 ans ou plus) [4].

La moitié des méningiomes induits par des hautes doses de radiothérapie cérébrale sont des formes atypiques avec un index de prolifération élevé [5].

Dans une étude récente, le risque cumulé de méningiome dans une cohorte de 445 enfants de moins de 16 ans en Slovénie après irradiation cérébrale à forte dose était de 0,53 ; 1,2 et 8,18% à 10, 20 et 25 ans [19]. Caroli *et al.* ont publié une série de 19 enfants atteints de méningiomes post-irradiation pour médulloblastome, épendymome et gliome du nerf optique. La moyenne d'âge lors de l'irradiation était de 1,4 ans et le délai d'apparition des méningiomes de 9 ans [20]. Plus la dose d'irradiation a été élevée, plus l'âge de l'enfant est jeune au moment de l'irradiation et plus les méningiomes apparaissent de manière précoce après l'irradiation. Dans une étude menée sur une cohorte de 49 patients âgés de 1 à 8 ans atteints d'une leucémie aigue lymphoblastique et traités par irradiation cérébrale, Banerjee *et al* ont trouvé un taux de 22% de méningiomes [21]. Aucune autre tumeur cérébrale n'a été observée. Les méningiomes se sont développés après une longue période de latence (20 ans après traitement environ). L'âge au moment de l'irradiation, le sexe ou la dose cumulative de chimiothérapie reçue n'intervenaient pas dans le risque de développer un méningiome.

1.3.4. Traumatismes cérébraux

La question du rôle joué par les traumatismes crâniens dans l'apparition de méningiomes n'a pas encore été résolue. Un des mécanismes potentiels serait l'altération locale de la barrière hémato-méningée avec afflux massif de cytokines, histamines et bradykinines dans l'espace extravasculaire [5].

Dans une étude récente menée au Danemark sur une cohorte de 228 055 patients hospitalisés pour traumatisme cérébral entre 1977 et 1992 avec un suivi de 8 ans, le ratio standardisé d'incidence des méningiomes était de 1,2 [22]. Mais cette association entre méningiome et traumatisme cérébral pourrait être liée à un biais de détection, beaucoup de méningiomes asymptomatiques n'auraient, en effet, sans doute pas été révélés sans la réalisation d'une imagerie cérébrale au décours du traumatisme crânien [12].

1.4. Classification histologique

La classification de l'OMS a été largement employée dans la pratique clinique courante depuis sa première version publiée en 1979 [23]. Elle permet de classer les méningiomes en trois grades, chaque grade étant corrélé à un potentiel de croissance, de dissémination métastatique et de récurrence ainsi qu'à un pronostic différent. La dernière édition de 2007 (4ème édition) n'implique pas de changement pour le classement des méningiomes par rapport à celle de 2000 [24].

Les méningiomes sont le plus souvent bénins chez l'adulte, correspondant à un grade I de la classification OMS, atypiques dans 5 à 7% des cas et très rarement malins (0,17/100 000/an) [5]. A l'inverse, les méningiomes malins ou atypiques semblent se développer plus fréquemment chez les patients plus jeunes [25]. Il faut cependant noter que certaines études récentes trouvent une fréquence de méningiomes plus agressifs identique dans les populations adultes et pédiatriques [26]. Les sous-types les plus fréquemment rencontrés dans les différentes séries pédiatriques sont les méningiomes méningothéliaux et fibroblastiques [3].

1.4.1. Grade I de l'OMS [23]

Ces tumeurs évoluent comme des tumeurs bénignes. Elles possèdent un index mitotique bas. Tous les types histologiques peuvent y être trouvés sauf les méningiomes chordoïdes, à cellules claires, papillaires et rhabdoïdes qui sont constamment associés à des formes cliniques plus agressives. Les types

histologiques les plus fréquemment décrits sont les méningiomes méningothéliaux, fibroblastiques et transitionnels.

- *Méningiome méningothélial*

Il correspond à des cellules méningothéliales formant des lobules entourés de septum de collagène. A l'intérieur d'un lobule, les membranes cellulaires ne sont pas bien définies, donnant l'impression d'une organisation synticiale. Les noyaux cellulaires sont ronds et possèdent de multiples inclusions réalisées par des invaginations du cytoplasme.

- *Méningiome fibroblastique*

Il est formé de cellules fusiformes ressemblant à des fibroblastes formant des faisceaux englobés dans un stroma riche en collagène et en réticuline.

- *Méningiome transitionnel*

Il associe les caractéristiques des méningiomes fibroblastiques et méningothéliaux et présente fréquemment des enroulements cellulaires.

- *Autres types histologiques de grade I*

Ils sont représentés par les méningiomes psammomateux (riches en corps psammeux), les méningiomes angiomateux (riches en vaisseaux), les méningiomes microkystiques, les méningiomes sécrétants (type méningothélial ou transitionnel avec différenciation pseudo-épithéliale contenant du matériel sécrétoire) et les méningiomes riches en lymphoplasmocytes. Les différents types de méningiomes peuvent être associés à des transformations métaplasiques.

Les méningiomes de grade I de l'OMS peuvent envahir la dure-mère, les sinus dure-mériens, le crâne et même les espaces extra crâniens comme l'orbite, les tissus mous et la peau. Même si cet envahissement va en rendre l'exérèse plus difficile, il est important de souligner que la classification OMS ne considère pas ces tumeurs comme atypiques ou malignes. Bien que reconnu comme facteur de risque de récidive, l'envahissement du parenchyme cérébral ne classe pas non plus les méningiomes dans la catégorie atypique ou maligne.

Méningiomes de grade I OMS

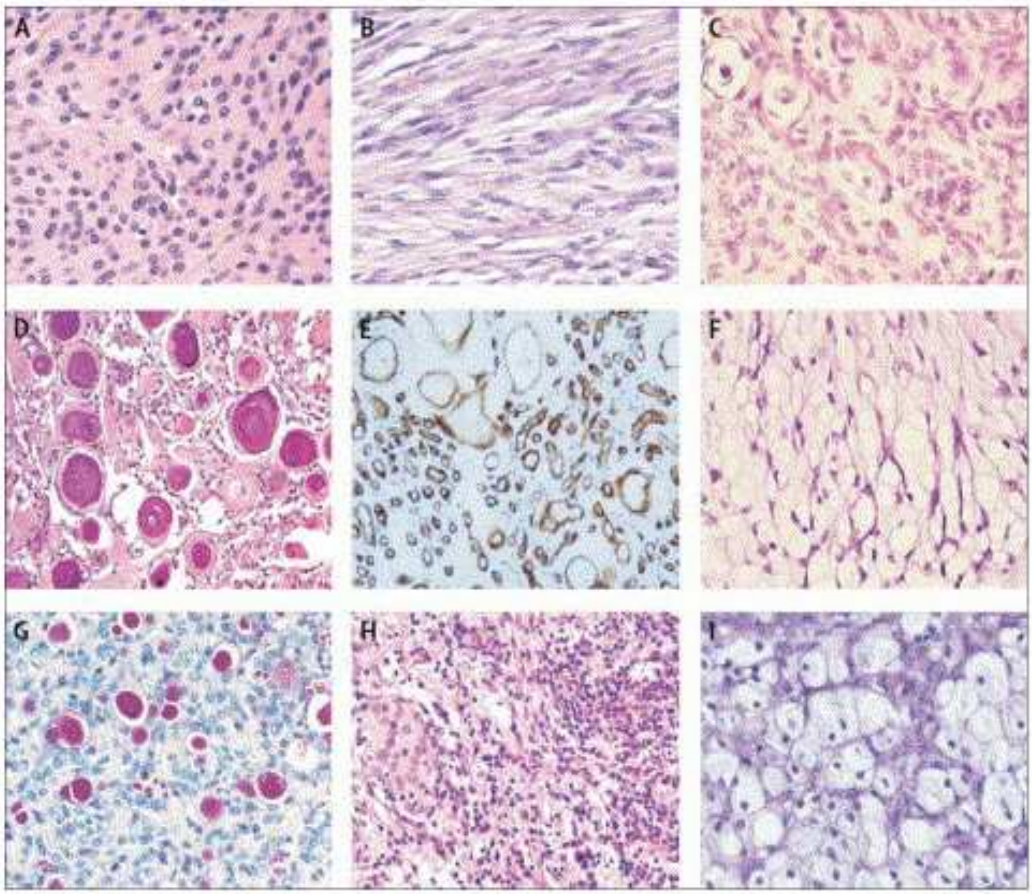


Figure 2 : Méningiomes de grade I de l'OMS [23].

A : méningothélial ; B : fibroblastique ; C : transitionnel ; D : psammomateux ; E : angiomateux ; F : microkystique ; G : sécrétant ; H : riche en lymphoplasmocyte ; I : métaplasique.

1.4.2. Grade II de l’OMS [23]

Ces méningiomes sont associés à un taux de récidive bien plus important même en cas de résection complète. Le critère histologique le plus fortement corrélé au risque de récurrence est l’index mitotique. Le grade II de l’OMS regroupe les méningiomes atypiques, de tous types histologiques, mais avec 4 ou plus mitoses pour 10 champs ou la présence de 3 des 5 critères suivants :

- cellularité augmentée,

- rapport nucléo-cytoplasmique augmenté,

- nucléoles proéminents,

- perte de l’organisation de l’architecture cellulaire,

- nécrose.

Les méningiomes à cellules claires et les chordoïdes sont aussi associés à un taux de rechute plus important même en l’absence des critères précédemment cités et sont donc compris dans le grade II de l’OMS.

- *Méningiomes à cellules claires*

Ils sont constitués de couches de cellules polygonales avec cytoplasme clair, riche en glycogène, PAS (periodic acid Schiff) positif et de dépôts denses péri vasculaires et interstitiels de collagène. Ils se rencontrent plus souvent au niveau médullaire et en fosse postérieure.

- *Méningiomes chordoïdes*

Ils sont formés de régions histologiquement similaires aux chordomes. Ces régions sont constituées de cordons de petites cellules épithélioïdes qui contiennent des cytoplasmes éosinophiles ou vacuolés au sein d’une matrice basophile riche en mucine. Ils sont typiquement supra-tentoriels.

Méningiomes de grade II OMS

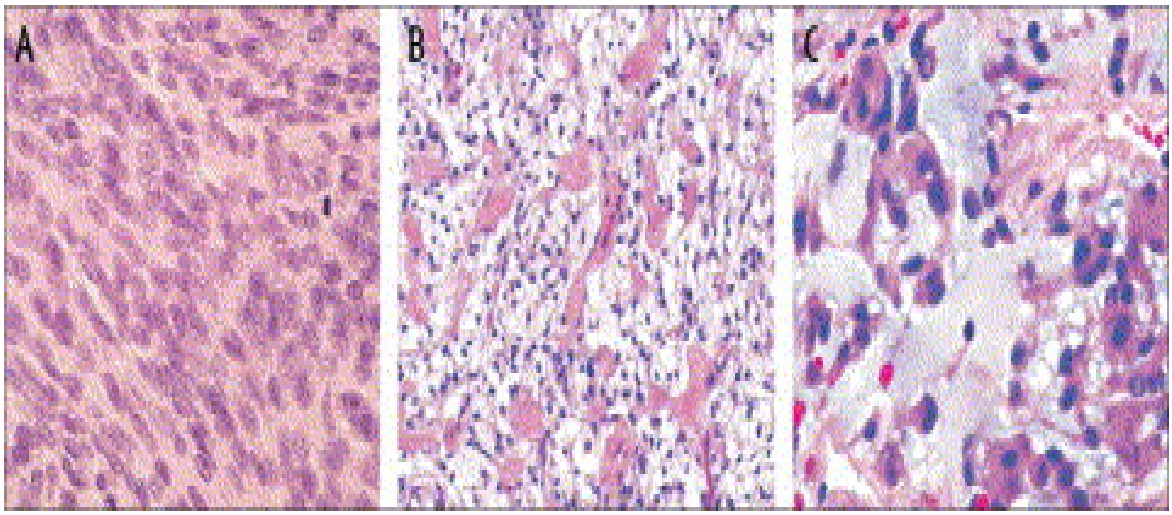


Figure 3 : Méningiomes de grade II de l'OMS [23].

A : atypique avec augmentation de l'index mitotique ; B : à cellules claires ; C : chordoïde.

1.4.3. Grade III de l’OMS [23]

Ils sont associés à un fort taux de récidives et à des dissémination métastatiques pulmonaires ou osseuses fréquentes. Histologiquement les méningiomes anaplasiques ont un index de prolifération mitotique égal à 20 ou plus mitoses pour 10 champs. Certains sont pseudo sarcomateux, pseudo carcinomateux ou pseudo mélaniques. Les méningiomes papillaires et rhabdoïdes ont un comportement agressif et sont compris dans le grade III de l’OMS.

- *Méningiomes papillaires*

Ils surviennent plus fréquemment chez l’enfant et envahissent dans 75% des cas le parenchyme cérébral ou les autres structures locales, récidivent dans 55% des cas et possèdent des métastases dans 20% des cas. Ils sont formés d’une croissance non cohésive, résultant en une disposition perivasculaire pseudopapillaire ou en rosette similaire à celle des épendymomes.

- *Méningiomes rhabdoïdes*

Ils contiennent des cellules rhabdoïdes avec cytoplasme éosinophile, noyau excentré et inclusions paranucléaires correspondants à des faisceaux enroulés de filaments intermédiaires.

Méningiomes de grade III OMS

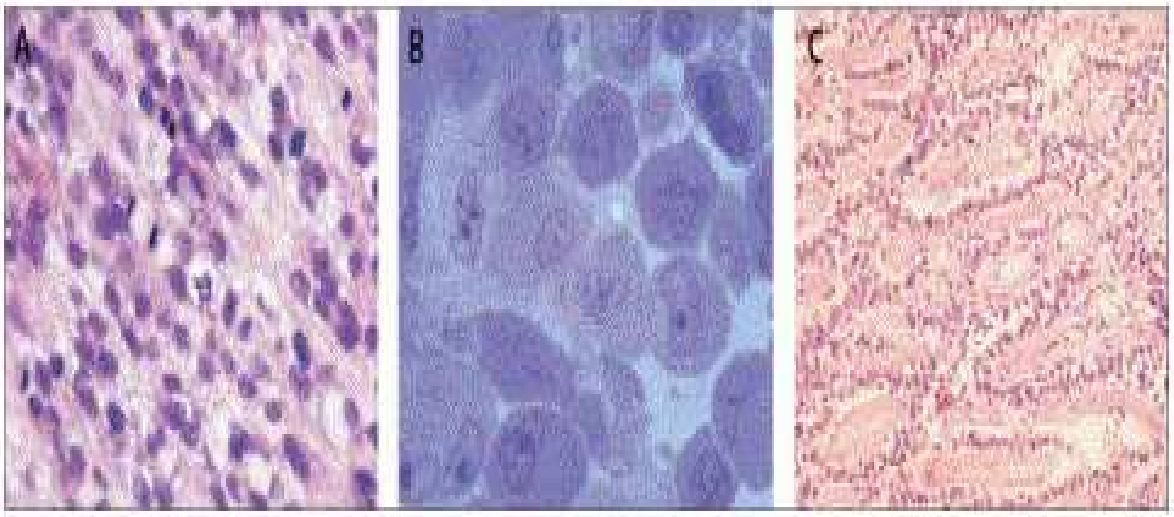


Figure 4 : Méningiomes grade III de l'OMS [23].

A : anaplasique ; B : rhabdoïde ; C : papillaire.

1.5. Méningioangiomatose

La méningioangiomatose est une lésion rare méningovasculaire hamartomateuse [27]. Elle a été décrite pour la première fois par Bassoe et Nuzum en 1915, découverte alors fortuitement sur l'autopsie d'un garçon de 15 ans atteint d'une NF2 [28]. Elle survient fréquemment chez des enfants présentant une longue histoire de crises d'épilepsie réfractaires aux traitements mais peut aussi être asymptomatique [29].

Microscopiquement, la méningioangiomatose est caractérisée par une prolifération vasculaire associée à une prolifération méningothéliale et/ou fibroblastique périvasculaire englobée dans des ilots de substance gliale et parfois lieu de calcifications focales [29].

L'imagerie n'est pas spécifique. Le scanner montre une masse ronde hypodense associée à des calcifications leptoméningées ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste ; l'IRM montre une image hypointense en T1 et hétérogène en T2 avec un contour hyperintense correspondant à de l'œdème. Après injection de gadolinium, on peut observer une absence complète de prise de contraste comme une prise de contraste très importante, rendant le diagnostic difficile [29].

La méningioangiomatose peut survenir de manière sporadique ou sur NF2 [27]. Rarement elle coexiste avec des malformations artério-veineuses, des méningiomes, des oligodendrogliomes, des hemangiopericytomes ou des érosions orbitaires [29].

Une résection complète ou partielle est réalisée pour réduire les crises d'épilepsie. Malgré ce traitement, les études ont montré une persistance des crises comitiales dans un nombre important de cas et plus de 70% des patients doivent conserver un traitement antiépileptique de nombreuses années après l'intervention [29].

Bien que la combinaison méningioangiomatose-méningiome soit la plus fréquente, seulement 17 cas de méningiomes associés à une méningioangiomatose ont été décrits à ce jour dans la littérature [29]. Ils sont corrélés à un âge d'apparition plus jeune et à une évolution généralement plus bénigne [29]. Parmi les 11 cas de la

littérature avec des données valables, un seul cas a récidivé nécessitant une seconde chirurgie [29].

1.6. Génétique

Durant les 15 dernières années, les mécanismes impliqués dans la progression tumorale des méningiomes ont été précisés. La découverte de la monosomie du chromosome 22 est une des premières anomalies caryotypiques décrites dans les tumeurs solides [30].

La perte d'un chromosome 22 survient dans 75% des méningiomes et constitue la seule anomalie chromosomique dans 50% des cas [4]. Cette perte serait à l'origine d'une perte d'un gène suppresseur de tumeur (le gène NF2) et constitue l'évènement le plus fréquent et le plus précoce dans la formation des méningiomes. D'autres évènements surviennent ensuite et sous-tendent la progression vers des stades II, III, notamment la délétion des chromosomes 1p, 14q, 10q et 9p, l'inactivation du gène p1/CDKN2A et la réactivation de l'activité télomèrase [31].

1.6.1. Initiation tumorale et inactivation du gène NF2

La délétion partielle ou complète du chromosome 22q est l'altération chromosomique la plus fréquente dans les méningiomes. Le gène impliqué sur cette région chromosomique délétée, est le gène de la neurofibromatose de type 2 (NF2). Cette maladie autosomique dominante touche un individu sur 40 000 et se caractérise par des schwannomes multiples et des méningiomes dans 50 p. 100 des cas [32].

Le gène NF2, localisé en 22q12.2, code pour une protéine appelée schwannomine ou merline, localisée à la face interne de la membrane cytoplasmique. Son mode d'action est complexe et encore imparfaitement élucidé, mais son rôle dans l'inhibition de contact illustre clairement sa fonction de suppresseur de tumeur.

Lorsque la densité cellulaire augmente, la schwannomine est activée et bloque la prolifération cellulaire. Cette activation est liée à l'interaction de la schwannomine avec la protéine transmembranaire CD44, elle-même récepteur de l'acide hyaluronique, un glycosaminoglycane essentiel de la matrice extracellulaire. En situation de haute densité cellulaire, l'acide hyaluronique, présent autour des cellules en croissance, va se fixer au CD44, entraînant la déphosphorylation de la schwannomine et la fixation de celle-ci à la queue cytoplasmique de CD44 ; il en résulte alors une cascade de signaux aboutissant à l'arrêt de la croissance cellulaire. À l'opposé, en situation de faible densité cellulaire, le CD44 interagissant avec d'autres protéines, l'ezrine et la moesine, ainsi qu'avec la schwannomine phosphorylée, forme un complexe permissif pour le signal mitotique [33-34].

Selon le modèle de Knudson [35], l'inactivation des deux allèles d'un gène suppresseur est nécessaire pour donner naissance à une tumeur. Ainsi, chez les patients atteints de NF2, un allèle muté du gène, transmis de façon héréditaire, est présent dans toutes les cellules de l'organisme et un seul événement supplémentaire inactivant l'autre allèle suffira alors pour développer un méningiome.

En revanche, dans les méningiomes sporadiques, deux événements somatiques successifs dans une cellule arachnoïdienne sont nécessaires pour donner naissance à la tumeur. Ces deux événements sont, dans la quasi-totalité des cas, la perte d'un chromosome 22 ou d'une grande partie du bras long, présente dans plus de la moitié des cas, associée à la mutation inactivatrice du gène NF2 sur le chromosome restant, retrouvée dans près de 30 % des méningiomes [31]. Le plus souvent, il s'agit de mutations non-sens, de microdélétions ou d'insertions, résultant en une protéine tronquée et non fonctionnelle, les mutations faux-sens étant plus rares.

Cependant, les mutations du gène NF2 sont exceptionnelles dans les méningiomes qui ne présentent pas de délétion du chromosome 22, suggérant qu'une fraction importante de méningiomes n'implique pas l'inactivation du gène NF2.

La délétion du chromosome 22 et la mutation du gène NF2 apparaissent très significativement plus fréquentes dans les grades II et III. De fait, la perte d'un chromosome 22 avait déjà été corrélée à un score histopronostique plus élevé [36]. Ces données suggèrent, dès le grade I, deux populations de méningiomes, l'une

impliquant l'inactivation du gène NF2, l'autre non, la progression tumorale intéressant essentiellement la première population [31].

Sur le chromosome 22, d'autres gènes candidats ont été proposés, leur rôle apparaît marginal, voire hypothétique [31].

Il reste toutefois que 40% environ des méningiomes sporadiques, essentiellement méningothéliaux, n'impliquent pas d'altération génétique du gène NF2 [31].

1.6.2. Progression tumorale

Les études en cytogénétique avaient déjà établi une corrélation entre la présence de caryotypes complexes (hypodiploïdie ou plus rarement hyperdiploïdie, chromosomes annulaires, dicentriques, double-minutes, perte de bras entiers de chromosomes) et le caractère agressif et récidivant des méningiomes [37].

Ces résultats ont été confirmés ultérieurement par les études moléculaires [38]. Par la technique d'hybridation génomique comparative (CGH), Weber *et al.* ont quantifié notamment le nombre moyen d'aberrations génomiques détectées : 3 dans les méningiomes de grade I, 9 dans les grades II, et 13 dans les grades III [39]. La plupart de ces altérations génétiques sont des délétions chromosomiques récurrentes et relèvent donc de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur.

Plus rarement, des gains de matériel chromosomique sont rapportés, et sont suggestifs d'amplifications d'oncogènes. Les délétions les plus fréquentes, après la perte du 22, intéressent le 1p, 14q, 10q et 9p. Leur fréquence est plus marquée dans les grades histologiques II et III, ce qui suggère leur implication dans la progression tumorale des méningiomes [31].

Contrairement aux gliomes, les mutations de p53 semblent exceptionnelles dans les méningiomes. La présence de la protéine p53 en immunohistochimie semble en revanche plus étroitement corrélée avec le grade histologique du méningiome, l'index de prolifération et le risque de récidive [31].

Globalement l'amplification d'oncogènes, c'est-à-dire l'augmentation du nombre de copies du gène, semble un phénomène marginal dans la progression tumorale des méningiomes. Des gains de matériel génétique ont été rapportés par la technique de CGH en 12q et 17q22-23 [31].

D'autres gains chromosomiques également rapportés, mais encore peu étudiés, sur les chromosomes 1q, 9q, 12q, 15q, 17q et 20q, soulignent l'importance du gain en 1q retrouvé en CGH et en FISH, fréquemment rapporté par ailleurs dans les cancers du sein. Cette trisomie 1q correspondrait au gain d'un chromosome 1 entier, associée à une perte du 1p. Plus fréquente chez les sujets jeunes et dans les grades III, elle constituerait un marqueur de progression tumorale des méningiomes [31].

1.6.3. Réactivation de la télomérase

À côté des gains et des pertes de régions chromosomiques spécifiques, certaines cellules tumorales sont caractérisées par la réactivation d'une activité télomérase. Celle-ci leur permet de reconstituer l'extrémité télomérique des chromosomes, qui sans cela se raccourcissent de 50 à 100 paires de bases à chaque division. Cette érosion des télomères détermine en quelque sorte l'espérance de vie de la cellule. En effet, après un certain nombre de divisions, les télomères atteignent une taille critique et la cellule entre en sénescence et meurt. La télomérase, complexe enzymatique qui reconstitue le court fragment manquant après chaque division, permet le maintien de la longueur des télomères, et contribue ainsi à rendre la cellule tumorale immortelle [31].

Comme pour beaucoup d'autres tumeurs, cette activité apparaît, dans le cas des méningiomes, corrélée avec le grade histologique et l'agressivité tumorale. On trouve une activité télomérase dans 8% des grades I, 68% des grades II et 90% des grades III. Elle est peu fréquente dans les méningiomes bénins mais pourrait, lorsqu'elle est présente, être prédictive d'un pronostic défavorable et constituer donc un marqueur pronostique utile [31].

1.7. Métastases et marqueurs d'agressivité

Le Ki-67 est un antigène nucléaire exprimé durant les phases actives du cycle cellulaire (G1, S, G2 et phase M) mais est absent pendant la phase Go de repos. L'anticorps monoclonal MIB-1 peut détecter le Ki-67 dans les coupes fixées en paraffine. Il est utilisé comme marqueur de prolifération cellulaire [40]. Des taux plus élevés tendent à être corrélés à un grade tumoral et à une extension plus grande avec un risque de récurrence accru, mais l'association parait moins forte dans les séries pédiatriques [41].

D'autres marqueurs ont été utilisés afin d'évaluer le potentiel d'agressivité des méningiomes. Nagashima *et al*. ont étudié l'expression de c-myc sur une série de 20 méningiomes adultes [42]. Dix tumeurs bénignes n'exprimaient pas cette protéine tandis que toutes les tumeurs anaplasiques ou atypiques l'exprimaient. De plus, ces auteurs ont montré une corrélation entre le nombre de cellules c-myc positives et le taux de l'index de prolifération Ki-67.

Les métastases sont rares, même pour les méningiomes anaplasiques. Les poumons constituent le site le plus fréquent de dissémination tumorale, mais des métastases ont également été observées dans le foie, les os, la peau et les tissus sous-cutanés. Les méningiomes bénins peuvent également être métastatiques notamment sur l'axe craniospinal [43].

1.8. Clinique

L'interprétation de la symptomatologie clinique des méningiomes en fonction de leurs localisations fut une des préoccupations les plus importantes des cliniciens. Cependant, avec l'avènement des techniques modernes d'imagerie facilitant le diagnostic précoce des méningiomes, l'ensemble du tableau clinique associé aux différentes localisations est actuellement rarement présent.

1.8.1. Localisations

Les méningiomes peuvent se développer depuis la dure-mère dans tous les sites. Ils sont souvent uniques mais peuvent aussi se développer sur plusieurs sites de la méninge avec ou sans continuité entre eux, formant ainsi une véritable méningiomatose.

La topographie de la base d'implantation des méningiomes est à l'origine de diverses classifications anatomo-cliniques dont la première a été établie par Cushing [2].

On distingue :

- les méningiomes de la convexité hémisphérique

- les méningiomes de la base du crâne

- les méningiomes parasagittaux (la base d'implantation est en rapport avec le sinus longitudinal supérieur)

- les méningiomes de la faux du cerveau, à développement uni ou bilatéral

- les méningiomes de la tente du cervelet

- les méningiomes de la fosse cérébrale postérieure.

Chacune de ces variétés est précisée par la structure anatomique la plus proche (gouttière olfactive, sinus caverneux, petite aile du sphénoïde, angle ponto-cérébelleux...). Cette topographie conditionne la sémiologie neurologique et explique que le diagnostic sera d'autant plus précoce (donc la tumeur de petite taille) que la base d'implantation est au contact d'une structure neurologique à expression clinique riche. Il existe des méningiomes intraventriculaires développés à partir des cellules arachnoïdiennes des plexus choroïdes et des méningiomes intra-orbitaires développés à partir de la gaine du nerf optique [44]. Très rarement, les méningiomes peuvent aussi se développer aux dépends de l’axe crânio-spinal, au niveau de l’oreille et de l’os temporal, de la mandibule, du pied, du médiastin et des poumons [45].

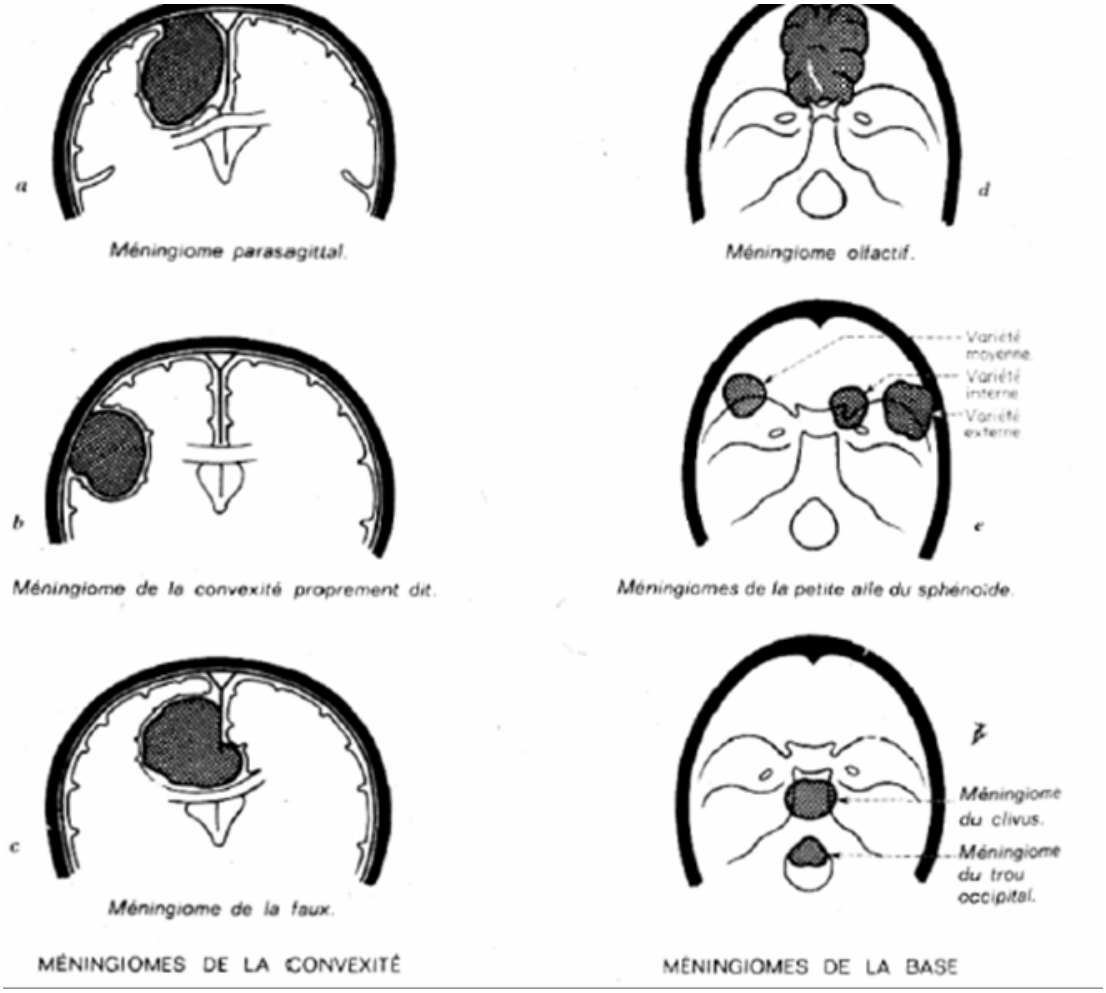


Figure 5 : Localisations des méningiomes intracrâniens [45].

Chez l'enfant, les méningiomes atteignent des volumes proportionnellement plus importants que chez l'adulte et se présentent fréquemment dans des localisations atypiques, notamment dans les ventricules latéraux, la fosse postérieure et le parenchyme cérébral sans attachement dural [7]. Ainsi, les méningiomes infratentoriels représentent moins de 10% des cas chez l'adulte contre 14,4% chez l'enfant et les méningiomes intraventriculaires 5 % des localisations adultes contre 9,4 % des cas chez l'enfant [7].

1.8.2. Symptômes

Les méningiomes sont à l'origine de symptômes neurologiques plus par compression que par envahissement du parenchyme cérébral. Il n'existe pas de "présentation

clinique" univoque, toute la sémiologie neurologique intracrânienne peut être décrite à propos des méningiomes, celle-ci dépend de la taille de la tumeur et de son siège.

Le symptôme le plus fréquemment rapporté au diagnostic chez l'enfant est la présence de céphalées probablement en relation avec la présence d'une hypertension intracrânienne, car la lésion peut atteindre un volume très important avant d'en faire le diagnostic. Les symptômes les plus fréquemment décrits sont ensuite les convulsions et les déficits moteurs [7]. La durée des symptômes avant l'admission est plus courte que chez l'adulte car la tumeur est souvent de taille plus importante [3].

Les céphalées peuvent être diffuses ou localisées, mais parfois banales. Elles conduisent rapidement à la réalisation d'un scanner quand elles sont d'apparition récente, s'aggravent régulièrement et sont rebelles aux antalgiques habituels. Plus évocatrices, mais plus rares, sont les douleurs "neurologiques" telles qu'une névralgie faciale atypique ou symptomatique par tumeur développée à proximité du trijumeau ou une migraine atypique unilatérale par méningiome développé au contact de l'artère méningée moyenne.

Une hypertension intracrânienne vraie avec sa triade symptomatique évocatrice est rarement observée et ne se voit plus que dans le cas de méningiomes intraventriculaires avec hydrocéphalie.

On peut également observer une sémiologie de type "parenchymateux". Il s'agit dans ce cas d'un déficit neurologique focalisé d'installation progressive en "tâche d'huile" et d'évolution lente. Selon la topographie de la tumeur de nombreuses formes cliniques peuvent être réalisées :

- hémiplégie en général non proportionnelle,

- troubles sensitifs soit grossiers soit le plus souvent syndrome de Gertsmann (lésion pariétale gauche : agnosie digitale, acalculie, agraphie et trouble du schéma corporel) ou d'Anton Babinski (lésion pariétale droite : hémiasomatognosie, anosognosie).

- troubles phasiques [44].

Les méningiomes sustentoriels peuvent être à l'origine d'une comitialité tumorale avec tous ses caractères habituels : épilepsie tardive et focalisée à expression motrice, sensitive, phasiques ou parfois des crises temporales complexes. Ils représentent l'une des principales causes des épilepsies tumorales [44]. L'épilepsie est principalement observée dans les localisations temporales, puis occipitales, puis frontales. Une forte corrélation a été retrouvée avec l'existence d'un œdème cérébral, mais aucune avec le type histologique [5].

Enfin, on peut observer l'atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens. C'est l'apanage des méningiomes de la base du crâne dont la zone d'implantation intéresse un ou plusieurs nerfs crâniens :

- les méningiomes de la gouttière olfactive et de la partie centrale de l'étage antérieur (planum sphénoïdal) entrainent une anosmie et une sémiologie frontale ou psychiatrique,

- les méningiomes de la clinoïde antérieure ou du canal optique entrainent une cécité unilatérale avec atrophie optique primitive. Le syndrome de Foster Kennedy (atrophie optique du coté de la lésion avec stase papillaire controlatérale) s'observe dans les volumineux méningiomes de même topographie.

- les méningiomes de tubercule de la selle sont révélés par un syndrome chiasmatique qui peut s'associer à une insuffisance hypophysaire par compression de la tige pituitaire.

- les méningiomes de la clinoïde antérieure ou du tiers interne de l'arête sphénoïdale donnent un syndrome caverneux plus ou moins complet.

- les méningiomes de la pointe du rocher donnent une atteinte du trijumeau : névralgie faciale symptomatique et paralysie masticatrice.

- les méningiomes de l'angle ponto-cérébelleux représentent après le schwannome cochléaire la deuxième cause des surdités de perception unilatérale progressive ; à un stade plus tardif ils réalisent le syndrome de l'angle ponto-cérébelleux au complet.

- les méningiomes du clivus simulent une tumeur du tronc cérébral avec atteinte progressive de tous les nerfs crâniens associée à une atteinte cordonnale des quatre membres.

La réaction osseuse de voisinage peut aussi être la première traduction clinique avant l'expression neurologique proprement dite avec tuméfaction osseuse de la voûte en général indolore et exophtalmie unilatérale [44].

1.9. Imagerie

1.9.1. Scanner cérébral

Le scanner cérébral joue un rôle important dans l'imagerie des méningiomes. Il permet, en effet, de révéler avec précision les effets chroniques des méningiomes sur le remodelage osseux. Sans injection de produit de contraste la lésion est soit isodense soit discrètement hyperdense. Des calcifications (décelées dans 25% des cas) et une hyperostose peuvent être détectées aisément [4]. Sa densité est fortement augmentée par l'injection de produit de contraste, habituellement la prise de contraste est homogène, mais certains gros méningiomes à centre nécrotique peuvent prendre le contraste de façon hétérogène ou "en cocarde" [44].

Un oedème péritumoral peut être objectivé par une hypodensité périlésionnelle plus ou moins importante. Enfin, il existe des signes indirects avec effet de masse sur la ligne médiane, le système ventriculaire et les citernes de la base comme pour tous les processus expansifs intracrâniens [44].

1.9.2. Imagerie par résonnance magnétique (IRM)

En IRM, les méningiomes se présentent comme des tumeurs à base dure-mérienne de même intensité que le tissu cérébral sain. En séquence T1 et T2, la tumeur est isointense à la substance grise. Ils se rehaussent parfois de manière homogène après injection de gadolinium mais souvent de façon inhomogène à la différence du

scanner car les zones de nécrose, les microkystes, les vaisseaux intratumoraux, les zones plus anaplasiques et les microcalcifications sont mieux objectivés qu'au scanner [44].

Dix à 15% des méningiomes ont un aspect atypique, mimant une métastase cérébrale ou un gliome malin, en particulier les méningiomes sécrétant qui peuvent être entourés d'un important œdème péritumoral objectivé par un hypersignal hétérogène plus ou moins étendu en T2 [4].

Les diverses études dans la littérature n'ont pas pu mettre en évidence d'image spécifique d'agressivité tumorale en IRM , même si certaines études ont retrouvé une corrélation entre un coefficient de diffusion apparent bas et des tumeurs de plus haut grade, probablement liée à la réduction de l'eau et des espaces extra cellulaires au sein de ces tumeurs hautement prolifératives [43].

L'utilisation de l'IRM avec spectroscopie peut être également intéressante chez les patients ne pouvant bénéficier de la chirurgie. Des progrès dans l'utilisation des ces techniques restent encore à faire, cependant certaines études ont mis en évidence des pics plus bas de créatinine et une augmentation des pics de choline et d'alanine dans les méningiomes. Un faible pic d'inositol peut aider à distinguer les méningiomes des schwannomes [4]. Buhl *et al*. ont rapporté un pic caractéristique de lactate dans plus de 63% des cas de méningiomes atypiques [46].

Les données rapportées sur l'imagerie des méningiomes pédiatriques sont très variables selon les séries. Il est cependant rapporté une fréquente présence de formations kystiques les distinguant des méningiomes de l'adulte. Ces formations semblent être liées à du tissu nécrotique, en dégénérescence ou hémorragique. Aucune relation n'est trouvée entre la présence de ces images kystiques et le degré de malignité de la tumeur [3].

1.9.3. Angiographie cérébrale

L'angiographie cérébrale n'est qu'occasionnellement pratiquée. Elle peut être le premier temps thérapeutique permettant en même temps l'embolisation du pédicule d'insertion. Elle permet l'étude préopératoire de la vascularisation provenant principalement des artères durales vascularisant le centre de la tumeur et des artères

pie-mériennes suppléant la périphérie tumorale [3]. Le méningiome est caractérisé par trois signes habituellement retrouvés :

- le pédicule d'insertion en provenance des artères méningées qui est souvent unique et correspond à une artère normale hypertrophiée et souvent sinueuse. Des artères, habituellement invisibles dans les conditions standards, peuvent ainsi être objectivées : (artère de Bernasconi et Cassirani pour les méningiomes de la tente du cervelet, artères méningo-hypophysaires pour les méningiomes juxta-sellaires, artères ethmoïdales pour les méningiomes de l'étage antérieur, artère de la faux du cerveau...)

- les pédicules de capsule en provenance de la vascularisation parenchymateuse de voisinage

- un blush homogène, précoce et qui persiste aux temps tardifs, souvent constitué de deux contingents, l'un périphérique provenant du pédicule de capsule, l'autre central qui provient du pédicule d'insertion. La présence de court-circuits artério-veineux est possible dans les formes angioblastiques mais peut témoigner d'un certain degré d'anaplasie.

L'angiographie peut être le premier temps thérapeutique en permettant l'embolisation du pédicule d'insertion par cathétérisme sélectif si celui est possible, ce qui est la règle pour les artères méningées dépendant de la carotide externe, plus rarement pour celles dépendant du système vertébro-basilaire, exceptionnellement pour celles dépendant du territoire de la carotide interne. Elle précise les rapports vasculaires des méningiomes de la base, la perméabilité des gros vaisseaux inclus dans la base d'insertion, les anastomoses dans l'éventualité d'un sacrifice vasculaire au cours de l'intervention [44].

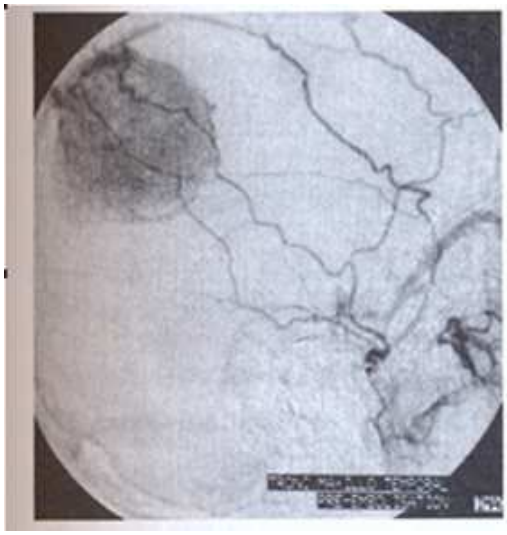


Figure 6 : Angiographie sélective de la carotide externe. Prise de contraste (blush) d'un volumineux méningiome [44].

1.9.4. Tomographie par émissions de positons et autres méthodes d'imagerie

Bien que la tomographie par émissions de positons (TEP) ne soit pas utilisée en routine dans le diagnostic ou le suivi des méningiomes, elle peut être utile dans certains cas de méningiomes de la base du crâne difficilement visibles à l'IRM ou à la TDM.

Rutten *et al*. ont réalisé une étude sur la TEP avec utilisation du 2-F-fluoro-L-tyrosine comme marqueur. Sa fixation correspondait parfaitement à l'image en IRM dans 54% des cas, s'étendait au-delà dans 38% des cas et était plus petite dans 8% des cas [47]. Cette technique pourrait être particulièrement intéressante chez des patients ayant déjà reçu une irradiation cérébrale [3].

Cependant, son rôle dans l'identification des méningiomes est complexe car la fixation du marqueur métabolique varie selon les différents types de méningiomes [48]. Ainsi, les méningiomes bénins typiques se présentent en isométaboliques sur les images du TEP, tandis que les méningiomes malins ont un hypermétablisme qui peut les faire confondre avec d'autres tumeurs cérébrales [48].

Les méningiomes possèdent également une haute concentration de récepteurs à la somatostatine. L'utilisation de la scintigraphie cérébrale à l'octréotide pourrait être

utile pour distinguer le résidu tumoral post opératoire, des séquelles de la chirurgie [4]. Elle reste néanmoins peu spécifique pour différencier les méningiomes d'autres tumeurs comme les gliomes de haut grade et des études supplémentaires sont nécessaires, afin d'évaluer l'apport de cette technique [48].

1.10. Moyens thérapeutiques

1.10.1. Chirurgie

Bien qu'une approche conservatrice soit acceptable chez certains enfants asymptomatiques avec une lésion stable, l'exérèse chirurgicale totale reste le traitement de référence à visée curative. Cushing et Eisenhardt furent les premiers à préconiser la chirurgie comme le traitement de choix des méningiomes [2].

L'exérèse chirurgicale doit être la plus complète avec si possible une marge de sécurité autour de la tumeur, en zone de dure-mère saine. Les facteurs prédictifs de cette résection complète reposent sur l'extension tumorale et l'englobement d'artères majeures et de nerfs crâniens, de l'envahissement d'un sinus veineux mais aussi la localisation tumorale (exérèse difficile pour les méningiomes de la base du crâne) [4].

Comme pour toutes les tumeurs cérébrales, la qualité de l'exérèse est déterminée sur un scanner ou une IRM réalisé précocement après l'intervention (dans les 72 heures). Cette imagerie permet de classer les méningiomes en 5 grades selon la classification de Simpson, permettant d'évaluer leurs risques de récurrence [5].

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

Tableau 1 : Qualité de l'exérèse selon Simpson [49].

Cette exérèse chirurgicale n'est pas toujours aisée du fait de la localisation, de l'extension de la tumeur ou du fait de l'état général du patient. Ainsi, la proportion d'exérèse totale varie dans la population adulte de 80 à 96% pour les méningiomes de la convexité, de 20 à 82% pour ceux du sinus caverneux et de 43 à 50% pour les méningiomes de la fosse postérieure, du clivus et du sphénoïde. Ces données soulignent la grande variation de la qualité de l'exérèse en fonction des localisations mais aussi en fonction des séries publiées. Certaines études ont prouvé que le lieu de la prise en charge du patient était un facteur pronostique [50].

Il existe aussi une probabilité plus importante de résection complète en l'absence d'extension antérieure ou d'atteinte des paires crâniennes [50].

La chirurgie des méningiomes de la base du crâne améliore fréquemment le tableau clinique mais peut aussi l'aggraver dans certains cas. Avec les progrès de la microchirurgie et de l'anesthésie, la mortalité post opératoire n'est le plus souvent pas liée à l'acte chirurgical en soi mais à la fragilité du parenchyme cérébral et des veines avoisinantes, dont l'altération peut entraîner un déficit conduisant dans certains cas au décès. Par ailleurs, les interventions sont d'autant plus délicates qu'elles sont répétées, entrainant une augmentation de la morbidité et de la mortalité postopératoires [50].

Les méningiomes ont une tendance importante à la récidive après chirurgie. Cette récidive est souvent rapide dans les deux à cinq premières années après la chirurgie. Des récidives surviennent cependant au-delà de 15 voire 20 ans [50].

Les méningiomes malins ont une croissance rapide, le délai entre la chirurgie et la rechute est plus court. Les taux de récidives sont élevés même après chirurgie complète. Quelle que soit la qualité de l'exérèse ; il varie dans la population adulte de 65 à 100% [50].

Le principal facteur de récidive est la qualité de l'exérèse chirurgicale. Une exérèse incomplète peut avoir plusieurs causes : une difficulté d'appréciation de l'extension tumorale, la nécessité d'arrêter la chirurgie pour des raisons opératoires (hémorragie), une extension du méningiome à des zones critiques [50].

La localisation du méningiome a aussi été décrite comme un facteur de rechute mais de celle-ci dépendent aussi les possibilités et la qualité de l'exérèse chirurgicale [50].

1.10.2. Traitement artériel endovasculaire

L'embolisation préopératoire avec de l'alcool polyvinyle, des billes de gélatine, des coils/microcoils ou de l'Avitene (Davol, Inc, Cranston, RI) est réalisée par certaines équipes depuis plusieurs années. Elle permet de limiter les saignements peropératoires, de réduire le volume tumoral et de rendre l'exérèse chirurgicale plus aisée. Les indications d'embolisation dépendent de la localisation et de la vascularisation de la tumeur mais pas du degré de malignité de celle-ci car les tumeurs bénignes peuvent être autant hémorragiques que les tumeurs malignes [43].

Les méningiomes vascularisés par des branches de la carotide interne ne sont en général pas de bonnes indications d'embolisation compte tenu du risque d'ischémie. Il a été décrit des accidents d'embolisation par effraction de particules dans l'artère ophtalmique ayant occasionné au patient des troubles d'acuité visuelle [43]. Les autres risques concernent ceux de l'embolisation avec possible dissection de la carotide ou propagation d'emboles de la carotide dans la circulation cérébrale.

Dans la littérature, certains auteurs rapportent le problème de la sur-gradation histologique des méningiomes embolisés avant chirurgie. L'embolisation conduit en effet à la nécrose cellulaire, à des atypies cellulaires avec macro nuclei et à une augmentation de l'index de prolifération. Cependant, la présence de noyaux géants

seuls au sein d'une tumeur embolisée n'a qu'une signification modérée sans la présence d'une hypercellularité, ou de petites cellules et n'impacte que peu la gradation tumorale. Si une prolifération est visualisée au sein d'une tumeur embolisée, les régions non nécrotiques sont évaluées et si plus de 4 mitoses sont retrouvées pour 10 champs, la tumeur est classée comme atypique. En conclusion, même si l'embolisation crée des remaniements, ces derniers sont rarement suffisants pour sur grader la tumeur [43].

1.10.3. Radiothérapie

Le rôle de la radiothérapie dans le traitement des méningiomes est reconnu depuis au moins deux décennies mais ses indications restent controversées et ses résultats discutés. La radiothérapie est utilisée pour les méningiomes partiellement réséqués, les méningiomes atypiques ou anaplasiques et les méningiomes récurrents. En raison des séquelles importantes qu'elle entraine sur un système nerveux central encore immature, elle doit être évitée chez le très jeune enfant [50].

La lecture de la littérature permet de confirmer l'intérêt de la radiothérapie dans le traitement des méningiomes malins ou atypiques, quelle que soit la qualité de l'exérèse, et des méningiomes inopérables [50]. L'irradiation des méningiomes bénins après résection incomplète est plus discutable principalement ceux qui se sont développés dans un autre site que la base du crâne et une surveillance régulière peut être une option après une première résection. La rapidité d'évolution et le site lésionnel sont des facteurs primordiaux du choix thérapeutique. Dans le cas d'une deuxième résection incomplète, la radiothérapie pourrait être proposée systématiquement. En cas d'irradiation, il est probablement souhaitable que la radiothérapie soit débutée précocement, c'est-à-dire après la chirurgie. Pourel et al. dans leur étude sur 45 patients ont montré un meilleur taux de survie sans récidive à 5 ans lorsque l'irradiation était effectuée immédiatement après l'intervention chirurgicale par rapport à une irradiation après première rechute (90% versus 73%), cependant cette différence n'était pas statistiquement significative [51]. L'irradiation doit être économe afin de limiter les risques de complication. Il peut s'agir d'une

irradiation conformationnelle, d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou d'une irradiation par protons, plus ou moins associée à des photons [50].

a. Radiothérapie conventionnelle fractionnée

Dans le cadre des méningiomes malins et atypiques, la radiothérapie postopératoire, quelle que soit la qualité de l'exérèse, est indiquée afin de diminuer le risque de rechute. Les études chez l'adulte ont conclu que la radiothérapie, non seulement diminuait le risque de rechute mais aussi retardait leur survenue [50]. Dziuk *et al*. ont rapporté un taux de survie sans maladie à 5 ans de 80% après radiothérapie sur une série de méningiomes atypiques ou anaplasiques chez l'adulte, contre 15% sans irradiation [52]. Goldsmith et al ont montré qu'une irradiation précoce en post opératoire immédiat était corrélée à une plus longue rémission [53]. En irradiation classique, dans les différentes études chez l'adulte, les doses délivrées ont été souvent comprises entre 45 et 70 Gy, mais plus fréquemment entre 50 et 60 Gy [50].

De nombreuses études chez l'adulte montrent que la radiothérapie postopératoire des méningiomes bénins incomplètement réséqués réduit aussi le taux de rechute, augmente le taux de survie et le délai de récidive [50]. Goldsmith et al. ont retrouvé chez 140 patients avec exérèse partielle d'un méningiome bénin, un taux de survie sans progression tumorale à 5 ans de 89% après radiothérapie contre 63% sans radiothérapie (dose médiane de 54 Gy), approchant les taux de survie sans progression des tumeurs entièrement réséquées [53]. Sur leur série de 45 patients, Pourel et al. ont également observé des taux de survie sans récidive de l'ordre de 95% à 5 ans pour les méningiomes bénins de résection subtotale irradiés après l'intervention chirurgicale correspondant aux taux de survie sans récidive observé pour les méningiomes bénins d'exérèse complète [51].

Dans le cadre des méningiomes bénins incomplètement réséqués, la récidive ne semble pas être influencée par le fait de réaliser la radiothérapie directement après l'opération ou après attente de la rechute [50]. Les auteurs qui ont préconisé une irradiation, ont proposé de la faire immédiatement après la chirurgie. Le délai de rechute peut cependant être si tardif qu'une évolution des techniques de chirurgie

n’est pas improbable durant l’intervalle libre et les complications à long terme de l’irradiation ne sont pas négligeables malgré les résultats des différentes séries de patients irradiés. Il semble toutefois possible de différencier les méningiomes de la base du crâne et les autres. Dans le premier cas, du fait du risque d’aggravation de la symptomatologie par l’évolution du méningiome et des difficultés anatomiques de la chirurgie, une irradiation postopératoire peut être facilement préconisée mais la surveillance reste aussi une option. Dans les autres cas, une discussion pluridisciplinaire au cas par cas, avec une information précise des parents des différentes possibilités thérapeutiques est souhaitable. Cette conduite est possible après une première résection incomplète tandis qu’après une seconde résection incomplète une irradiation systématique pourrait être la règle [50].

Les études concernant les cas de méningiomes inopérables ayant été traités par une radiothérapie exclusive sont peu fréquentes en pédiatrie. Dans la population adulte, Wara *et al.* ont rapporté les résultats de quatre patients uniquement irradiés et ont observé une seule rechute après un délai de surveillance d’au moins dix ans [54]. Pourel et al. ont observé un taux de survie sans récidive de 80% à 5 ans pour leur 9 patients uniquement irradiés (méningiomes du sinus caverneux) [51].

b. Radiothérapie conformationnelle

Les doses à délivrer par irradiation classique dans le volume tumoral sont rarement compatibles avec la protection des organes à risque de complication. La radiothérapie conformationnelle est la plus adaptée pour traiter les méningiomes. Cette technique permet d’irradier avec une grande précision balistique un volume-cible parfaitement délimité. L’objectif de cette radiothérapie est d’augmenter la dose délivrée dans le volume tumoral macroscopique et /ou de diminuer la dose aux tissus sains adjacents à la tumeur [50]. Les organes à risque sont l’encéphale, le tronc cérébral, l’oeil, les nerfs optiques, le cristallin, le chiasma, l’oreille interne, la cochlée et le conduit auditif externe [55].

En radiothérapie conformationnelle, une dose de 55–60 Gy dans le volume tumoral macroscopique pour les méningiomes bénins et 60–70 Gy pour les méningiomes malins ou atypiques est conseillée. Des fractions de 1,8–2 Gy sont recommandées.

Une délinéation des volumes cible est indispensable. Le **GTV** (*Gross Tumor Volume*) représente le volume tumoral macroscopique, le **CTV** (*Clinical Target Volume*) tient compte de l'extension tumorale microscopique et le **PTV** (*Planning Target Volume*) est défini par une extension autour du CTV pour tenir compte des incertitudes liées aux mouvements des organes, de repositionnement à chaque séance, et des caractéristiques de la machine [55].

Pour les méningiomes bénins, une marge autour du volume tumoral macroscopique (GTV) préopératoire de 5 mm permet de définir le CTV et une marge de 10-20 mm sur les méninges et de 5-10 mm dans l'os et le parenchyme en plus du GTV permet de définir le CTV. En ce qui concerne les méningiomes de grade II-III, une marge de 10-20 mm pour les méninges et de 5-10 mm pour l'os et le parenchyme autour du GTV permet de définir le CTV. Le PTV est constitué de marges de 3 à 5 mm autour du CTV [55].

c. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est une technique de très haute précision, permettant de diminuer les marges d'incertitude et de limiter le volume sain irradié. Elle permet ainsi de délivrer la dose de rayonnement à haute énergie dans le volume cible, avec une diminution très brutale de la dose en dehors de ce volume. Elle nécessite : une contention (soit un cadre de type Leksell implanté dans la table externe osseuse du crâne, soit un masque thermoformé repositionnable), un système d'irradiation spécifique (soit un Gammaknife® dédié avec sources de Cobalt, soit un accélérateur aménagé avec un microcrocollimateur de photons) et un système de contrôle stéréotaxique (dans les 3 axes de l'espace), intégré dans un cadre fixe (Leksell), ou implémenté sur une boite (Brainlab®), ou encore intégré à un système de dosimétrie et de contrôle permanent du repositionnement (radiothérapie robotisée avec imagerie guidée Cyberknife®). La précision du positionnement et la haute reproductibilité d'une séance à l'autre permettent de diminuer les marges habituellement prises pour assurer la bonne couverture du volume-cible (marge liée aux incertitudes ajoutée au CTV pour obtenir le PTV). On peut ainsi espérer une

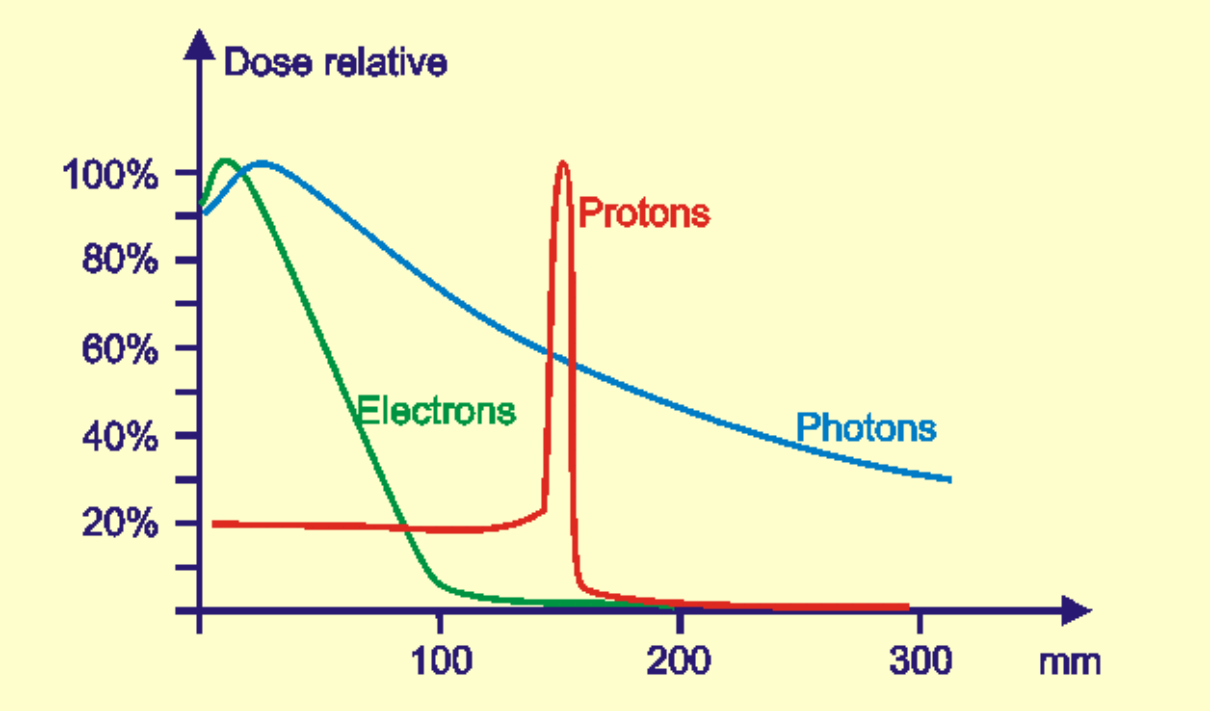
meilleure protection d'organes à risque situés très à proximité du volume tumoral [55].

L'irradiation est réalisée soit en séance unique (incontournable si cadre fixé et alors nommée radiochirurgie), soit en hypofractionnement de quelques séances (3 à 5 fractions), soit encore en normofractionnement (25 à 30 fractions). Le choix du fractionnement est souvent guidé par le volume à irradier et la proximité de structures sensibles [55].

L'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des méningiomes est en pleine évolution. Elle est administrée pour des petites tumeurs (inférieure à 35 mm) qui sont soit des récidives soit des tumeurs incomplètement réséquées [50]. De plus, la radiothérapie stéréotaxique peut être utilisée en première intention pour des tumeurs inaccessibles chirurgicalement (méningiomes de la base du crâne) ou pour des patients présentant des contre-indications à l'intervention chirurgicale. Les études effectuées jusqu'à présent ne concernent que peu de patients et avec peu de suivi [50]. Néanmoins, les résultats de la radiothérapie stéréotaxique comparés à la radiothérapie conventionnelle restent encourageants pour une partie des patients permettant d'obtenir une stabilisation voire une réduction tumorale [4]. Trippa et al. sur leur série de 35 patients adultes ayant reçu de la radiothérapie hypo fractionnée en condition stéréotaxique (45 Gy administrés 5 jours/semaine en fraction de 3 Gy) pour des méningiomes incomplètement réséqués, inopérables ou en première rechute, ont observé des taux de 91% de stabilité tumorale, 6% de régression et 3% de progression [56]. Une amélioration clinique de la symptomatologie neurologique préexistante a été observée dans 84% des cas et aucune toxicité n'a été observée hormis 2 cas de céphalées secondaires à un œdème radio induit contrôlées avec de faibles doses de corticoïdes. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques doit être réservée aux méningiomes bénins ou aux méningiomes inopérables sans anatomopathologie de 3 cm maximum de plus grand diamètre et situés à plus de 5 mm des voies optiques. En radiothérapie en conditions stéréotaxiques n fractionnée une dose de 20 Gy est conseillée [50].

d. Protonthérapie

La protonthérapie est une méthode attractive pour délivrer la dose nécessaire aux lésions localisées près d'organes critiques sans atteindre dans ceux-ci une dose dépassant leur tolérance. La protonthérapie, comme toutes les formes de radiothérapie, fonctionne en envoyant des particules énergétiques ionisantes dans la tumeur cible. Comme les protons se dispersent moins facilement dans les tissus, il y a très peu de dispersion latérale; le faisceau de protons reste concentré sur la forme de la tumeur sans trop de dommages latéraux aux tissus environnants [57]. Tous les protons d'une certaine énergie ont une certaine distance de pénétration; aucun proton ne pénètre derrière cette distance. De plus, la dose délivrée au tissu est maximale juste sur les derniers millimètres de cette profondeur de pénétration, ce maximum est appelé pic de Bragg, du nom de William Henry Bragg qui découvrit le phénomène en 1903. Cette profondeur dépend de l'énergie à laquelle les particules ont été accélérées par l'accélérateur de proton, énergie qui peut être ajustée au maximum des capacités de l'accélérateur. Il est de ce fait possible de concentrer la destruction des cellules due au faisceau de protons au plus profond du corps où la tumeur est située. Les tissus situés sur la course du pic de Bragg recevront une dose réduite, et les tissus situés après le pic ne recevront rien [57].



Graphique 1 : Pic de Bragg [57].

Lorsqu'une particule chargée rapide se déplace dans la matière, elle ionise les atomes du matériau traversé et transmet de l'énergie au matériau le long de son trajet. Un pic se produit parce que la section efficace d'interaction augmente lorsque l'énergie de la particule chargée décroît. La courbe rouge du graphique montre le pic de Bragg, très étroit, d'un faisceau de protons produit par un accélérateur de particules.

L'association photons–protons paraît intéressante car elle associe les avantages balistiques de la radiothérapie conformationnelle, la précision de la mise en place de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et les caractéristiques physiques des faisceaux de protons. Ces techniques sont utilisables pour tous les méningiomes, quel que soit le grade anatomopathologique [50]. La protonthérapie, cependant, nécessite de gros équipements et a un coût important. Par exemple, le Centre de Protonthérapie d'Orsay, utilise un synchrocyclotron de 900 tonnes. De tels équipements n'étaient à l'origine disponibles que dans les centres étudiant la physique des particules. L'accès aux machines reste à ce jour très limité.

Miralbell *et al.* ont présenté les résultats de 11 patients irradiés par une association photons et protons après une chirurgie incomplète. Ils n'ont observé aucune rechute après une médiane de surveillance de 53 mois, alors que six poursuites évolutives ont été mises en évidence chez 25 patients comparables traités à des doses identiques mais par irradiation classique [58]. Boskos *et al* dans une étude récente ont retrouvé des taux de survie à 8 ans de l'ordre de 42 % chez des patients atteints de méningiomes atypiques ou malins, traités par radiothérapie conformationnelle associant proton et photon après exérèse subtotale [59]. Wenkel et al. ont rapporté les résultats de 46 patients atteints d'un méningiome bénin en récidive [60]. Avec un délai de surveillance médian de 53 mois, les taux à 5 et 10 ans de contrôle tumoral étaient respectivement de 100 et 88 %, ceux de survie globale respectivement de 93 et 77 %. Hug et al. ont publié les résultats provenant de ce même centre au sujet de 31 cas de méningiomes malins ou atypiques, traités soit par irradiation par photons seulement, soit par une association de protons et photons [61]. Le délai de surveillance était de 59 mois. Le contrôle tumoral à 5 et 8 ans pour les méningiomes atypiques et bénins n'était pas significativement différent. En revanche, le contrôle local à 5 ans était de 17 % seulement après irradiation exclusive aux photons et de

80 % par l'association photons-protons (p = 0,03). Il est à noter toutefois que les doses d'irradiation pour la radiothérapie conventionnelle étaient plus faibles que celles utilisées dans l'association de photons et de protons. Noel et al. ont rapporté les résultats d'un essai de phase II évaluant l'escalade de la dose d'irradiation adjuvante ou au moment de la récidive pour les méningiomes intracrâniens [62]. L'irradiation combinée de photons et protons a été délivrée à 17 patients, dont 5 (29 %) présentaient une histologie atypique (OMS de grade II) ou maligne (OMS de grade III). La dose médiane administrée était de 61 CGE. Après un délai de surveillance variant de 17 à 60 mois, le contrôle tumoral et la survie globale à 4 ans étaient respectivement de 88 et 89 %. Seul un patient a présenté une progression tumorale dans le volume traité à haute dose. Aucune toxicité radio-induite particulière n'est rapportée.

e. Complications

Les complications de la radiothérapie sont très variables et ont été diversement appréciées selon les études. Dans les cas traités par irradiation classique, les complications les plus souvent rapportées étaient des troubles hormonaux secondaires à une atteinte de l'antehypophyse, des déficits neuropsychiques, des déficits visuels modérés comme une cataracte ou définitifs comme une amaurose et des cas de nécrose cérébrale [50]. Pour les traitements en conditions stéréotaxiques, les complications les plus souvent citées étaient un déficit d'un nerf de la base du crâne, une nécrose cérébrale localisée ou des crises convulsives.

Aucun auteur n'a mis en évidence un effet de la dose totale sur l'apparition de ces complications. Ces complications différentes en fonction de la technique de radiothérapie peuvent s'expliquer par le site d'irradiation, le volume irradié et le délai de surveillance des patients [50].

Engenhart *et al.* ont présenté une série de 17 patients traités par une dose unique élevée délivrée en conditions stéréotaxiques [63]. Les auteurs ont reconnu avoir eu un taux de complication par œdème plus important qu'attendu eu égard à l'expérience acquise par la radiothérapie en conditions stéréotaxiques des

malformations artérioveineuses. Deux explications ont été suggérées, d'une part les méningiomes sont des tumeurs qui rompent la barrière hématoméningée, contrairement aux malformations artérioveineuses, et cette rupture favoriserait la formation de l'oedème postradique, d'autre part le tissu adjacent aux méningiomes est fonctionnel contrairement à celui entourant les malformations artérioveineuses, si bien que les complications à type de nécrose seraient cliniquement plus sévères [63].

1.10.4. Autres traitements systémiques

De nombreux protocoles de chimiothérapie ont été étudiés dans la population adulte dans le cadre de méningiomes réfractaires aux traitements radiochirurgicaux.

Les études restent limitées chez l'enfant et doivent être interprétées avec prudence étant donné le faible nombre de cas traités.

a. Interferon alpha

L'interferon alpha-2b est un inhibiteur de la croissance des cellules qui s'est révélé être efficace sur des méningiomes *in vitro*. Trois séries de faibles effectifs étudiant son efficacité clinique ont été publiées chez l'adulte. Dans la plus importante d'entre elles, 6 patients avec méningiomes récurrents non réséquables et précédemment irradiés ont été traités. Un patient a eu une réponse objective et 4 ont eu une stabilisation de la maladie durant plus de 6 mois [64]. Une autre étude a rapporté une stabilisation tumorale pour 9 patients sur 12, avec un suivi de 8 ans pour 2 d'entre-eux et un suivi de 4,5 ans pour un d'entre eux [65].

b. Hydroxyurée

Les effets de l'hydroxyurée sur l'inhibition de la culture de cellules de méningiomes ont également été démontrés *in vitro*. Plusieurs études effectuées sur des patients adultes atteints de méningiomes récurrents ont suggérées son efficacité *in vivo*.

Mason a étudié 16 patients ayant un méningiome inopérable ou récurrent, dont 14 de grade I et II de grade III [66]. Treize méningiomes de grade I sont stabilisés pendant une moyenne de 27 semaines. Le quatorzième a montré une réponse partielle qui a

été maintenue 37 semaines. Les 2 méningiomes de grade III ont progressé après 8 semaines.

Newton *et al.* ont étudié 17 patients avec des méningiomes non réséquables ou récidivants placés sous hydroxyurée (20mg/kg/j) [67]. Onze patients étaient en progression tumorale lors de la mise en route de la chimiothérapie. Seize patients ont répondus avec une stabilité tumorale obtenue pour une durée de 20 à 144 semaines. La toxicité a surtout été hématologique. Leurs recommandations sont de réserver le traitement par hydroxyurée chez les patients mauvais candidats à la chirurgie ou avec tumeur récidivante malgré la chirurgie et l'irradiation cérébrale.

Une étude de phase II menée sur 36 patients atteints de méningiomes récurrents ou progressifs, rapporte 5,6% de réponse objective, 36% de stabilisation et 58% de progression [68]. La conclusion de cette étude est que le traitement par hydroxyurée a des effets marginaux dans le traitement des méningiomes et ne doit être considéré comme une alternative qu'en cas d'échec du traitement chirurgical et radiothérapique.

Schrell *et al.* ont mené une étude pilote sur 21 patients traités par irradiation conformationnelle (56-60 Gy) en association à l'hydroxyurée (1500 mg/j sur 12 semaines) [69]. Une stabilisation tumorale a été observée chez 14 patients dont 3 patients sur 4 atteints d'un méningiome atypique ou malin. Les taux de survie sans progression à 1 et 2 ans étaient respectivement de 84 et 77%.

c. Témozolomide

Le témozolomide (témodal®) a prouvé son efficacité dans le traitement des gliomes malins et des mélanomes. Une étude de phase II testant son utilisation de manière prolongée sur des méningiomes réfractaires aux traitements chirurgicaux et radiothérapiques n'a pas démontrée d'efficacité chez 16 patients adultes [70].

d. Irinotécan

L'irinotecan, un inhibiteur de topoisomérase I, a été utilisé dans une étude de phase II sur 16 patients atteints de méningiomes réfractaires et n'a démontré aucune efficacité clinique [71].

e. Polychimiothérapie

Chamberlain et al. ont étudié la combinaison de chimiothérapies associant cyclophosphamide (500 mg/m^2/j pendant 3 jours), adriamycine (15 mg/m^2/j pendant 3 jours), et vincristine (1,4 mg/m^2/j pendant 1 jour) (VAC) [72]. Quatorze patients atteints de méningiomes malins ont eu une exérèse chirurgicale subtotale à complète suivie d'une radiothérapie (dose médiane de 60 Gy). Les patients ayant eu une exérèse totale ont ensuite reçu 3 cycles de chimiothérapie et les autres ont reçu 6 cycles. Sur 14 patients, 3 ont eu une réponse partielle et 11 une stabilisation du volume tumoral. La médiane de progression tumorale était de 4,6 ans et la médiane de survie de 5,3 ans. Les auteurs concluaient à un apport modeste de la chimiothérapie combinée de type VAC par rapport au traitement chirurgical seul, et à une faible toxicité associée.

1.10.5. Thérapeutiques ciblées

a. Analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine pourraient offrir une nouvelle alternative pour les méningiomes réfractaires. En effet, sur une série de 16 patients, la réalisation d'une scintigraphie à l'octréotide, retrouve une hyperexpression des récepteurs à la somatostatine en cas de méningiomes récurrents [73]. Trente et un pour cent de ces patients ont eu une réponse partielle et 44% ont été indemnes de maladie pour une durée de 6 mois avec une toxicité minime.

b. Thérapies hormonales

Quelques études sur l'utilisation de thérapies hormonales ont été également réalisées. Il a en effet été démontré que 70% des méningiomes possédaient des récepteurs à la progestérone, 30% des récepteurs aux œstrogènes et 60% des

récepteurs à la prolactine. L'utilisation d'agoniste de la progestérone (Megace) n'a montré aucune efficacité clinique [74]. L'utilisation d'un antagoniste de la progesterone (mifepristone) a également été étudiée par le Southwest Oncology group dans une étude de phase III en traitement des méningiomes bénins non réséquables sur un total de 198 patients [75]. Cette étude ne retrouve pas d'efficacité par comparaison à un placebo (survie sans progression de 10 mois pour le RU486 versus 12 mois pour le groupe placebo).

Une étude de phase II menée également par le SWOG sur l'utilisation du tamoxifen, antagoniste des récepteurs aux œstrogènes, portant sur 21 patients a montré une efficacité partielle avec 1 patient en réponse partielle, 2 en réponses minimes et 6 en stabilité pour plus de 6 mois [76].

c. Antiangiogéniques

Le VEGF (vascular endothelial growth factor) et ses récepteurs sont aussi exprimés dans les méningiomes. Ils jouent un rôle dans l'angiogénèse. Cette expression est augmentée dans les méningiomes de grade II et III par rapport aux méningiomes de grade I. Le PDGF et l'EGF (epidermal growth factor) augmentent l'expression de VEGF. Ainsi les produits anti-PDGF, anti-EGF et anti-VEGF peuvent aider au contrôle de la prolifération tumorale par une action anti-angiogénique [43]. Plusieurs inhibiteurs de VEGF ou de ses récepteurs existent et ces molécules sont étudiées dans le traitement des méningiomes de grade élevé**.** Puchner et al. ont récemment rapporté un cas de méningiome anaplasique chez une femme de 52 ans en rechute locale après chirurgie complète et radiothérapie. Devant l'inopérabilité de la tumeur et l'impossibilité d'effectuer une seconde irradiation, un traitement par bevacizumab est instauré (10 mg/kg toutes les 2 semaines), permettant d'obtenir une rémission partielle à 6 mois de traitement [77].

Une étude récente de phase II n'a pas retrouvé d'efficacité des inhibiteurs de l'EGF (gefitinib ou erlotinib) en traitement de méningiomes récurrents [78].

2nde PARTIE : ETUDE ET RESULTATS

2. DESCRIPTION DE L'ETUDE

Nous avons réalisé une étude descriptive multicentrique rétrospective étudiant les méningiomes primitifs chez l'enfant. Le souhait était d'inclure tous les méningiomes chez l'enfant de moins de 18 ans traités dans les centres neurochirurgicaux et oncopédiatriques français. Douze centres ont participé à cette étude : Angers, Bordeaux, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Nice, Rennes, Toulouse et Tours.

Pour chaque ville, les dossiers ont été recensés grâce aux bases de données propres à chaque Service et au classement informatisé des tumeurs dans les services d'anatomie pathologique. La relecture des lames de tous les méningiomes des centres n'a pas été possible compte tenu du trop grand nombre de centres et surtout de l'absence de budget pour réaliser cette étude.

Les critères d'inclusion étaient la présence d'un méningiome chez des patients de 0 à 18 ans, quelque soit la date du diagnostic. Les méningiomes post irradiation, compte-tenu de leur évolution particulière, n'ont pas été inclus dans l'étude. Tous les types histologiques et toutes les localisations (intracrâniennes et intraspinales) ont été inclues.

Pour chaque patient, un tableau a été rempli (annexe 1). Nous nous sommes déplacés dans certains centres afin d'accéder aux dossiers médicaux des patients, et si possible d'analyser l'imagerie quand elle était disponible. D'autres centres nous ont directement rempli les questionnaires et envoyé les comptes-rendus anatomo-pathologiques et l'imagerie initiale.

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

- date de naissance des patients, sexe, âge au diagnostic, antécédents familiaux (NF2) et personnels (autre cancer), radiothérapie antérieure.

- signes cliniques et localisation tumorale. Les critères relevés sont la comitialité, l'hypertension intracrânienne, la présence d'un déficit neurologique focalisé, la présence d'une masse palpable. Certaines tumeurs sont découvertes de façon fortuite.

- localisation tumorale. Sur l'imagerie (comptes-rendus papiers ou CD), nous avons relevé les plus grandes dimensions de la tumeur, la prise de contraste tumorale (homogène ou hétérogène), la réaction osseuse (hyperostose, ostéolyse), l'œdème péri lésionnel et la présence de formations kystiques ou de calcifications.

- grade histologique selon la classification de l'OMS, sous-type histologique et indice de prolifération.

- date de première prise en charge chirurgicale. La qualité de l'exérèse n'a pas pu être classifiée selon l'échelle de Simpson en cinq grades (5) car un grand nombre de patients a été opéré avant que celle-ci ne soit mise en place. Nous avons donc classé la qualité de l'exérèse en totale, subtotale ou partielle. La qualité de l'exérèse est cotée en : complète lorsque qu'aucun résidu tumoral n'est visible sur le contrôle scannographique post-opératoire, subtotale lorsqu'il reste un résidu tumoral inférieur à 10%, partielle lorsqu'une petite partie de la tumeur seulement a pu être retirée ou biopsie simple lorsqu'aucune exérèse n'a été possible. Nous avons noté la réalisation ou non d'une artériographie cérébrale associée à une embolisation avant l'acte chirurgical. Cette notion nous a semblé importante dans l'analyse histologique afin d'éviter de relever comme critère diagnostique la nécrose dans des tumeurs qui ont été embolisées avant le geste chirurgical. Nous avons également relevé les complications post opératoires.

- En cas de récidive chirurgicale, nous avons noté la date et les localisations tumorales.

- Nous avons étudié les traitements complémentaires qui ont été délivrés : radiothérapie, chimiothérapie, thérapeutique ciblée.

Pour chaque patient ayant bénéficié de radiothérapie cérébrale, nous avons étudié la dose prescrite et la date du traitement (adjuvant ou à la rechute).

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

- Pour le suivi des patients, nous avons relevé la date des dernières nouvelles, en précisant la stabilité des lésions, les séquelles et l'éventuelle survenue de décès.

3. RESULTATS

3.1. Analyse descriptive

3.1.1. Epidémiologie

La série étudiée concerne 104 patients suivis dans 13 villes françaises. La répartition des patients selon les villes est présentée dans le tableau ci-dessous :

Villes	Répartition des dates de diagnostic	Nombre de patients
Angers	1988-2005	4
Bordeaux	2003-2005	2
Clermont-Ferrand	1992-1995	3
Grenoble	2002	1
Lille	1975-2008	12
Lyon	1979-2010	6
Marseille	1976-2006	15
Nancy	2001-2009	7
Nice	2009	1
Paris	1974-2003	42
Rennes	2002-2009	3
Toulouse	2001-2008	4
Tours	1998-2008	4

Tableau 2 : Répartition des méningiomes selon les villes.

La série est constituée de 46 filles (44%) et 58 garçons (56%). L'âge moyen de survenue de la maladie est de 10 ans et 2 mois; l'âge médian est de 11,21 ans (6,6-14). Le plus jeune patient est un garçon âgé de 5 mois au diagnostic et le plus âgé est un garçon âgé de 17 ans et 7 mois.

Sur l'ensemble de la série 31 patients (30%) présentent des méningiomes dans le cadre d'une neurofibromatose de type 2. Parmi ces patients, 4 présentent des antécédents familiaux de neurofibromatose de type 2.

Un patient présente des antécédents familiaux de maladie de Von Hippel Lindau et de neurofibromatose de type 1 sans être atteint lui-même de neurofibromatose.

Deux patients présentent des antécédents de tumeur cérébrale. Un patient est suivi pour un astrocytome pilocytique (suivi simple ayant entrainé la découverte fortuite d'un méningiome) et un autre a été opéré à deux reprises d'un craniopharyngiome traité par chimiothérapie intrakystique (bléomycine).

3.1.2. Clinique

Les signes cliniques révélant la maladie sont multiples. Pour 4 patients, ces renseignements n'ont pu être recueillis.

Sur l'ensemble de la série, 40 patients (38%) présentent une hypertension intracrânienne (HIC) s'accompagnant d'un œdème papillaire au fond d'œil pour 17 d'entre eux et de signes d'engagement (torticolis) pour 3 d'entre eux. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont les vomissements accompagnant parfois une cassure de la courbe staturo-pondérale, et les céphalées parfois présentes depuis plusieurs mois, d'aggravation progressive. Parmi les signes d'HIC, 8 patients présentent une diplopie (intermittente ou non) par parésie du VI au diagnostic. Une augmentation isolée du périmètre crânien est observée chez 2 jeunes patients.

Vingt-trois patients (22%) présentent une crise comitiale ayant conduit à réaliser une imagerie qui permet le diagnostic de la tumeur. Les crises comitiales sont dans la plupart des cas inaugurales. Un seul patient présente des crises comitiales temporales pendant un an avant le diagnostic. Sur les 18 cas pour lesquels les données sont connues, 4 patients présentent des crises convulsives généralisées, 11

des crises partielles (3 temporales et 7 motrices dont 3 Bravais-Jacksoniennes et 1 phonatoire) et 3 des crises partielles complexes (dont 1 Bravais-Jacksonienne secondairement généralisée). Le type de crise dépend de la localisation tumorale.

Cinquante patients (48%) présentent des déficits neurologiques variés en fonction de la localisation tumorale : 18 des déficits moteurs (hémiparésie, hémiplégie, troubles de la marche, amyotrophie, syndrome pyramidal), 4 un syndrome de compression médullaire dans le cadre de méningiomes spinaux, 3 des déficits sensitifs, 16 des troubles visuels (majoritairement à type de cécité mais aussi baisse de l'acuité visuelle et altération du champ visuel), 3 des rachialgies ou cruralgies, 15 des déficits des paires crâniennes, 3 des altérations des fonctions supérieures (troubles du comportement), 3 des troubles phasiques, 8 un syndrome cérébelleux (vertiges, troubles de l'équilibre, ataxie, dysmétrie, nystagmus, adiadococinésie). Trois patients présentent une surdité non liée à la présence d'un neurinome (2 tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux et une tumeur du rocher). Un patient présente une anosmie. Une tumeur est révélée de manière brutale par un coma. Trois patients présentent une régression du rendement scolaire (régression de l'écriture, troubles mnésiques).

Pour 9 patients, le diagnostic est fait sur l'apparition d'une tuméfaction (6 présentent une exophtalmie et 3 une voussure du vertex). Un patient présente une dysocclusie dentaire lors du diagnostic.

Deux patientes présentent des troubles endocriniens, l'une à type d'aménorrhée secondaire et l'autre à type de puberté avancée avec accélération de la croissance. Le diagnostic est fortuit pour 7 patients: un au cours d'un suivi de neurofibromatose de type 2, 3 lors d'une imagerie réalisée à la suite d'un traumatisme crânien bénin, un lors du suivi d'un astrocytome pilocytique sans apparition de nouveaux signes neurologiques, un lors du suivi d'un craniopharyngiome kystique et un lors du suivi d'un astigmatisme avec découverte d'un œdème cérébral au fond d'œil. Un patient présente uniquement une altération de l'état général au diagnostic dont l'ensemble du bilan était négatif, conduisant à réaliser une imagerie cérébrale.

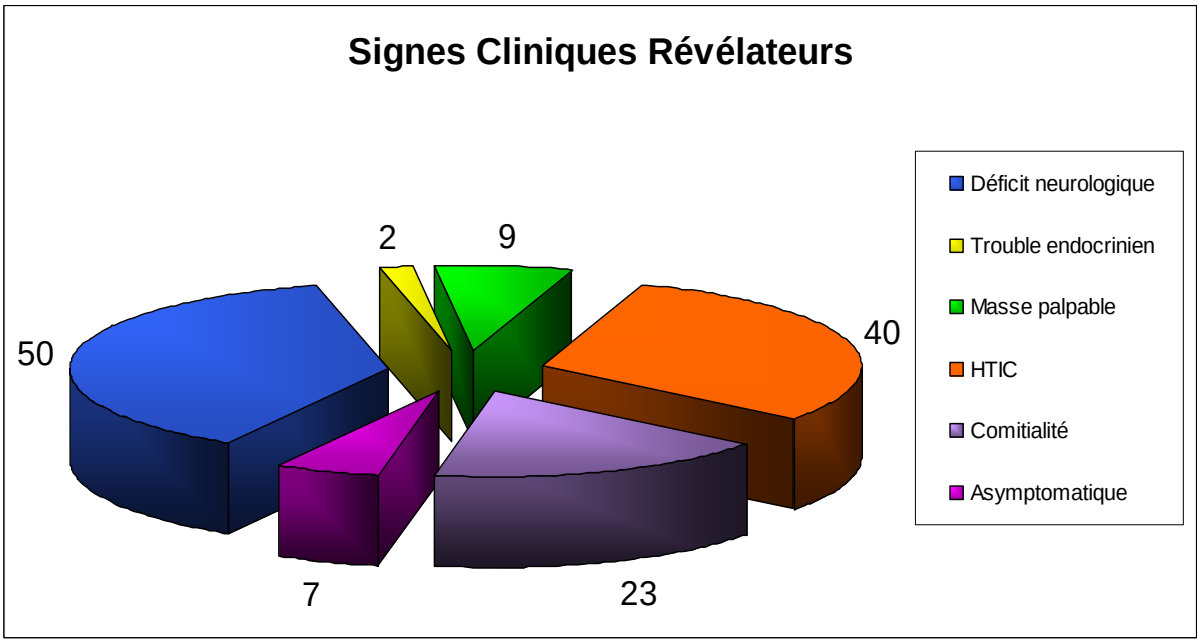


Figure 7 : Signes cliniques révélateurs de méningiomes. (en nombre de patients)

3.1.3. Localisation, imagerie

Dans la plupart des cas, les patients bénéficient d'un scanner cérébral et d'une imagerie par résonnance magnétique (IRM) dans le cadre du bilan préopératoire. Les cas les plus anciens n'ont qu'un scanner cérébral. L'IRM montre dans la majorité des cas une lésion souvent volumineuse (taille moyenne de 5,1 cm ; extrêmes 2 - 8 cm) hypo-intense en T1 et hyper-intense en T2 avec effet de masse.

Pour 28 patients les comptes-rendus d'imagerie n'ont pu être recueillis (dossiers trop anciens, imagerie faite en externe non accessible, imagerie réalisée dans un autre pays).

Un angioscanner est parfois réalisé. Une angiographie cérébrale est réalisée pour 33 patients. La vascularisation des méningiomes est assurée par l'artère méningée moyenne pour 2 patients, par les artères carotides interne et externe pour 1 patient et par les 2 artères carotides externes et les artères cérébrales antérieure, moyenne et postérieure gauches pour 1 patient et non renseignée pour 29 patients.

Quatre tumeurs (5%) ne présentent aucune ou très peu de prise de contraste. Pour 19 tumeurs, la prise de contraste n'est pas renseignée. Quarante-trois tumeurs (50%) présentent une prise de contraste homogène. Sept tumeurs (8%) présentent une prise de contraste hétérogène.

Seize tumeurs (19%) envahissaient l'os et/ou les tissus mous.

Un œdème périlésionnel est constaté pour 29 patients (34%). Des images kystiques sont présentes dans 7 cas (8%) et des images de calcifications dans 18 cas (21%).

Un patient bénéficie d'une scintigraphie à l'octréoscan montrant une importante fixation du MIBI. Enfin, une spectroscopie est réalisée pour 4 patients : une s'avère normale, la seconde montre une baisse du pic NAA, la troisième est riche en choline mais sans pic d'alanine et la dernière montre un pic modéré de choline et de myoinositol.

Les localisations tumorales sont variées. Pour un cas, cette donnée n'a pas pu être rapportée. Quatre vingt-sept méningiomes sont de localisation supratentorielle (84%). La série comporte 9 méningiomes spinaux localisés de C1 à L2 et 7 méningiomes localisés en fosse postérieure.

Parmi les tumeurs supratentorielles, 28 méningiomes sont situés au niveau de la base du crâne (5 au niveau du sinus caverneux, 3 au niveau de la selle turcique, 3 clinoïdes, 1 au niveau du trou occipital, 1 au niveau du clivus, 7 au niveau de l'aile sphénoide, 1 au niveau du foramen jugulaire, 4 au niveau du rocher, 2 dans l'étage antérieur et 1 non renseigné) ; 11 sont intraventriculaires (tous au niveau des ventricules latéraux sauf 1 au niveau du 3ème ventricule) ; 8 sont intraorbitaires développés aux dépends de la gaine du nerf optique ; 6 sont situés au niveau de la faux du cerveau ; 12 sont situés au niveau de la convexité et 11 sont parasagittaux.

La série comporte également 11 méningiomes sans attache durale rapportée. Sept méningiomes possèdent une seconde localisation. Deux méningiomes de la base du crâne sont très étendus (méningiome du rocher s'étendant à la tente du cervelet, au sinus caverneux, au sphénoïde et intraorbitaire, méningiome du sinus caverneux s'étendant au rocher et au clivus).

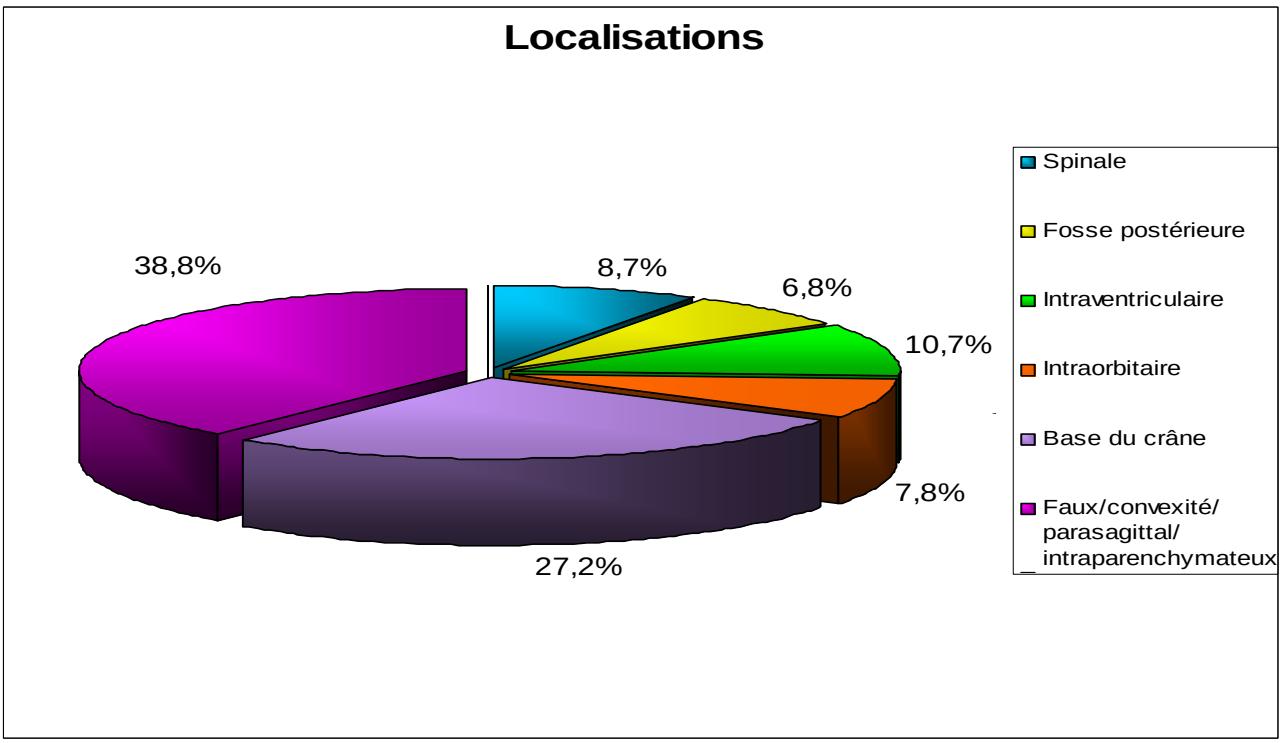


Figure 8 : Localisations des méningiomes (en pourcentage).

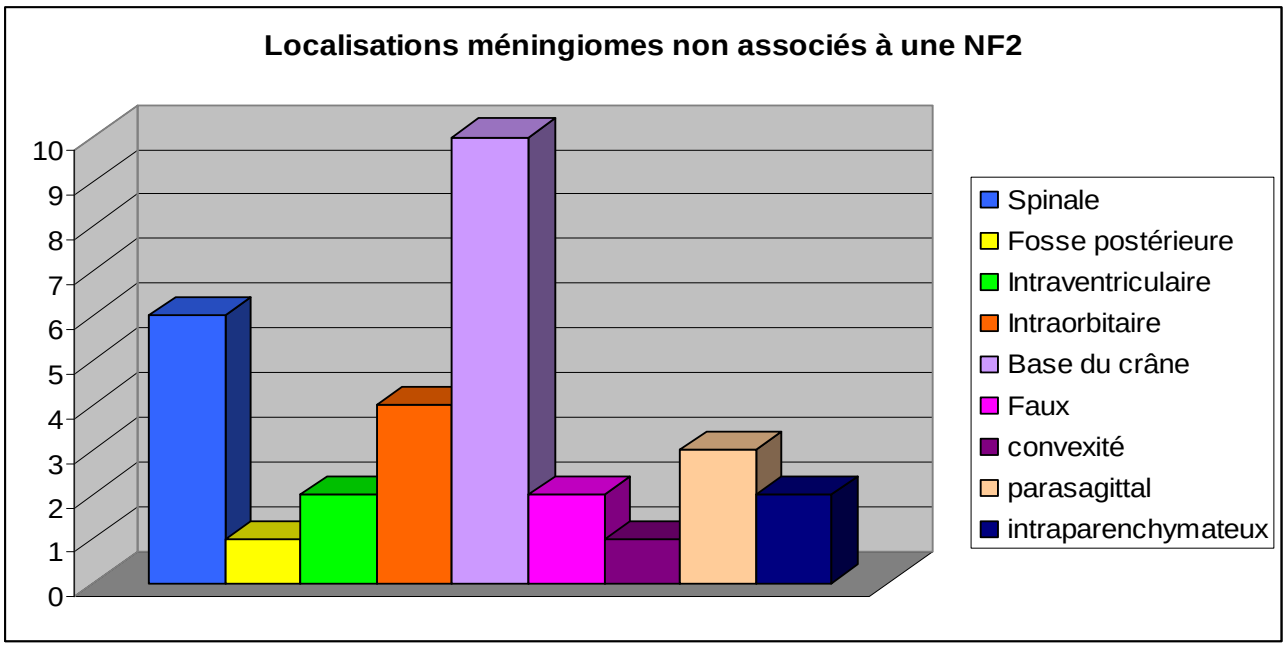


Figure 9 a : Localisations des méningiomes non associés à une NF2.

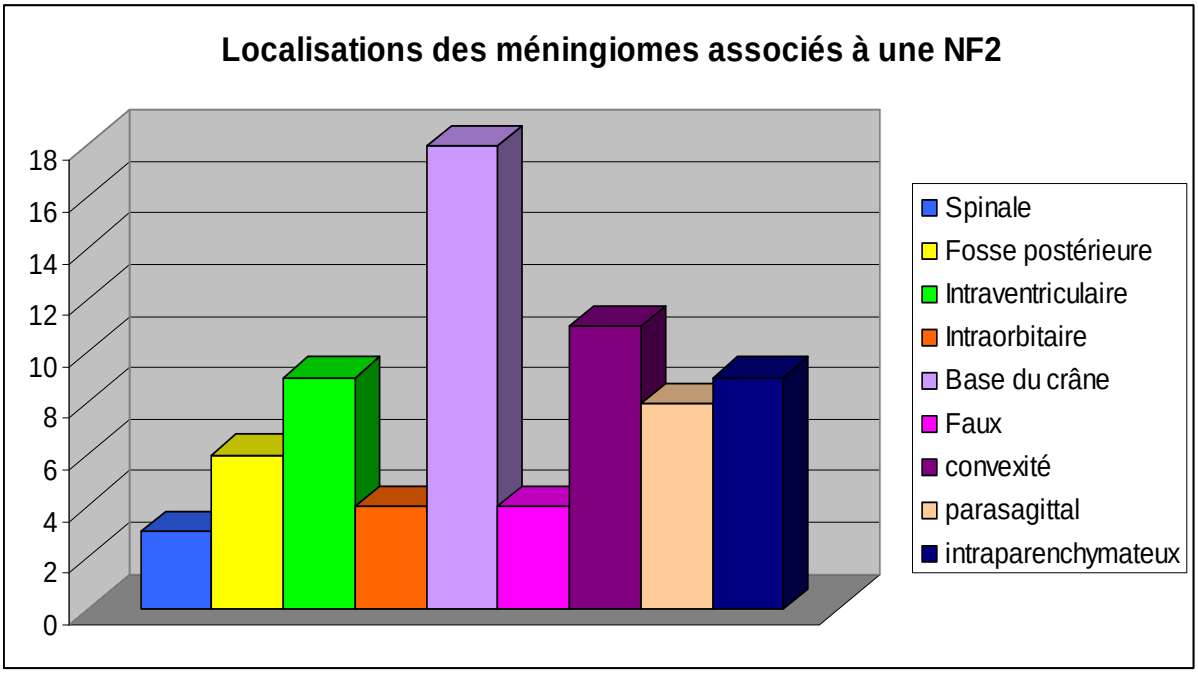


Figure 9 b: Localisations des méningiomes associés à une NF2.

Les localisations des méningiomes associés ou non à une NF2 sont à peu près similaires avec une majorité de méningiomes de la base du crâne dans les 2 cas. Néanmoins, les méningiomes intra ventriculaires ont été plus souvent observés dans le cadre d'une NF2 et les méningiomes spinaux étaient plus fréquents pour les patients non atteints de NF2.

3.1.4. Histologie

Compte-tenu de la présence de cas très anciens et de la diversité des centres, la relecture anatomo-pathologique des lames n'a pas été possible. Nous avons récupéré les comptes–rendus anatomopathologiques de chaque dossier, et quand ceux-ci n'étaient pas disponibles, nous avons joint directement les services d'anatomopathologie. Pour 15 cas, celle-ci n'était pas renseignée.

La série comporte 64 méningiomes de grade I (62%), 18 méningiomes de grade 2 (17%) et 7 méningiomes de grade III de l'OMS (7%). Quatre méningiomes d'histologie non renseignée réalisent une méningiomatose.

Parmi les 64 méningiomes de grade I, 19 sont méningothéliaux, 7 sont transitionnels, 9 mixtes, 8 fibroblastiques, 1 sécrétoire, 6 psammomateux, 1 pseudo épithélial. Pour 13 patients seul le grade OMS est renseigné. Parmi les 18 méningiomes de grade II, 5 sont des méningiomes à cellules claires, 5 sont des méningiomes atypiques et 1 est un méningiome chordoïde. Parmi les 7 méningiomes de grade III, 4 sont des méningiomes papillaires, 2 sont anaplasiques.

L'étude de l'index de prolifération cellulaire par l'analyse du Ki 67 n'a pas été réalisée pour les cas les plus anciens. La moyenne du Ki 67 pour l'ensemble de la série est de 12%, allant de 1% jusque 90%. Mais seulement 7 cas ont pu être étudiés : quatre méningiomes de grade I de l'OMS (Ki 67 = 2%, 5%, 4%, et 12%) et 3 de grade II de l'OMS (Ki 67 = 6%, 15% et 40%).

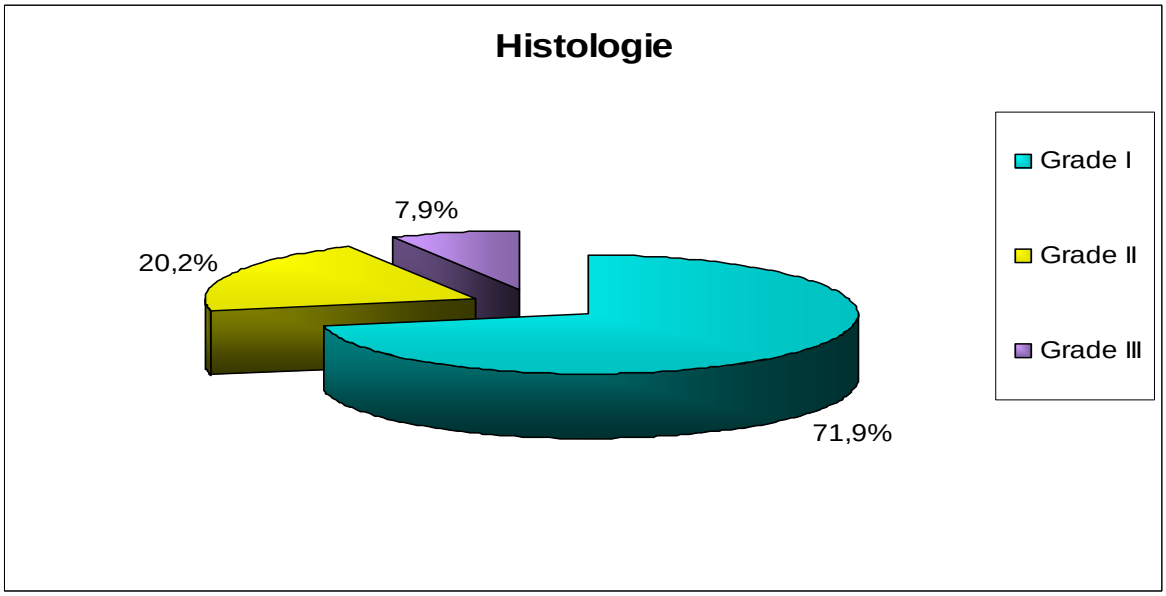


Figure 10: Répartition des grades histologiques.

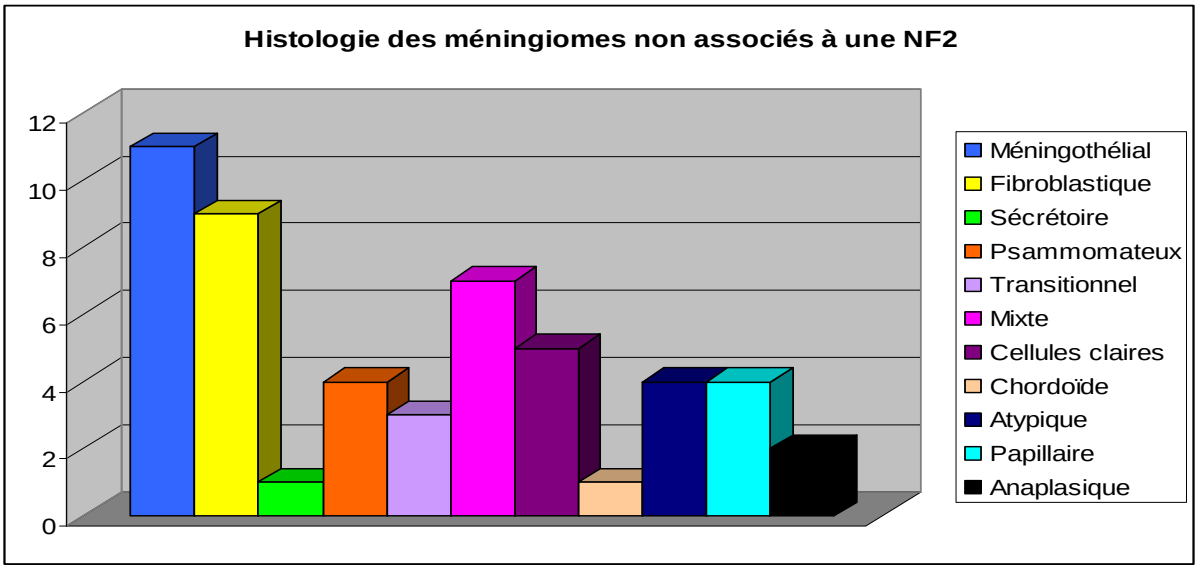


Figure 11 a : Histologie des méningiomes non associés à une NF2.

L'histologie des méningiomes associés à une NF2 et celle des méningiomes non associés à une NF2 est assez différente. En effet les méningiomes non associés à une NF2 sont majoritairement méningothéliaux mais constitués de tous les types histologiques (69% de grade I de l'OMS, 20% de grade II et 11% de grade III). Les méningiomes associés à une NF2 sont quant à eux majoritairement méningothéliaux et très rarement de haut grade de malignité (90% de grade I de l'OMS, 10% de grade II et pas de grade III).

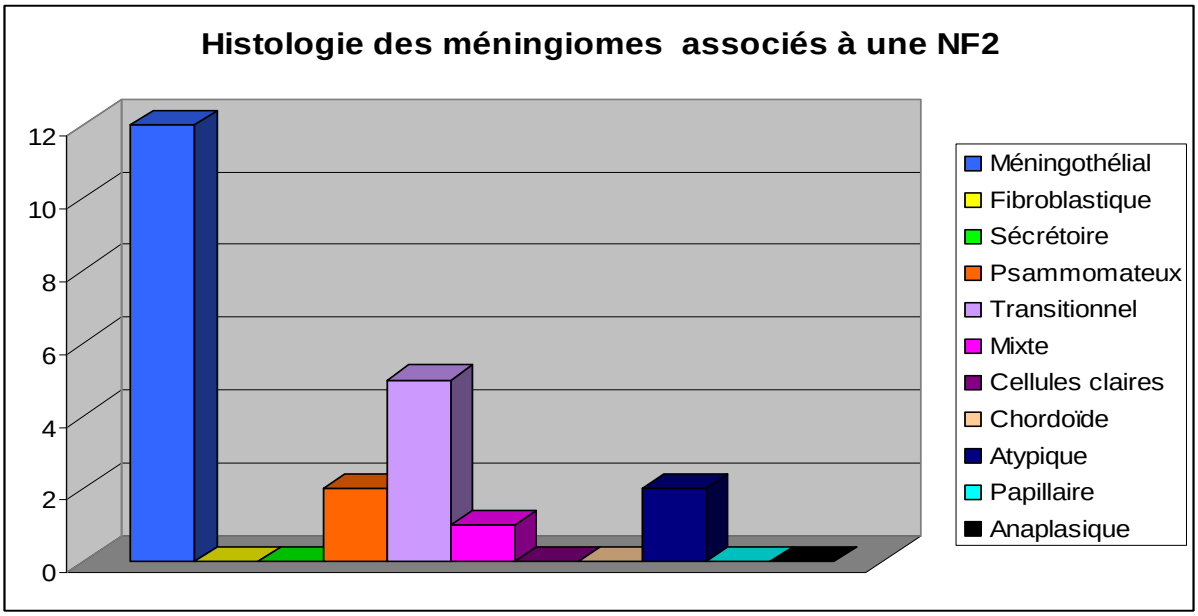


Figure 11 b : Histologie des méningiomes associés à une NF2

3.1.5. Chirurgie

La chirurgie est le premier traitement mis en œuvre pour tous les cas. La qualité de l'exérèse dépend de la localisation tumorale. Pour 4 dossiers, la qualité de l'exérèse n'a pas pu être récupérée (patients opérés initialement dans un autre pays, dossiers anciens et compte-rendus opératoires non disponibles).

Sur l'ensemble de la série, 64 (61%) patients bénéficient d'une exérèse complète, 18 (17%) d'une exérèse subtotale et 14 (13%) d'une exérèse partielle. Quatre patients ont une biopsie simple compte-tenu d'un risque chirurgical trop important. Une embolisation est réalisée pour 7 patients.

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

	Complète	**Subtotale**	**Partielle**	**Biopsie**
Base du crâne	11	9	6	1
Convexité/faux/ parasagittaux/ parenchymateux	30	6	1	1
Intraventriculaire	9	1	0	0
Orbitaire	3	1	4	0
Spinal	8	0	0	1
Fosse postérieure	2	1	3	1

Tableau 3 : Qualité de l'exérèse en fonction de la localisation tumorale (N= 100 patients).

Sur l'ensemble de la série, 44 patients (42%) ne présentent aucune complication chirurgicale. Pour 10 patients, la situation post opératoire n'est pas renseignée.

Les complications opératoires sont surtout des déficits neurologiques (21%) : 11 présentent des déficits moteurs, 5 des déficits des paires crâniennes, 1 une surdité, 2 une dysphasie. Tous ces déficits sont apparus en post opératoire immédiat et n'existaient pas au diagnostic. Ces déficits sont dans la majorité des cas rapidement régressifs. Trois patients présentent des troubles ophtalmologiques à type d'altération du champ visuel (hémianopsie ou quadranopsie latérale homonyme) ou

de baisse d'acuité visuelle. Un patient présente une kératite liée à l'anesthésie cornéenne.

Deux patients présentent des crises comitiales post opératoires. Un patient présente un retard de cicatrisation et 2 ont une reprise chirurgicale de leur cicatrice. Quatre patients présentent une hydrocéphalie post opératoire nécessitant la pose d'une valve de dérivation externe. Deux patients présentent une brèche ostéoméningée et 3 des hématomes extra duraux.

Un patient présente une cyphose post opératoire liée à une chirurgie d'un méningiome spinal.

Trois patients ont des complications infectieuses. Il s'agit : d'une ostéite à *propionibacterium acnes* traitée par multiples antibiotiques à large spectre pendant plusieurs mois et nécessitant l'ablation du volet crânien ; d'un abcès nécessitant une reprise chirurgicale et d'un empyème avec ostéite.

Un patient est atteint d'une tétraplégie post opératoire suite à une bascule C1-C2. Un patient décède en per opératoire par arrêt cardiaque sur hémorragie majeure, il s'agit d'un volumineux processus expansif fronto-pariétal refoulant le corps calleux avec apport vasculaire des deux carotides externes et de l'artère cérébrale antérieure, moyenne et postérieure gauche. Deux patients ont une lésion de l'artère d'Adamkiewicz. Un patient présente un diabète insipide post opératoire.

3.1.6. Radiothérapie

Vingt-cinq patients (24%) reçoivent une radiothérapie cérébrale. La dose moyenne reçue est de 54 Grays allant de 50 à 60 Grays. Les pratiques thérapeutiques sont différentes en fonction des équipes.

Parmi les 25 patients traités, une radiochirurgie par gammaknife est utilisée pour 3 patients, 4 patients reçoivent une protonthérapie, et tous les autres une radiothérapie conventionnelle.

Sept patients (28%) reçoivent ce traitement adjuvant après l'exérèse chirurgicale initiale. Il s'agit de 3 méningiomes de grade III papillaires (1 d'exérèse non renseignée, un d'exérèse totale et un d'exérèse subtotale) ; de 2 méningiomes de grade II (un d'exérèse subtotale et 1 biopsié) et de 2 méningiomes de grade I (1 découvert au décours d'un suivi de craniopharyngiome et d'exérèse totale, 1 d'exérèse subtotale).

La majorité des patients reçoivent la radiothérapie cérébrale après la première récidive (13 cas, 52%). Trois patients sont traités après la deuxième récidive.

Deux patients sont traités par gammaknife. Un patient atteint d'une neurofibromatose de type 2 est traité par gammaknife initialement pour un méningiome de grade I de la petite aile sphénoide et du sinus caverneux puis sur une seconde localisation para sagittale et rétro-clivale. Un second patient est traité 3 fois par gammaknife pour un méningiome caverneux d'histologie non renseignée ayant récidivé 3 fois permettant une stabilisation tumorale. Un troisième est traité par gammaknife sur une seconde récidive d'un méningiome de grade I.

Les complications observées sont la présence d'une zone d'alopécie en regard de la zone irradiée pour un patient, l'apparition d'une puberté précoce à l'âge de 8 ans associée à un déficit en hormone de croissance (patient traité par radiochirurgie puis 55 Gy) pour un second patient et pour le troisième une insuffisance hypophysaire post radique.

Cas n°	Radiothérapie	Grade OMS	Qualité 1ère exérèse	Evolution
N°3	2 nde récidive	Grade II	Totale	RC
N°4	1 ère récidive	Grade I	Totale	RC
N°8	adjuvante	Grade II	Biopsie	Stable
N°13	1 ère récidive	Grade I	Subtotale	Stable
N°14	GK 3 fois	NR	Subtotale	Stable
N°21	2 nde récidive	Grade II	Totale	Récidive et DC
N°27	1 ère récidive	Grade I	Subtotale	Stable
N°33	adjuvante	Grade III	NR	Récidive et DC
N°34	1 ère récidive	Grade III	Totale	Récidive et DC
N°41	1ère récidive et GK 2nde récidive	Grade I	Partielle	Stable
N°42	GK 2 fois	Grade I	Subtotale	Récidive opérée puis stable
N°46	adjuvante	Grade III	Subtotale	RC
N°52	1 ère récidive	NR	Biopsie	autre localisation
N°53	1 ère récidive	NR	Complète	récidive et autre localisation
N°57	adjuvante	Grade I	Partielle	Stabilité
N°63	adjuvante	Grade III	Totale	RC
N°71	adjuvante et 2nde récidive	Grade II	subtotale	DC
N°73	1 ère récidive	Grade I	Subtotale	Stable
N°74	1 ère récidive	Grade I	Partielle	Stable
N°75	2 nde récidive	Grade I	Totale	P d V
N°76	adjuvante	Grade I (NF2)	subtotale	Stable
N°78	1 ère récidive	NR	partielle	Stable
N°93	1 ère récidive	Grade I	subtotale	Récidive opérée puis stable
N°98	1 ère récidive	Grade II	Partielle	Progression
N°106	1 ère récidive	Grade III	Totale	Stable

Tableau 4 : Description des cas de radiothérapie.

3.1.7. Chimiothérapie

Peu de patients sont traités par chimiothérapie au cours de l'évolution de la maladie. Les pratiques sont hétérogènes selon les équipes onco-pédiatriques. Sept patients sont traités par chimiothérapie. Dans tous les cas la chimiothérapie est utilisée en cas de récidive tumorale et après la chirurgie et la radiothérapie.

Parmi les méningiomes de grade II, 3 patients sont traités. Il s'agit d'un patient atteint d'un méningiome temporal avec Ki 67 élevé (20%) en 3ème réévolution après chirurgie et radiothérapie et devenu inopérable. Il reçoit de du cyclophosphamide et de l'étoposide (50 mg/m2/j, 3 semaines/4 pendant 8 cycles) permettant une légère diminution du volume tumoral ; puis du témozolomide (60 mg/m2/j, 2 fois 6 semaines) permettant une stabilisation après la 1ère cure mais une réévolution est observée après la 2nde cure. Une reprise du cyclophosphamide et de l'étoposide (50 mg/m2/j 3 semaines/4 pendant 6 cures) est effectuée. La progression tumorale est importante et un traitement par vinblastine hebdomadaire (8 cures) est entrepris. On note une évolution majeure. Un traitement par méthotrexate et navelbine hebdomadaire est effectué (3 cures). On observe également une progression et un traitement par hydroxyurée (1 cure de 28 j) est réalisé. Malgré la chimiothérapie, la tumeur continue de progresser. Un traitement par bevacizumab est effectué pendant 4 mois ne permettant pas l'arrêt de la progression tumorale. Le témozolomide est repris mais l'enfant décède de l'évolution tumorale 9 ans après le début de la prise en charge. Le second patient est atteint d'un méningiome chordoïde de la base du crâne d'exérèse subtotale, il reçoit de la chimiothérapie (type et dose non précisés) après la 1ère récidive. Il récidive une seconde fois et reçoit de la radiothérapie mais décède d'une progression tumorale 7 ans et 3 mois après le début de la prise en charge. Le troisième est atteint d'un méningiome à Ki 67 élevé, étendu de la base du crâne (rocher, tente, sinus caverneux, sphénoïde intra-orbitaire) d'exérèse partielle. Il est traité par hydroxyurée et radiothérapie après une première récidive ne permettant pas un ralentissement de la progression tumorale et décède 2 ans et 9 mois après le diagnostic initial.

Pour les méningiomes de grade III, 2 patients sont traités par chimiothérapie. Il s'agit d'un patient atteint d'un méningiome papillaire avec Ki 67 très élevé (90%). Il reçoit 5 cures du protocole « huit drogues en un jour ». Puis, devant l'évolutivité une cure de

carboplatine et étoposide sur 3 jours, puis de l'hydroxyurée *per os*, 3 semaines par mois. Malgré ce traitement, la lésion continue de progresser et le patient décède 1 an après le début de la prise en charge.

Le second patient est atteint d'un méningiome anaplasique d'exérèse totale. Il reçoit de la chimiothérapie (type et dose non précisés) sur une 1ère récidive associée à de la radiothérapie et une seconde exérèse totale permettant la mise en rémission complète avec un suivi de 9 mois.

Deux patients atteints d'une méningiomatose, sont traités par hydroxyurée *per os*. Pour le premier patient, ce traitement permet initialement une stabilisation des multiples lésions tumorales puis une évolutivité importante est constatée et une radiothérapie est effectuée. Par la suite, les lésions se stabilisent avec un suivi de 13 ans. Pour le second, ce traitement est effectué après radiothérapie et multiples récidives tumorales. Il est effectué initialement à 500 mg/j puis 1,5 g/j et permet une stabilisation des lésions avec un suivi de 30 ans par rapport à la prise en charge de la première lésion.

3.1.8. Suivi et devenir

Le délai moyen de suivi est de 5 ans et 5 mois. Huit patients sont décédés (7,7%), 11 sont perdus de vue (retour dans le pays d'origine) (11%), 2 (1%) sont en réévolution tumorale, 31 (29%) ont des lésions stabilisées au dernier contrôle d'imagerie, 15 (13,5%) sont stables au niveau de la première localisation tumorale mais avec apparition de nouvelles localisations et 37 (36%) sont en rémission complète.

L'évolution des patients avec ou sans neurofibromatose est résumée dans les 2 organigrammes ci-dessous.

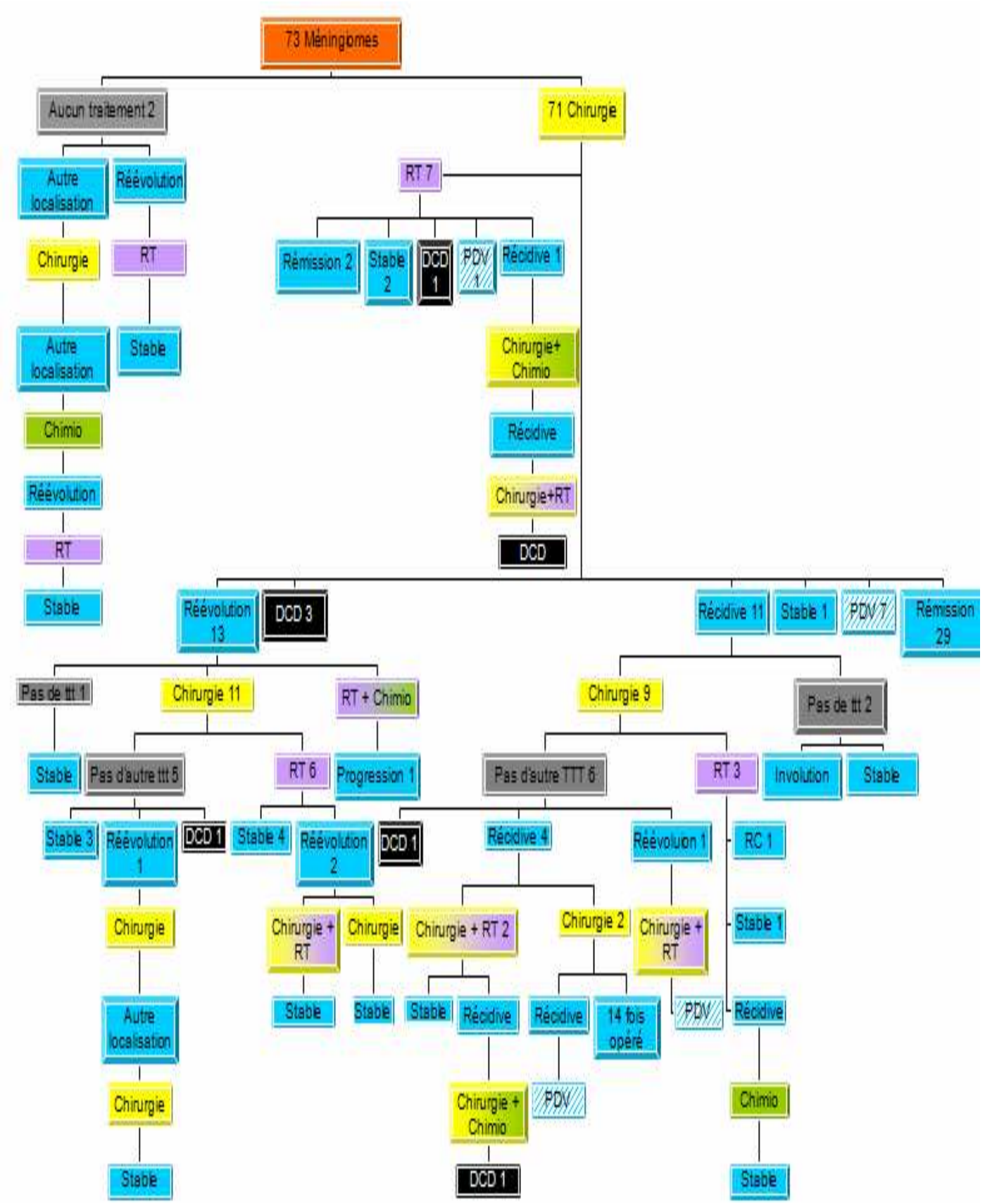


Figure 12 : Evolution des méningiomes non associés à une NF2.

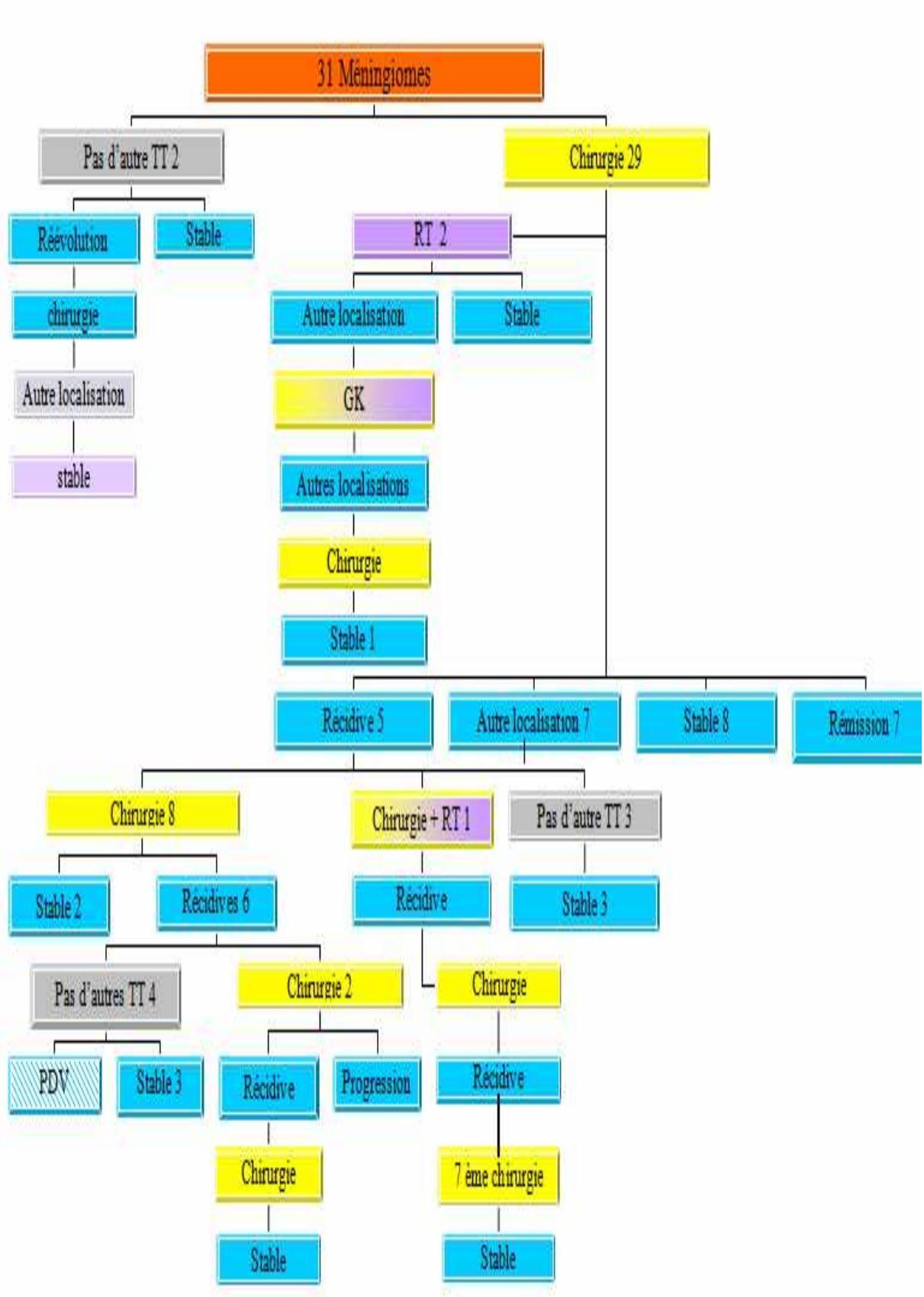
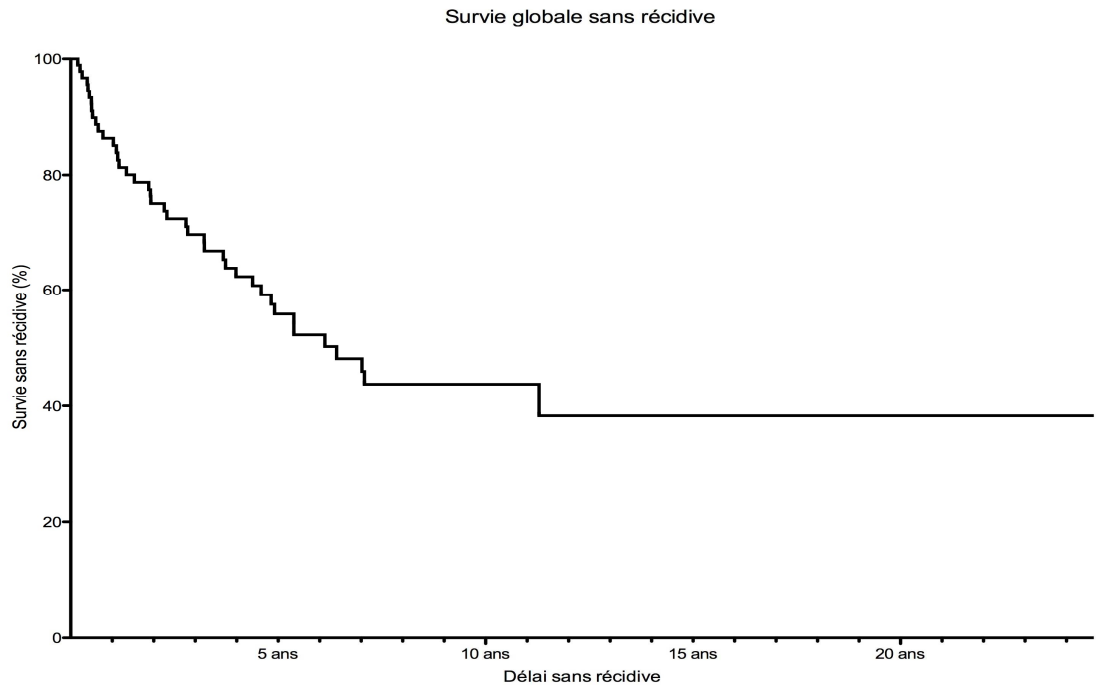


Figure 13: Evolution des méningiomes associés à une NF2.

Parmi les 84 patients vivants et non perdus de vue, 30 patients (36%) présentent des séquelles liées à la prise en charge thérapeutique et/ou à la pathologie tumorale : 17 présentent une comitialité souvent réfractaire aux traitements, 12 des troubles visuels (réduction du champs visuel, cécité), 7 des troubles auditifs (acouphènes, surdité surtout pour les patients atteints de NF2 avec association à des neurinomes de l'acoustique), 21 des déficits neurologiques (déficits des paires crâniennes, déficits hémicorporels, troubles de la marche…), 1 patient présente des céphalées intenses nécessitant un recours aux morphiniques et 2 des troubles mnésiques dont un avec difficultés d'apprentissage, ralentissement cognitif et troubles de l'attention ; 1 patient présente des troubles du comportement avec détérioration des fonctions supérieures, 1 patient présente une hypertension intracrânienne et 3 des désordres endocriniens (hypothyroïdie centrale, puberté précoce et insuffisance hypophysaire).

3.2. Analyse univariée des facteurs pronostiques

3.2.1. Survie globale et sans récidive

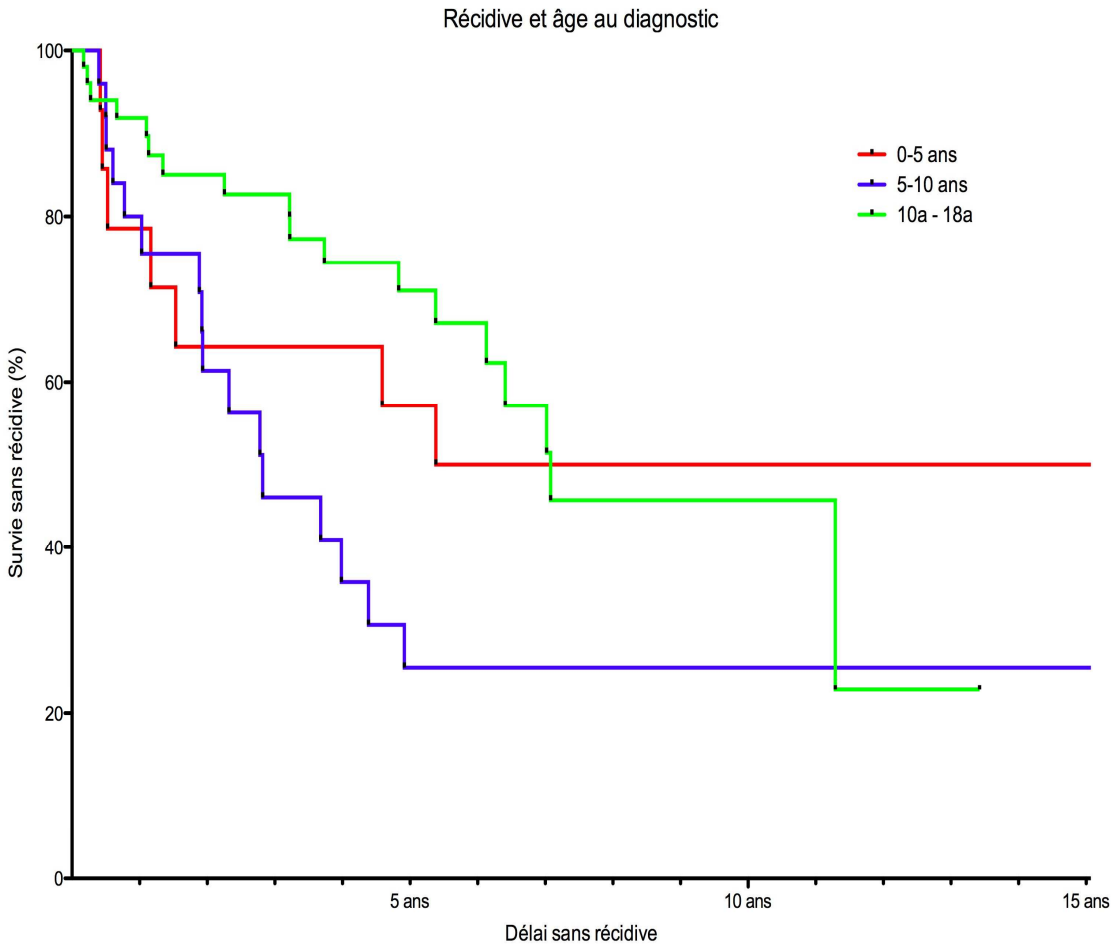


Graphique 2: Survie sans récidive de l'ensemble de la population.

Pour l'ensemble de la série, la survie globale à 5 et 10 ans est respectivement de 95% et 86%. La survie globale sans récidive est de 56% à 5 ans et 42% à 10 ans.

3.2.2. Survie sans récidive en fonction de l'âge

L'âge n'est pas un facteur pronostique (p = 0,08). La survie sans récidive à 5 ans est de 57% pour les 0-5 ans, de 26% pour les 5-10 ans et de 71% pour les 10-18 ans. A 10 ans, la survie sans récidive est de 50% pour les 0-5 ans, de 26% pour les 5-10 ans et de 46% pour les 10-18 ans.

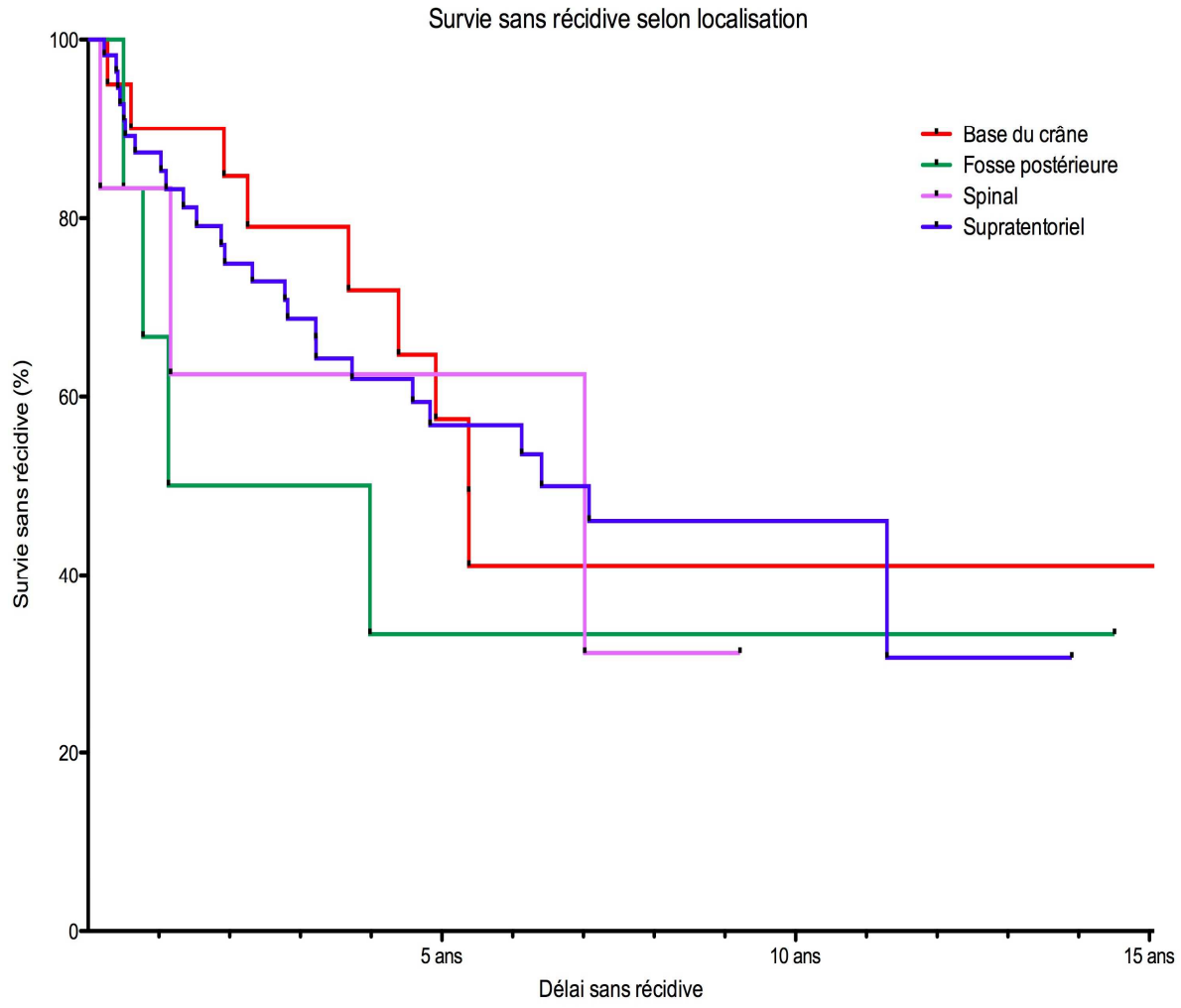


Graphique 3 : Survie sans récidive en fonction de l'âge (courbe de Kaplan-Meier).

La médiane de survie sans récidive est de 235,9 mois pour les 0-5 ans, de 34,3 mois pour les 5-10 ans et de 86,1 mois pour les 10-15 ans.

3.2.3. Survie sans récidive en fonction de la localisation

La localisation n'influence pas le pronostic. En effet la différence statistique de la survie globale et sans récidive en fonction de la localisation n'est pas significative (p = 0,8). La survie sans récidive à 5 ans est de 58% pour les méningiomes de la base du crâne, 57% pour les méningiomes supratentoriaux, 63% pour les méningiomes spinaux et 33% pour les méningiomes de la fosse postérieure.

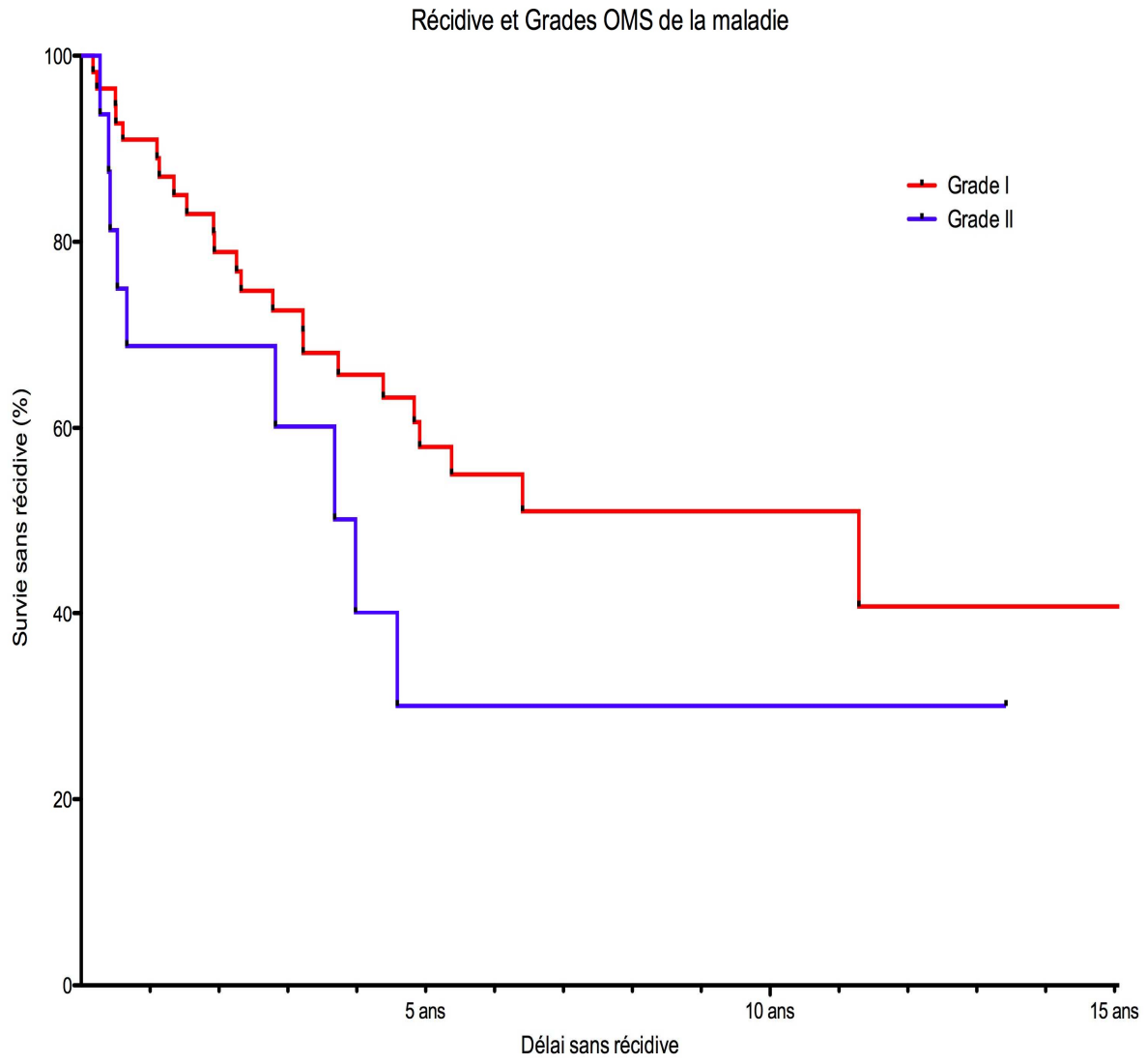


Graphique 4 : Survie sans récidive en fonction de la localisation (courbe de Kaplan-Meier).

La médiane de survie sans récidive est de 65,43 mois pour les méningiomes de la base du crâne, de 31,13 mois pour les méningiomes de la fosse postérieure, de 85,4 mois pour les méningiomes spinaux et de 78 mois pour les méningiomes supratentoriaux.

3.2.4. Survie sans récidive en fonction du grade OMS

La différence n'est pas non plus significative en fonction du grade histologique (p = 0,14). Nous avons uniquement comparé les méningiomes de grade I aux méningiomes de grade II, notre série n'étant constituée que d'un faible nombre de méningiomes de grade III. La survie sans récidive à 5 ans est de 58% pour les grades I et 30% pour les grades II. Elle est de 51% à 10 ans pour les grades I et de 30% pour les grades II.

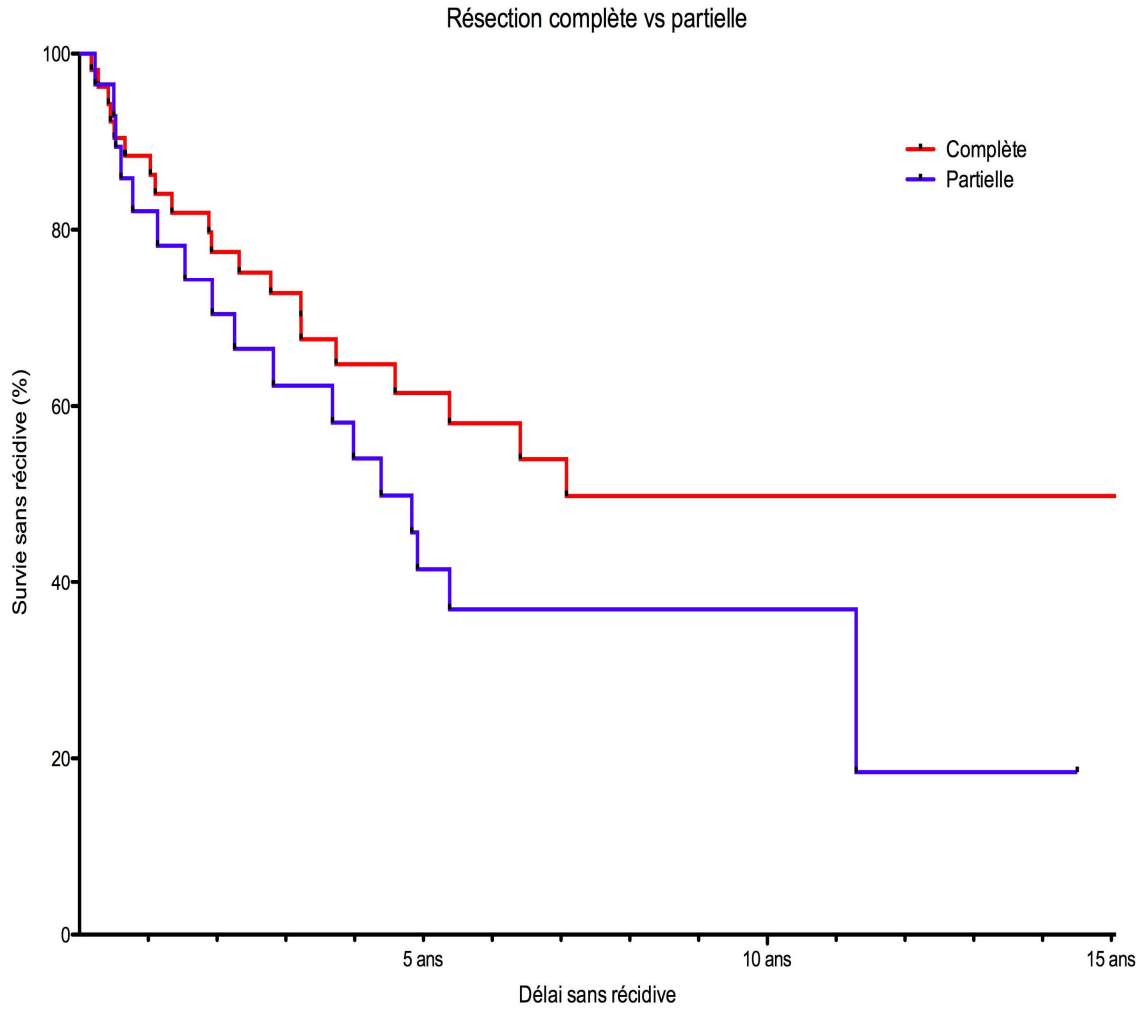


Graphique 5 : Survie sans récidive en fonction du grade OMS (courbe de Kaplan-Meier).

La médiane de survie sans récidive est de 137,37 mois pour les méningiomes de grade I et de 48,47 mois pour les méningiomes de grade II.

3.2.5. Survie sans récidive en fonction de la chirurgie

La chirurgie complète ou partielle n'est pas non plus un facteur pronostique significatif (p = 0,16). Le test de Breslow-Wilcoxon n'est pas non plus significatif (p = 0, 3). La survie sans récidive à 5 ans est de 61% pour les patients avec une exérèse complète et de 41% pour les autres patients. La survie sans récidive est de 50% à 10 ans pour les patients avec une exérèse complète et de 37% pour les autres patients.

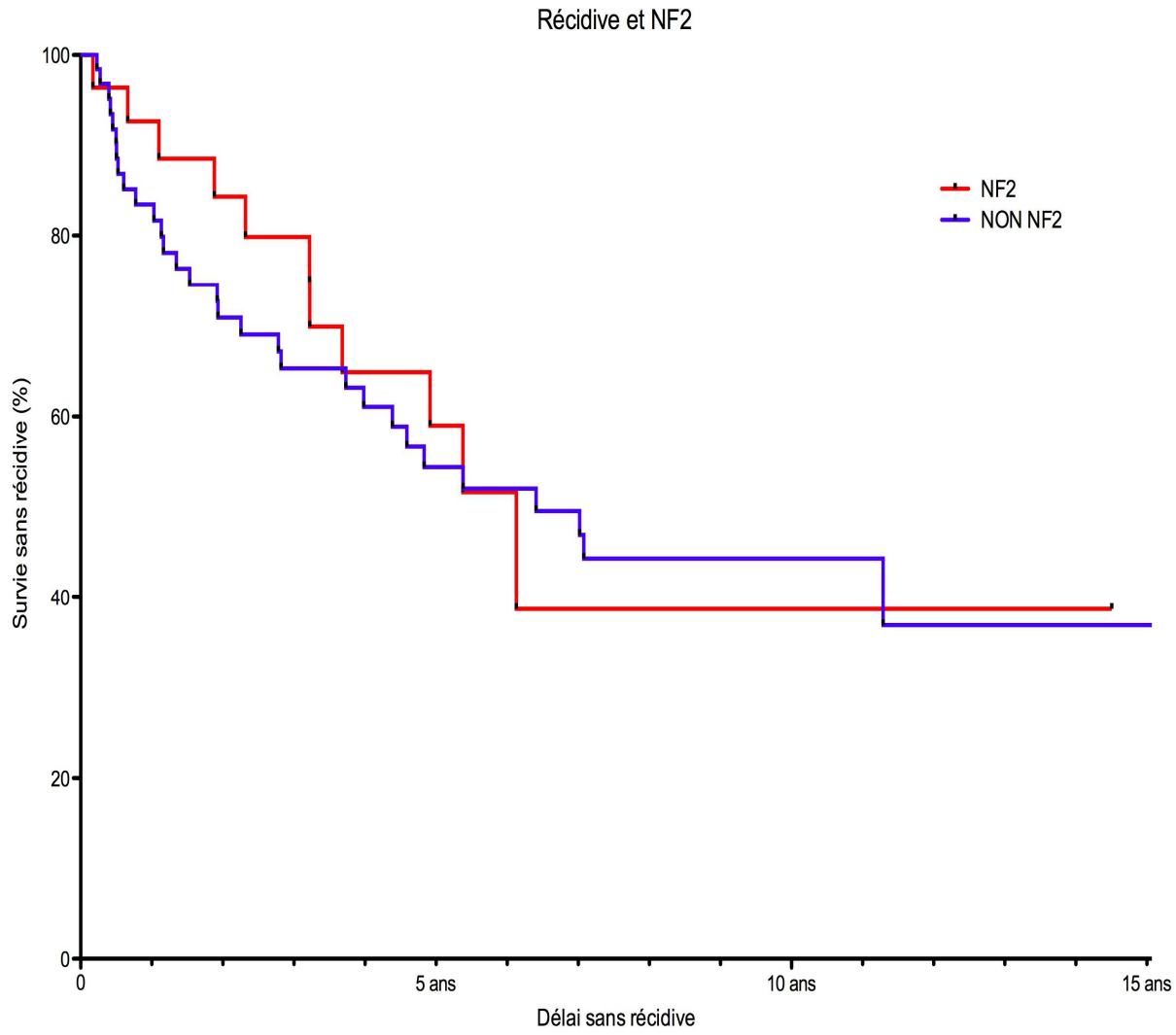


Graphique 6 : Survie sans récidive en fonction de la chirurgie (courbe de Kaplan-Meier)

La médiane de survie sans récidive est de 86,13 mois pour les patients avec chirurgie complète et de 53,36 mois pour les autres.

3.2.6. Survie sans récidive en fonction de l'association à une NF2

L'association à une NF2 n'est pas non plus un facteur pronostique (p = 0,7). La survie sans récidive à 5 ans est de 59% pour les méningiomes associés à une NF2 et de 54% pour les méningiomes non associés à une NF2. La survie sans récidive à 10 ans est de 39% pour les méningiomes associés à une NF2 et 44% pour les méningiomes non associés à une NF2.



Graphique 7 : Survie sans récidive en fonction de l'association à une NF2.

La médiane de survie sans récidive est de 74,56 mois pour les méningiomes associés à une NF2 et de 77,97 mois pour les méningiomes non associés à une NF2.

3ème PARTIE : DISCUSSION

4. DISCUSSION

Les méningiomes pédiatriques sont des entités tumorales très rares. Ils représentent selon les séries 0.4 à 4.6% de toutes les tumeurs cérébrales infantiles et 1,5 à 2% des cas de méningiomes intracrâniens [3].

Les séries publiées ne concernent qu'un faible nombre de cas ; la plus grande série, publiée par Rushing *et al*., comporte 87 cas de patients de moins de 20 ans [26]. Cependant, plus de 600 cas de méningiomes pédiatriques ont été rapportés dans la littérature [79]. Les données sont difficilement comparables, certaines séries ne rapportant que les méningiomes de l'enfant de moins de 12 ans, d'autres ayant exclus les cas associés à une neurofibromatose, certaines n'ayant que peu de recul par rapport à l'évolution finale de la maladie et d'autres de nombreux perdus de vu. Une grande hétérogénéité de recueil des données rend la comparaison encore plus difficile. Certaines études rapportent les signes cliniques et radiologiques, d'autres sont moins exhaustives ; certaines études ne rapportent pas les doses de radiothérapie ou le type de chimiothérapie délivrés. La classification histologique n'est pas comparable entre les séries car la classification de l'OMS n'est appliquée que depuis 2000. Enfin, il s'agit souvent d'études rétrospectives.

Ces écueils méthodologiques sont inhérents à la rareté de cette tumeur chez l'enfant et sont bien sur retrouvés dans notre étude rétrospective.

Notre travail permet d'étudier l'évolution d'un nombre important de tumeurs mais comporte néanmoins quelques points négatifs. Il s'agit, en effet, d'une étude rétrospective. Les classifications anatomopathologiques ne distinguaient par les trois grades de méningiomes avant 2000 et nous avons dû extrapoler les résultats des comptes-rendus anatomopathologiques qui nous ont été fournis. Il n'a pas été

possible d'organiser une relecture centralisée de chaque lame en anatomopathologie étant donné la présence de cas très anciens. Les comptes-rendus d'imagerie n'ont pas toujours été disponibles (parfois réalisés en ville et conservés par le patient, parfois réalisé dans d'autres pays). Certains centres n'ont pas participé à l'étude. Enfin, nous avons inclus dans cette étude des patients pris en charge entre 1974 et 2010, or les pratiques diagnostiques mais aussi thérapeutiques ont beaucoup évolué durant cette longue période. Cependant, les différentes données collectées nous permettent d'avoir une vue intéressante sur l'épidémiologie, l'évolution tumorale et les pratiques thérapeutiques.

➢ Epidémiologie

La moyenne d'âge de survenue des méningiomes est plus tardive par rapport aux autres tumeurs cérébrales infantiles [79]. **L'âge moyen de survenue des méningiomes dans notre série est de 10 ans et 2 mois**, soit à peu près identique à celui des séries déjà publiées. Dans la littérature, cet âge moyen varie de 7,3 ans pour la série de Maranhao-Filho *et al*. [7] ; à 15,53 ans pour la série de Menon *et al*. [18].

Rochat *et al*. ont suggéré que les méningiomes chez les garçons se présentaient à des âges plus jeunes que chez les filles [80]. **Les méningiomes congénitaux sont beaucoup plus rares**, seulement 27 cas ont été décrits dans la littérature entre 1 et 12 mois [81]. Notre série est constituée de 3 méningiomes apparus avant un an : un méningiome intraventriculaire chez une fille de 4 mois et 2 méningiomes de la convexité apparus chez une fille de 1 an et un garçon de 5 mois. Aucun de ces 3 nourrissons n'avait d'antécédent familial de neurofibromatose.

La répartition selon le sexe montre dans notre étude et dans la majeure partie des séries pédiatriques, une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,22 :1. L'inverse est observé dans la population adulte où le sexe ratio est habituellement de 2 femmes pour 1 homme [5]. La prédominance masculine est plus

importante chez le jeune enfant par rapport à l'adolescent et semble être absente dans certaines séries chez les patients atteints de NF2 [18]. Cependant, dans notre série la prépondérance masculine s'observe également chez les patients atteints de NF2 puisque 19 des 31 cas de méningiomes associés à une NF2 sont des garçons.

Il a été démontré qu'un tiers des méningiomes exprimaient des récepteurs à la progestérone sur leurs membranes cellulaires. L'aggravation réversible des symptômes pendant les périodes d'excès de progestérone comme la grossesse, supporte l'hypothèse d'une dépendance du méningiome aux taux de progestérone agissant comme un facteur stimulant [5]. Ainsi, une aggravation des signes neurologiques a pu être observée durant la phase lutéale du cycle et surtout au cours de la grossesse. L'évolution des signes neurologiques a été attribuée aux variations du volume tumoral induites par les sécrétions hormonales qui agiraient sur la vascularisation et favoriseraient l'œdème [5].

La prédominance des cas masculins de méningiomes pédiatriques est un phénomène encore incompris mais il faut souligner que cette observation est très variable selon les études. De plus les récepteurs à la progestérone sont présents avec la même fréquence quel que soit l'âge au diagnostic, ce qui souligne l'importance de l'influence hormonale y compris dans les cas pédiatriques [18].

Référence	Nb de patients	Incidence(%)	Ages	Sexe (M : F)
Germano (1994)	23	2,4	6-21	14 : 9
Erdinçler (1998)	29	2,4	-	18 : 11
Amirjamshidi (1999)	24	1,1	2-17	***10 : 13***
Im (2001)	11	1,9	0,6-14	***5 : 6***
Zwerdling (2002)	18	-	1,6-17	***8 : 10***
Rochat (2004)	22	1,4	1-14	***8 : 14***
Rushing (2005)	87	2,9	0,5-20	52 : 35
Tufan (2005)	11	3,9	1,2-17	6 : 5
Liu (2008)	12	-	1,5-15	-
Maranhao-Filo (2008)	7	2,1	1,5-12	4 : 3
Alexiou (2008)	8	2,2	3-14	6 : 2
Li (2009)	34	-	2-17	-
Menon (2009)	38	1,9	2,5-20	20:18
Gao (2009)	54	-	2,75-18	29:25
Lakhdar (2010)	21	-	2-16	13 :8
Notre série	**104**	**-**	**0,4-17**	**58 :46**

➢ Localisations

La fréquence des différentes localisations semble être différente chez l'enfant par rapport à l'adulte. Chez l'adulte, les méningiomes sont plus fréquemment localisés au niveau de la convexité ou parasagittaux (>50% des cas) [82]. Chez l'enfant, ils se présentent fréquemment dans des localisations atypiques, notamment dans **les ventricules latéraux, la fosse postérieure et le parenchyme cérébral sans attachement dural** [7].

Nous avons trouvé dans notre étude une forte incidence des localisations intraventriculaires (10,7%) par rapport aux séries adultes (0,5 à 4,5%) [83]. Bien que les méningiomes intraventriculaires soient relativement plus fréquents dans la population pédiatrique, ils se présentent très rarement dans le troisième ventricule [81]. Les méningiomes de la base du crâne sont les plus fréquents (27,2% des cas)

dans notre série. Les méningiomes spinaux peuvent représenter jusqu'à 15% des localisations chez l'enfant et restent beaucoup plus rares chez l'adulte [6].

L'absence d'attachement dural est également une autre caractéristique des méningiomes pédiatriques (28,5%) comparé aux séries adultes (quelques rares cas) [83]. Dans notre série 10,7% des méningiomes sont de localisation intraparenchymateuse sans attache durale. La plus grande proportion de méningiomes sans attachement dural chez l'enfant pourrait être expliquée par la présence d'éléments leptoméningés dans le parenchyme cérébral et la forte proportion de méningiomes intraventriculaires pourrait être expliquée par la présence de cellules arachnoïdiennes dans les plexus choroïdes [7].

L'apparition de multiples méningiomes est considérée comme rare chez l'enfant, avec une fréquence de 2,5% des cas, mais plus fréquente lors de l'association à une NF2 (40%) [79]. Dans notre série, 5 enfants (7%) atteints de méningiomes non associés à une NF2 présentent de multiples localisations dont 3 réalisent une méningioangiomatose. La présence d'une mosaïque somatique pourrait expliquer chez certains patients à priori non atteints de neurofibromatose, la présence de multiples méningiomes [15]. En effet, dans ce cadre, une partie seulement des cellules porte la mutation, ainsi la recherche de la mutation sur des tissus non tumoraux comme les leucocytes par exemple, peut aboutir à un résultat faussement négatif [15]. Parmi les 31 enfants atteints de NF2, 11 (36%) présentent de multiples autres localisations dont 1 réalise une méningioangiomatose.

Nous rapportons également le cas d'une fille de 11 ans sans antécédents de neurofibromatose, atteinte de multiples méningiomes à la fois intracrâniens (pontocerebelleux droit avec extension cervicale, faux) et intraspinaux (D1-D2, D8, D10 et L3) stable avec un suivi de 13 ans après de multiples interventions chirurgicales, chimiothérapie par hydroxyurée et radiothérapie. Les méningiomes de localisations multiples à la fois spinaux et crâniens sont très rares et seulement 18 cas ont été rapportés dans la littérature dont 3 cas pédiatriques [84].

Les localisations multiples sont parfois difficilement distinguables de métastases. **Les métastases de méningiomes sont extrêmement rares** concernant moins de 0,1% des cas dans la littérature [85]. Un seul cas de méningiome métastatique est

rapporté dans notre série, il s'agit d'un méningiome papillaire récidivant après une chirurgie complète avec multiples métastases cérébrales et spinales et Ki 67 très élevé, à 90%.

Les enfants se présentent plus volontiers avec des tumeurs de taille très importante malgré le fait que la durée de la symptomatologie avant l'admission soit dans cette population en générale relativement courte [3].

Dans la série d'Erdincler *et al*., 59% des méningiomes pédiatriques étaient de taille supérieure à 5 cm [81]. Dans leur revue de la littérature concernant 82 cas de méningiomes pédiatriques, Liu *et al*. ont rapporté une taille moyenne de 5,8 cm [86]. Dans une autre série de 34 méningiomes, Li et al. ont trouvé 19 tumeurs de plus de 5 cm, 11 d'entre elles étaient d'évolution favorable [82]. Ainsi, le concept de tumeur volumineuse associée à une agressivité plus importante et à un pronostic plus défavorable ne semblerait pas s'appliquer dans le cadre des méningiomes pédiatriques.

- Signes cliniques

Les signes cliniques révélateurs n'ont rien de spécifique par rapport à ceux présentés lors du diagnostic d'autres tumeurs cérébrales et ne permettent pas de définir le caractère agressif de la tumeur.

La moyenne de durée de la symptomatologie avant le diagnostic varie de 4,5 mois à 1, 6 ans. Les méningiomes de grade II-III ont une évolution plus rapide [87].

La présentation clinique initiale dépend avant tout du site de localisation tumorale. Les manifestations cliniques les plus fréquemment rencontrées sont **les déficits neurologiques** (48% des cas dans notre série probablement lié à notre forte proportion de méningiomes de la base du crâne) à type de déficit moteur ou sensitif, de trouble visuel ou de déficit des paires crâniennes ; **les signes d'hypertension intracrânienne**, et **les crises comitiales** (22% des cas).

Quelques cas de nourrissons se présentant avec des méningiomes géants entrainant l'augmentation du périmètre crânien et l'absence de fermeture des fontanelles sont rapportés dans la littérature [3]. L'apparition d'une masse locale ou la palpation d'une masse sur la voûte crânienne peut être le seul signe de méningiome, en particulier chez le jeune enfant [81] ; ce signe a permis de révéler 9 tumeurs dans notre série.

Les méningiomes chez l'enfant se développent plus fréquemment dans les ventricules et peuvent donc facilement obstruer la circulation du liquide cérébrospinal, expliquant la fréquence élevée des signes d'hypertension intracrânienne [86]. L'incidence des crises comitiales au diagnostic est moindre chez l'enfant par rapport à l'adulte et l'enfant présente plus fréquemment des crises convulsives généralisées alors qu'elles sont majoritairement partielles dans la population adulte [86].

- Imagerie

Les méningiomes se présentent en IRM sous la forme d'une tumeur iso-intense en T1 et le plus souvent hyper-intense en T2 avec **fort rehaussement après injection de gadolinium**.

Ils sont fréquemment **multikystiques** (15% versus 2 à 4% dans les séries adultes), ce qui rend leur diagnostic difficile surtout chez l'adolescent [83]. Dans notre série 8% seulement des méningiomes présentent une composante kystique. La composante kystique est liée à la présence de tissu nécrotique, en dégénérescence ou hémorragique [3]. Il n'existe donc pas chez l'enfant de corrélation entre la présence de ces images multikystiques et le grade de malignité de la tumeur [3]. Dans notre série, parmi les méningiomes présentant une composante kystique, nous avons trouvé 4 méningiomes de grade I et 3 méningiomes de grade II (2 à cellules claires et 1 atypique).

Des **calcifications** sont présentes dans 21% des cas de notre série et majoritairement associées à une histologie de grade I (14 cas/18).

Un **œdème péritumoral** peut être présent correspondant à la combinaison d'un œdème vasoplègique et de la gliose cérébrale [3] ; il est présent dans 34% des cas de notre série (4 grade I, 3 grade II et 1 grade III). Il n'y a pas de corrélation entre la présence d'un œdème et la taille de la tumeur ou son grade histologique [79].

Par contre Gao *et al*. ont montré que **les méningiomes malins prenaient plus fréquemment le contraste de manière hétérogène** [3]. Dans notre série, sur 7 tumeurs prenant le contraste de manière hétérogène, 2 tumeurs sont des méningiomes de grade II et 2 sont des méningiomes de grade III.

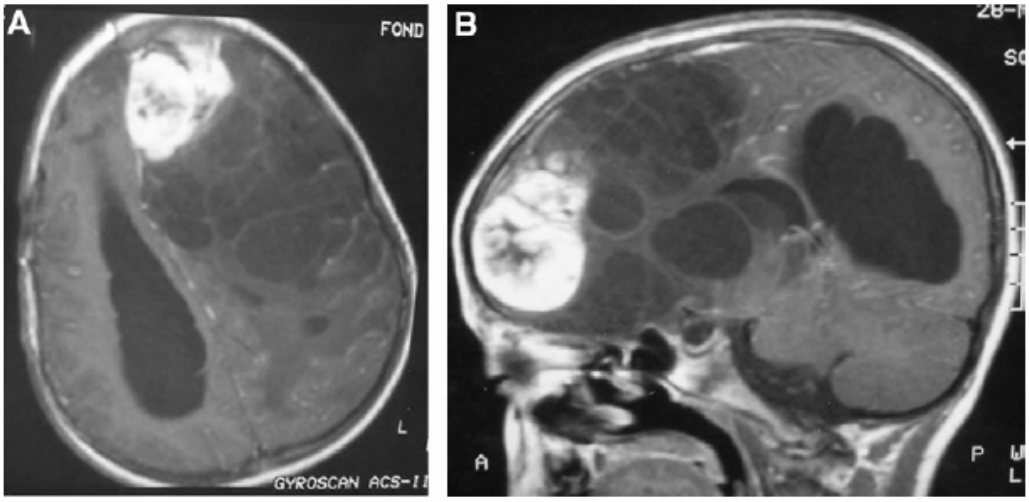


Figure n°14 : Méningiome chordoïde en IRM. Coupe a xiale T1 après injection de gadolinium (A) et coupe sagittale (B). Tumeur kystique multi lobulaire avec rehaussement frontal solide et parois kystiques [79].

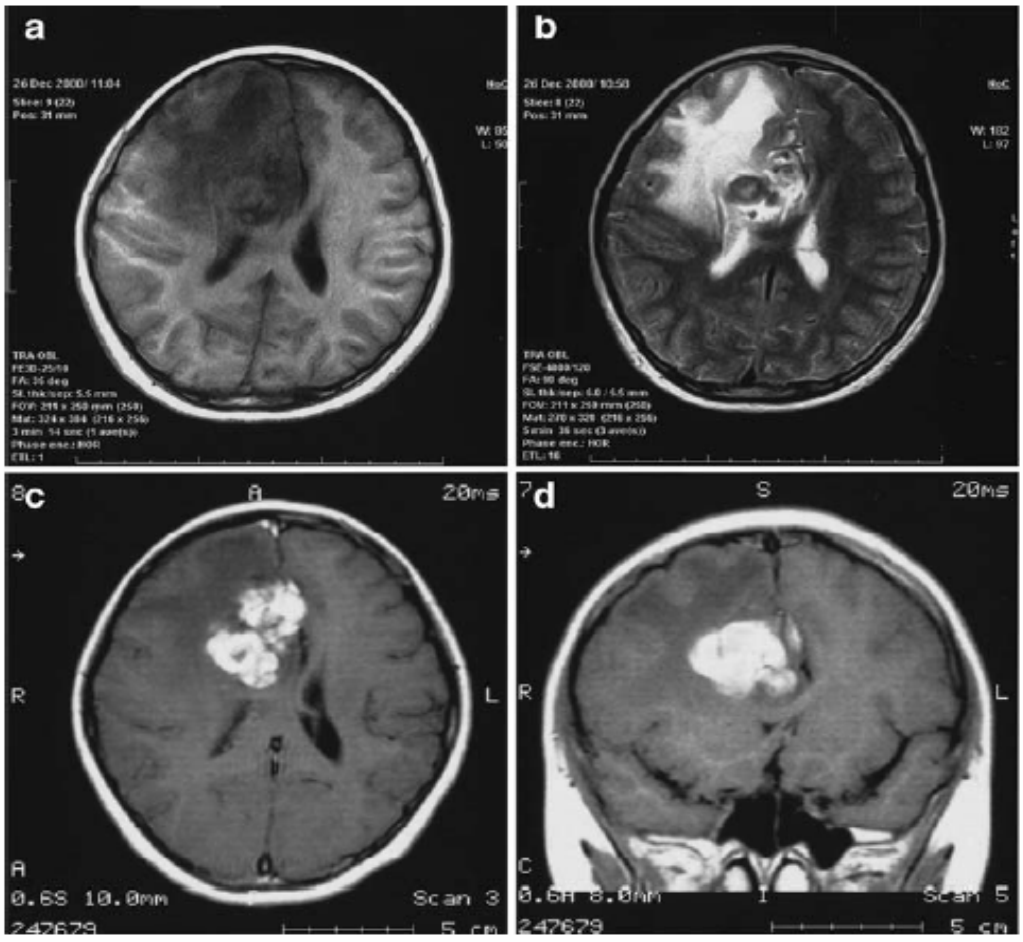


Figure 15 : Méningiome atypique en IRM. Coupe axiale T1 (a) et T2 (b). Tumeur hétérogène de la faux avec œdème et effet de masse. Coupes axiale (c) et coronale (d) rehaussement hétérogène en T1 sans délimitation franche [3].

Dans certains cas, la spectroscopie peut être utile afin de différencier les méningiomes d'autres tumeurs intracrâniennes (métastases ou gliomes). Les caractéristiques les plus souvent rapportées sont : un pic de glutathion réduit, un pic de glutamate/glutamine, un taux bas de N-acétylaspartate et l'absence d'élévation de la choline [88]. Cependant les résultats de l'étude de 4 patients dans notre série s'avèrent très divers : un patient a une spectroscopie normale, deux autres ont une spectroscopie riche en choline, et seul un patient possède l'une des caractéristiques décrites dans la littérature (baisse du pic de N-acétylaspartate). Etant donné le faible nombre de cas, il est cependant impossible de conclure.

Les méningiomes possèdent également des récepteurs à la somatostatine et la scintigraphie à l'octréotide pourrait s'avérer utile dans le diagnostique de ces tumeurs. Un de nos patients a montré une forte fixation à ce marqueur. Cette technique reste néanmoins peu spécifique pour différencier les méningiomes d'autres tumeurs comme les gliomes de haut grade et des études supplémentaires sont nécessaires, afin d'évaluer l'apport de cette technique [48].

- Histologie

Tous les types histologiques de méningiomes ont été décrits dans la population pédiatrique avec des fréquences variables selon les séries.

Les tumeurs méningées sarcomateuses et les autres tumeurs malignes d'origine méningée comme les hémangiopéricitomes (méningiomes angioblastiques) et les tumeurs mélanocytaires sont plus agressives que les méningiomes « classiques » et ont un pronostic défavorable [81]. Seuls les méningiomes « classiques » ont été étudiés dans notre série.

La majorité des méningiomes de l'enfant sont de grade I de l'OMS [83], comme le montre également notre série (62% de grade I). Parmi ces derniers, le sous type histologique le plus fréquent dans notre étude est le méningiome méningothélial, suivi par le mixte puis le fibroblastique, le transtitionnel, et le psammomateux ; correspondant à la répartition trouvée dans la littérature [79].

Cependant, l'ensemble des séries de la littérature trouvent **un taux plus élevé de méningiomes malins (2 à 5% selon les séries) ou atypiques chez l'enfant** (plus fréquemment les types papillaires ou à cellules claires) comparé à la population adulte [18]. Les méningiomes chordoïdes, rhabdoïdes et « variant sclérosiques » sont également plus fréquemment rapportés dans les séries pédiatriques [18].

Notre série comporte 18 méningiomes de grade II dont 5 sont des méningiomes à cellules claires, 5 des méningiomes atypiques et 1 est un méningiome chordoïde. Elle comporte également 7 méningiomes de grade III dont 4 sont des méningiomes papillaires et 2 sont anaplasiques.

En ce qui concerne les **méningiomes chordoïdes**, seulement 14 cas pédiatriques ont été décrits dans la littérature [89]. Notre unique cas est en rémission après une chirurgie complète avec un recul de 4 ans.

Les méningiomes **à cellules claires** constituent une variante histologique également rare (0,2% de tous les méningiomes, environ 50 cas décrits dans la littérature) [90]. Ils sont plus fréquents chez les jeunes patients, se développent plus fréquemment dans l'angle ponto-cérébelleux ou en intraspinal, ont une évolution plus agressive avec des taux de récidives élevés et métastasent plus souvent [90]. Cinq cas sont rapportés dans notre série, 2 sont décédés après exérèse partielle (et association radiothérapie+ chimiothérapie pour l'un d'entre eux), les 3 autres sont en vie. Le premier est en rémission après une exérèse complète (recul de 2 ans), le second est stable après biopsie (localisation diencéphalique inopérable avec seconde localisation entièrement opérée) et radiothérapie, et le troisième après multiples récidives et réinterventions chirurgicales plus radiothérapie.

Les méningiomes **anaplasiques** ou malins ne représentent qu'une minorité de cas dans les diverses études et moins de 50 cas ont été jusqu'à présent rapportés dans la littérature [83]. Nous avons recensé 2 cas de méningiomes anaplasiques, l'un est stable (1 récidive après chirurgie complète, réopéré et radiothérapie) ; le second présente de multiples récidives (14 interventions au total) avec de multiples localisations (9 au total), avec un recul de …mois. Nous avons recensé 4 méningiomes papillaires dont 2 en décèdent (l'un après chirurgie, l'autre après chirurgie, radiothérapie sur 1ère récidive et multiples chimiothérapies (protocole huit

drogues en 1 jour, carboplatine, étoposide, hydroxyurée). Le seul encore vivant avec un recul de 2 mois est celui ayant reçu de la radiothérapie adjuvante après exérèse complète. Le dernier est perdu de vu après exérèse complète.

Aucun cas de méningiome **rhabdoïde**, n'est rapporté dans notre étude. Ils surviennent plus fréquemment dans la population adulte et à ce jour, seulement 11 cas pédiatriques ont été rapportés dans la littérature internationale [91]. Leur évolution semblerait meilleure que celle observée chez les adultes (1 rechute et 1 décès parmi les 11 cas) mais le faible nombre de cas rapporté ne permet pas de conclusion [91].

En ce qui concerne l'hypothèse d'une progression dans le grade de malignité tumoral, **la plupart des études ont rapporté des histologies inchangées lors des réinterventions sur récidives** [92]. Nous avons observé dans notre série un seul de cas de méningiome spinal initialement de grade I puis de grade II lors d'une récidive dans le cadre d'une NF2.

Référence	Nb de patients	Localisation principale	Clinique initiale	Histologie principale
Germano (1994)	23	supratentoriel	déficit neurologique	méningothélial
Erdinçler (1998)	29	convexité	HIC	méningothélial
Amirjamshidi (1999)	24	supratentoriel	HIC	méningothélial
Im (2001)	11	convexité	HIC	méningothélial

Zwerdling (2002)	18	supratentoriel	comitialité	transitionnel
Rochat (2004)	22	supratentoriel	comitialité	grade I
Rushing (2005)	87	supratentoriel	comitialité	transitionnel (I)
Tufan (2005)	11	convexité	HIC	méningothélial (I)
Liu (2008)	12	convexité	HIC	fibroblastique
Maranhao-Filo (2008)	7	supratentoriel	HIC	méningothélial
Alexiou (2008)	8	supratentoriel	comitialité	transitionnel
Li (2009)	34	convexité	HIC	méningothélial (I)
Menon (2009)	38	base du crâne/parasagittal	comitialité	transitionnel
Gao (2009)	54	intraventriculaire	HIC	fibroblatique
Lakhdar (2010)	21	convexité	HIC	transitionnel (I)
Notre série	**104**	**base du crâne**	**déficit neurologique**	**méningothélial (I)**

- Facteurs de risque

Les facteurs de risque des méningiomes chez l'enfant incluent l'irradiation cérébrale et la présence d'une neurofibromatose [79]. Des données récentes suggèrent un risque 10 fois plus élevé de méningiome chez les enfants ayant reçu une irradiation cérébrale [18]. Les méningiomes radio-induits sont typiquement présents à des âges plus précoces, souvent multifocaux et présentent des degrés élevés d'atypie et de mitoses [18]. Nous n'avons pas recueilli les cas de méningiomes post irradiation en raison de leur évolutivité très différente de celle des méningiomes primitifs.

Environ 25 à 40% des cas pédiatriques de méningiomes sont associés à une neurofibromatose de type 2 [18]. Les méningiomes constituent d'ailleurs souvent le premier signe de neurofibromatose qu'il importe alors de rechercher [15].

L'incidence des méningiomes chez les patients atteints de NF1 est quant à elle faible et identique à celle de la population générale [15]. Dans notre série, 30% des enfants

sont atteints d'une NF2 dont 21 cas/31 de manière *de novo* (pas d'antécédents familiaux rapportés dans les dossiers médicaux).

Dans une étude menée sur 261 familles de patients atteints de NF2, Baser *et al*. ont montré un risque relatif de mortalité 2,51 fois plus important chez les patients porteurs de méningiomes par rapport à ceux qui n'en avaient pas faisant des méningiomes un marqueur de sévérité de la maladie dans le cadre d'une neurofibromatose de type 2 [93].

Les méningiomes associés à une NF2 sembleraient localisés plus souvent dans les ventricules et dans la gaine du nerf optique [15]. Les patients atteints de NF2 ont souvent de multiples localisations de méningiomes. Dans notre série, parmi les 31 enfants atteints de NF2, 11 (36%) présentent de multiples autres localisations. Un tiers des patients possède également une localisation spinale de méningiome [15].

Dans notre série, les méningiomes de la base du crâne étaient les plus fréquents, y compris en cas de NF2 (10/31 cas) suivis par les méningiomes spinaux (6/31) et orbitaires (4/31). Les méningiomes intraventriculaires ne représentaient qu'une faible proportion de cas (2/31).

Dans la plupart des séries, l'histologie des méningiomes associés à une neurofibromatose familiale est identique à celle observée dans les cas sporadiques. Dans notre série, la plupart des méningiomes associés à une NF2 sont de grade I de l'OMS, trois sont de grade II, 1 a une méningioangiomatose et aucun ne sont de grade III. Vingt à 25% des cas de méningioangiomatoses surviennent dans le cadre d'une NF2, souvent de manière asymptomatique et de découverte fortuite à l'autopsie [15].

On rencontre à part égale parmi les cas de méningiomes sporadiques ou associés à une neurofibromatose, des délétions 1p et 14q, altérations habituellement corrélées à la progression tumorale [18].

Certaines études ont montré que les enfants atteints de NF2 se présentaient fréquemment avec des tumeurs de très grande taille probablement lié à une croissance tumorale plus rapide [94]. Cependant, d'autres études, dont celle menée

par Li *et al*., trouvent une plus grande proportion de volumineuses tumeurs (> 5 cm) n'étant pas associée à une neurofibromatose (56% des cas) [82].

Bien que le rôle joué par le gène NF2 soit évident dans la tumorogénèse des méningiomes pédiatriques, l'association à une NF2 n'est pas corrélée à des méningiomes de haut grade plus agressifs et d'autres facteurs interviennent probablement dans la genèse et la progression des méningiomes de haut grade chez l'enfant [3].

- Chirurgie

Les méningiomes de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte par leur plus grande agressivité, posant des problèmes de prise en charge aux cliniciens. **La chirurgie est le premier traitement mis en œuvre dans tous les cas**.

Beaucoup de facteurs peuvent influencer la qualité de l'exérèse chirurgicale comme la localisation profonde, la grande taille de la tumeur, les pertes excessives sanguines, l'adhésion à des structures vitales ou l'invasion extensive des structures adjacentes [3].

L'angiographie préopératoire reste nécessaire dans un certain nombre de cas (réalisée pour 33 patients de notre étude) afin d'évaluer les rapports vasculaires de la tumeur et permet parfois un geste préopératoire (embolisation pour 7 patients de notre série) dans le cadre de tumeurs géantes afin de réduire le saignement pendant l'intervention. Cependant, l'embolisation préopératoire est un geste qui demeure peu fréquent dans les séries pédiatriques par rapport à son utilisation chez l'adulte, probablement lié à la présence d'une forte proportion de méningiomes sans connections avec la dure-mère et donc avec les artères méningées [87].

Dans la littérature, les taux rapportés d'exérèse totale varient chez l'enfant de 54 à 80% parfois au prix de multiples interventions [87]. Dans notre série, 61% des patients ont eu une exérèse complète, 17% subtotale, 13% partielle et 4 patients ont été biopsiés devant les risques vitaux trop importants d'une intervention chirurgicale.

Les méningiomes de la base du crâne en particulier s'avèrent d'exérèse plus délicate dans les diverses séries de la littérature, nécessitant parfois plusieurs interventions [3]. Dans notre série les méningiomes de la base du crâne ont été d'exérèse plus difficile (11 complètes versus 16 incomplètes) mais aussi les méningiomes orbitaires (3 exérèses complètes versus 5 incomplètes) et les méningiomes de la fosse postérieure (2 exérèses complètes versus 5 incomplètes).

On assiste depuis les 10 dernières années à une diminution de la mortalité opératoire des méningiomes. Caroli *et al*. rapportent 63 enfants opérés de méningiomes avant 1970 avec une mortalité opératoire de 26 ,7% ; 119 enfants opérés entre 1970 et 1989 avec une mortalité opératoire de 10% et 260 enfants opérés entre 1990 et 2004 avec une mortalité opératoire de 0,3% [95]. Dans notre série, un seul patient est décédé en per opératoire en raison d'un arrêt cardiaque sur hémorragie majeure. Il s'agissait d'un volumineux processus expansif fronto-pariétal refoulant le corps calleux avec apport vasculaire des deux carotides externes et de l'artère cérébrale antérieure, moyenne et postérieure gauche.

Cinquante huit pourcent des patients ont présenté des complications post opératoires dans notre série. Les déficits neurologiques et principalement des déficits des paires crâniennes représentaient la complication majoritairement rencontrée, probablement en rapport avec le taux important de méningiomes de la base du crâne de notre série. On souligne ici le très faible nombre d'infections post opératoires (3 patients sur 104). Les autres complications à type de comitialité post opératoire, d'hypertension intracrânienne, de brèche ostéoméningée, d'hématome extra-dural sont rares.

- <u>Radiothérapie</u>

Le rôle de la radiothérapie dans le traitement des méningiomes est reconnu depuis au moins deux décennies mais ses indications restent controversées et ses résultats discutés. **La radiothérapie est utilisée chez l'adulte pour les méningiomes partiellement réséqués, les méningiomes atypiques ou anaplasiques et les méningiomes récidivants**. Les résultats de la radiothérapie sont extrapolés chez l'enfant en raison du trop faible nombre de cas pédiatriques ; en effet, en raison des

séquelles importantes qu'elle entraine sur un système nerveux central encore immature, elle doit être évitée chez le très jeune enfant [50].

Ainsi, la radiothérapie adjuvante semble être bénéfique après résection incomplète des tumeurs de bas grade chez l'adulte, mais les séquelles qu'elle peut engendrer lorsqu'elle est effectuée pendant l'enfance laisse suggérer qu'une ré intervention chirurgicale serait plus bénéfique lorsqu'elle est envisageable chez l'enfant [81]. La radiothérapie est donc différer le plus possible, et réservée aux récidives évolutives ou symptomatiques inopérables.

La lecture de la littérature permet de confirmer l'intérêt de la radiothérapie dans le traitement des méningiomes malins ou atypiques, quelle que soit la qualité de l'exérèse, et des méningiomes inopérables [50]. L'irradiation des méningiomes bénins après résection incomplète est plus discutable principalement ceux qui se sont développés dans un autre site que la base du crâne et une surveillance régulière peut être une option après une première résection. La rapidité d'évolution et le site lésionnel sont des facteurs primordiaux du choix thérapeutique. Dans le cas d'une deuxième résection incomplète, la radiothérapie pourrait être proposée systématiquement.

Il est communément admis que la dose de radiothérapie conventionnelle à administrer chez l'enfant doit être de 50 Gy [87]. Aucune étude n'a pu comparer à ce jour l'efficacité de la radiothérapie conventionnelle à celle de la radiochirurgie [96]. On souligne le fait que les 3 patients ayant bénéficiés d'une radiochirurgie par gamma-knife (méningiomes de grade I) ont tous été stabilisés.

Dans notre série, la survenue de décès sur récidives post radiothérapie n'est observée que dans le cadre de méningiomes de grade II ou III de l'OMS. Ainsi, 9 méningiomes de grade I ont été traités avec succès, sous la forme d'une radiothérapie adjuvante dans le cadre de méningiomes incomplètement réséqués pour 2 d'entre eux ; ou sous la forme d'une radiothérapie réalisée pour 1ère récidive dans 6 cas et 2nde récidive dans un cas.

Parmi les méningiomes de grade II traités par radiothérapie, 2 sont stables (1 biopsié ayant reçu un traitement adjuvant et l'autre en 2nde récidive), 1 est en progression

post irradiation sur une 1ère récidive et 2 sont décédés (1 ayant reçu le traitement en adjuvant et sur 2nde récidive et un sur 2nde récidive). Parmi les méningiomes de grade III, 2 sont décédés (1 ayant reçu une radiothérapie adjuvante et l'autre sur 1ère récidive) ; 3 autres sont stables après avoir reçu le traitement en adjuvant (un sur exérèse totale, l'autre sur exérèse subtotale) et le dernier après avoir reçu l'irradiation après une 1ère récidive.

Référence	**Nb de patients**	**Radiothérapie (nb de patients)**	**Type**	**Rechute/récidive (nb)**
Germano (1994)	23	3	conventionnelle	0
Erdinçler (1998)	29	2	conventionnelle	2
Amirjamshidi (1999)	24	1	conventionnelle	0
Im (2001)	11	3	1 conventionnelle/ 2 GK	1(conv)
Zwerdling (2002)	18	4	conventionnelle	2
Rochat (2004)	22	8	NR	5 (+2pdv)
Rushing (2005)	87	4	NR	3 (+1pdv)
Tufan (2005)	11	4	conventionnelle	2
Liu (2008)	12	NR	-	-
Maranhao-Filo (2008)	7	1	conventionnelle	0
Alexiou (2008)	8	aucun	-	-
Li (2009)	34	7	conventionnelle/ r-knifed	4
Menon (2009)	38	aucun	-	-
Gao (2009)	54	7	NR	3
Lakhdar (2010)	21	5	conventionnelle	3
Notre série	**104**	**25**	**tous types**	**8 (+1pdv)**

- Chimiothérapie

Après analyse de la littérature, **les cas de méningiomes pédiatriques ayant reçu de la chimiothérapie sont très rares**.

Zwerdling *et al*., rapportent 3 cas traités par chimiothérapie dans leur série de 18 méningiomes pédiatriques. Le premier était un garçon de 13 ans atteint d'un méningiome épithélioïde du corps calleux avec envahissement du LCR (grade I

OMS) traité par exérèse complète, radiothérapie et chimiothérapie (**injection intra thécale de méthotréxate**). Il décède à 16 mois du diagnostic d'une progression tumorale. Le second était une fille de 2 ans atteinte d'un méningiome anaplasique frontal droit (grade OMS III) traitée par chirurgie partielle et **hydroxyurée** puis seconde résection partielle. Elle constitue la seule patiente en vie après chimiothérapie dans la littérature (suivi de 3 ans). La troisième était une fille de 1 an et demi atteinte d'un méningiome anaplasique pariétal traité par chirurgie partielle et radiothérapie puis chirurgie partielle et chimiothérapie (**VIAC**). Elle est décédée à 4 mois du second traitement [97].

Dans une seconde étude sur 29 méningiomes, Erdinçler *et al*. rapportent un cas de méningiome anaplasique traité par radiothérapie et chimiothérapie (de type non renseigné) après avoir été réopéré, décédé après traitement [81].

Dans une troisième série sur 87 patients, Rushing *et al*. rapportent le cas d'une fille de 12 ans atteinte d'un méningiome malin parasagittal recevant de la radiothérapie et de la chimiothérapie pour une rechute à 4 mois de l'opération (type de chimiothérapie non renseigné) ; elle décède 14 mois plus tard de métastases pulmonaires [26].

Dans notre série, 3 cas de méningiomes de grade II et 2 cas de méningiomes de grade III sont traités par chimiothérapie principalement en 1ère récidive ou rechute. Le type de chimiothérapie et les doses reçues sont très variables (cyclophosphamide, étoposide, témozolomide, vinblastine, méthotrexate, navelbine, hydroxyurée, bévacizumab, protocole « huit drogues en un jour », carboplatine). Au total, 3 de nos patients ont été traités par chimiothérapie, dont 2 par hydroxyurée en raison d'une méningioangiomatose avec localisations multiples, sont stabilisés par le traitement. Dans tous les autres cas on observe une progression tumorale sous chimiothérapie malgré la variété des drogues utilisées. Pour un de nos patients cependant, l'association de multiples chimiothérapies a quand même permis une stabilisation tumorale avant reprogression avec un décès survenu 9 ans après la première intervention.

- Evolution

Il n'existe pas de données claires dans la littérature sur les taux de survie des méningiomes de l'enfant, les séries pédiatriques ne concernant qu'un faible nombre de cas. Néanmoins, **les méningiomes pédiatriques sont considérés comme de moins bon pronostic que ceux de l'adulte avec des taux de survie globaux de 35% à 10 ans** dans la série de Menon *et al*. [18]. Mirimanoff *et al*. ont rapporté des taux de survie globaux plus importants de l'ordre de 83% après 5 ans, 77% après 10 ans et 69% après 15 ans [98]. Les taux de survie sont donc très différents d'une étude à l'autre.

L'évolution tumorale post chirurgie reste difficile à prédire, les méningiomes pédiatriques **d'histologie bénigne sont rapportés comme pouvant récidiver beaucoup plus rapidement** [18].

Chez l'adulte, les plus fort taux de récidives (>20%) ont été trouvés pour les localisations sphénoïdales suivies par les localisations parasagittales (8 à 24%) [99]. Yamashita *et al*. ont rapporté un taux de récidive de 11-15% après résection complète et 29% quand l'exérèse était incomplète [100]. Ho et al. ont rapporté des taux de récidive à 5 ans concernant des méningiomes d'exérèse complète, de 21 % pour les méningiomes de grade I de l'OMS et de 38 et 78% pour les grade II et III [101].

Chez l'enfant, le taux de récidive à 10 ans est beaucoup plus important et varie de 33% quand l'exérèse est complète à 82% quand elle n'est que partielle [81]. Mirmiranoff *et al*. ont observé un taux de récidive de 91 % après résection partielle à 15 ans [98]. Deen *et al*. ont observé un taux de récidive de 80% pour les méningiomes papillaires et de 35% pour les méningiomes d'histologies plus bénignes [102].

Les différentes séries publiées trouvent **une association entre la survenue d'une récidive et la qualité de l'exérèse, la localisation tumorale et le type histologique** [3]. La localisation et l'étendue de la résection semblent être des facteurs pronostiques plus importants que l'histologie [18]. Mais il existe quand même chez l'enfant un très fort risque de récidive après exérèse en apparence

complète, suggérant l'existence d'une hétérogénéité biologique parmi les tumeurs de grade I [103]. Nous ne trouvons d'ailleurs dans l'analyse statistique de notre étude aucun facteur pronostique significatif de récidive.

L'évolution clinique des méningiomes pédiatriques est ainsi non prévisible et l'analyse des facteurs pronostiques reste très difficile étant donné le nombre limité et l'hétérogénéité de cas de chaque étude.

Le rôle des indices de prolifération reste également à déterminer [18]. Beaucoup de recherches ont été effectuées concernant l'utilisation de l'indice MIB 1 dans les méningiomes. La plupart ont trouvé une corrélation significative entre sa valeur et l'évolution tumorale. Cependant, sa moyenne, ses normes, et ses seuils diffèrent selon les études [101].

Les taux élevés de MIB 1 sembleraient corrélés à des tumeurs plus larges, une présentation à un âge plus jeune et une durée plus courte de la symptomatologie clinique [79]. Ils semblent également bien corrélés **au délai de rechute** et pourraient être intéressants dans l'évaluation du pronostic et donc dans l'organisation du traitement post opératoire [79].

Les taux rapportés de MIB 1 pour les méningiomes bénins sont compris entre 0,7 et 2,2 ; pour les méningiomes de grade II entre 2,1 et 9,3 et pour les méningiomes de grade III entre 11 et 16,3 dans les séries adultes [101]. Ho *et al*. dans leur étude sur 83 patients adultes ont montré que les patients avec un indice inférieur à 10 ne développaient pas de récidive ou rechutaient tardivement à plus de 10 ans, par contre les patients avec un indice supérieur à 10 étaient tous en rechute dans les 10 ans (71% de récidive dans les 5 ans) [101].

Sandberg *et al*. ont étudié les taux de MIB 1 sur 14 méningiomes pédiatriques [40]. Dans leur cohorte, les méningiomes atypiques ou en rechute étaient associés à des taux plus élevés de cet indice de prolifération. Par contre, la médiane des taux de MIB 1 pour les méningiomes pédiatriques sans atypie histologique était similaire à celle des adultes, suggérant que le comportement plus agressif de ces méningiomes dans la population pédiatrique serait la conséquence d'autres facteurs que la prolifération cellulaire.

Il faut également souligner le fait que les variations inter laboratoires de cet indice sont importantes, probablement en raison de méthodes de comptage très différentes et les valeurs seuils identifiées dans un laboratoire pourraient ne pas être généralisables à l'ensemble des laboratoires.

CONCLUSION

Les méningiomes pédiatriques sont difficiles à traiter en raison de leur grade histologique plus agressif et de leur taux élevé de récidive y compris en cas d'histologie de bas grade et de résection complète. Ainsi, par rapport à la population adulte, ils sont corrélés à de plus forts taux de morbi-mortalité. Les taux de mortalité

ont cependant diminué au cours de ces dix dernières années en partie grâce au diagnostic plus précoce mais aussi aux évolutions de la microchirurgie.

Les méningiomes quand ils sont bénins (grade I de l'OMS) sont fréquemment traités par une résection seule dans la population adulte mais aussi pédiatrique. Cependant leur taux de récidive est plus important dans la population pédiatrique y compris après une exérèse totale, et augmente avec le temps dans les séries adultes avec un suivi de plus de 10 ans [96].

Il est communément admis que le meilleur traitement des méningiomes reste la chirurgie. Les patients ayant bénéficiés d'une exérèse totale pour des méningiomes de grade I devraient bénéficier uniquement d'un suivi régulier et prolongé par imagerie au moins une fois par an pendant 7 ans puis tous les 2 ans pendant 6 ans [96]. En cas de récidive tumorale, la chirurgie doit toujours être discutée et réalisée si possible et un traitement complémentaire par radiothérapie peut être utilisé en fonction de la qualité de l'exérèse.

Malgré les progrès effectués par la microchirurgie, un nombre important de tumeurs ne peuvent pas être réséquées entièrement. La prise en charge optimale des patients avec des méningiomes de grade I non complètement réséqués reste controversée, certains étant uniquement opérés, d'autres ayant reçu de la radiothérapie.

Le traitement des méningiomes de plus haut grade est également très variable selon les équipes. Globalement les méningiomes de grade II-III bénéficient d'une radiothérapie adjuvante si l'exérèse est incomplète dans la plupart des centres, l'utilisation de la radiothérapie en cas d'exérèse complète est plus variable. Notre faible nombre de patients irradiés ne permet pas de tirer des conclusions et des études prospectives multicentriques seraient souhaitables afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de cette thérapeutique. Dans tous les cas, la place de la chimiothérapie reste un dernier recours après récidive post chirurgie et radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llena JF: **Incidental meningiomas in autopsy study**. *Surg Neurol* 1987, **27**(4):319-322.

2. Shrivastava RK, Segal S, Camins MB, Sen C, Post KD: **Harvey Cushing's Meningiomas text and the historical origin of resectability criteria for the anterior one third of the superior sagittal sinus**. *J Neurosurg* 2003, **99**(4):787-791.

3. Gao X, Zhang R, Mao Y, Wang Y: **Childhood and juvenile meningiomas**. *Childs Nerv Syst* 2009, **25**(12):1571-1580.

4. Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain MC: **Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment**. *Neurosurg Focus* 2007, **23**(4):E1.

5. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, Vecht C: **Meningioma**. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008, **67**(2):153-171.

6. Cances C, Chaix Y, Karsenty C, Boetto S, Sevely A, Delisle MB, Carriere JP: **[Clear cell meningioma: recurrent intraspinal tumor in a child]**. *Arch Pediatr* 1998, **5**(7):758-762.

7. Maranhao-Filho P, Campos JC, Lima MA: **Intracranial meningiomas in children: ten-year experience**. *Pediatr Neurol* 2008, **39**(6):415-417.

8. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H: **Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression**. *J Neurooncol* 2006, **80**(1):1-7.

9. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V: **Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort**. *Br J Cancer* 2008, **99**(1):185-190.

10. Wigertz A, Lonn S, Hall P, Auvinen A, Christensen HC, Johansen C, Klaeboe L, Salminen T, Schoemaker MJ, Swerdlow AJ *et al*: **Reproductive factors and risk of meningioma and glioma**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, **17**(10):2663-2670.

11. Blitshteyn S, Crook JE, Jaeckle KA: **Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy?** *J Clin Oncol* 2008, **26**(2):279-282.

12. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB: **Epidemiology and etiology of meningioma**. *J Neurooncol* 2010, **99**(3):307-314.

13. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA: **The association between breast carcinoma and meningioma in women**. *Cancer* 2002, **94**(6):1626-1635.

14. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M: **Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas**. *J Neurosurg* 2006, **105**(2):163-173.

15. Goutagny S, Kalamarides M: **Meningiomas and neurofibromatosis**. *J Neurooncol* 2010, **99**(3):341-347.

16. Goutagny S, Bouccara D, Bozorg-Grayeli A, Sterkers O, Kalamarides M: **[Neurofibromatosis type 2]**. *Rev Neurol* 2007, **163**(8-9):765-777.

17. Begnami MD, Palau M, Rushing EJ, Santi M, Quezado M: **Evaluation of NF2 gene deletion in sporadic schwannomas, meningiomas, and ependymomas by chromogenic in situ hybridization**. *Hum Pathol* 2007, **38**(9):1345-1350.

18. Menon G, Nair S, Sudhir J, Rao BR, Mathew A, Bahuleyan B: **Childhood and adolescent meningiomas: a report of 38 cases and review of literature**. *Acta Neurochir* 2009, **151**(3):239-244; discussion 244.

19. Strojan P, Popovic M, Jereb B: **Secondary intracranial meningiomas after high-dose cranial irradiation: report of five cases and review of the literature**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, **48**(1):65-73.

20. Caroli E, Salvati M, Roperto R, D'Andrea G, Ferrante L: **High-dose radiation-induced meningioma in children - case report and critical review of the literature**. *Zentralbl Neurochir* 2005, **66**(1):39-42.

21. Banerjee J, Paakko E, Harila M, Herva R, Tuominen J, Koivula A, Lanning M, Harila-Saari A: **Radiation-induced meningiomas: a shadow in the success story of childhood leukemia**. *Neuro Oncol* 2009, **11**(5):543-549.

22. Inskip PD, Mellemkjaer L, Gridley G, Olsen JH: **Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries** . *Cancer Causes Control* 1998, **9**(1):109-116.

23. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G: **Histological classification and molecular genetics of meningiomas**. *Lancet Neurol* 2006, **5**(12):1045-1054.

24. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P: **The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system**. *Acta Neuropathol* 2007, **114**(2):97-109.

25. Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM: **Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review**. *Neurosurgery* 1993, **33**(6):955-963.

26. Rushing EJ, Olsen C, Mena H, Rueda ME, Lee YS, Keating RF, Packer RJ, Santi M: **Central nervous system meningiomas in the first two decades of life: a clinicopathological analysis of 87 patients**. *J Neurosurg* 2005, **103**(6 Suppl):489-495.

27. Kim NR, Choe G, Shin SH, Wang KC, Cho BK, Choi KS, Chi JG: **Childhood meningiomas associated with meningioangiomatosis: report of five cases and literature review**. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002, **28**(1):48-56.

28. Bassoe P, Nuzum F: **Report of a case of central and peripheral neurofibromatosis**. *J Nerv Ment Dis* 1915, **42**(12):785-796.

29. Deb P, Gupta A, Sharma MC, Gaikwad S, Singh VP, Sarkar C: **Meningioangiomatosis with meningioma: an uncommon association of a rare entity--report of a case and review of the literature**. *Childs Nerv Syst* 2006, **22**(1):78-83.

30. Zang KD, Singer H: **Chromosomal consitution of meningiomas**. *Nature* 1967, **216**(5110):84-85.

31. Dezamis E, Sanson M: **[The molecular genetics of meningiomas and genotypic/phenotypic correlations]**. *Rev Neurol* 2003, **159**(8-9):727-738.

32. Evans JJ, Jeun SS, Lee JH, Harwalkar JA, Shoshan Y, Cowell JK, Golubic M: **Molecular alterations in the neurofibromatosis type 2 gene and its protein rarely occurring in meningothelial meningiomas**. *J Neurosurg* 2001, **94**(1):111-117.

33. Gutmann DH, Hirbe AC, Haipek CA: **Functional analysis of neurofibromatosis 2 (NF2) missense mutations**. *Hum Mol Genet* 2001, **10**(14):1519-1529.

34. Morrison H, Sherman LS, Legg J, Banine F, Isacke C, Haipek CA, Gutmann DH, Ponta H, Herrlich P: **The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, mediates contact inhibition of growth through interactions with CD44**. *Genes Dev* 2001, **15**(8):968-980.

35. Knudson AG: **Antioncogenes and human cancer**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993, **90**(23):10914-10921.

36. Kim JH, Lee SH, Rhee CH, Park SY, Lee JH: **Loss of heterozygosity on chromosome 22q and 17p correlates with aggressiveness of meningiomas**. *J Neurooncol* 1998, **40**(2):101-106.

37. Zang KD: **Meningioma: a cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases**. *Cytogenet Cell Genet* 2001, **93**(3-4):207-220.

38. Ozaki S, Nishizaki T, Ito H, Sasaki K: **Comparative genomic hybridization analysis of genetic alterations associated with malignant progression of meningioma**. *J Neurooncol* 1999, **41**(2):167-174.

39. Weber RG, Bostrom J, Wolter M, Baudis M, Collins VP, Reifenberger G, Lichter P: **Analysis of genomic alterations in benign, atypical, and anaplastic meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression**. *Proc Natl Acad Sci* 1997, **94**(26):14719-14724.

40. Sandberg DI, Edgar MA, Resch L, Rutka JT, Becker LE, Souweidane MM: **MIB-1 staining index of pediatric meningiomas**. *Neurosurgery* 2001, **48**(3):590-595; discussion 595-597.

41. Demirtas E, Ersahin Y, Yilmaz F, Mutluer S, Veral A: **Intracranial meningeal tumours in childhood: a clinicopathologic study including MIB-1 immunohistochemistry**. *Pathol Res Pract* 2000, **196**(3):151-158.

42. Nagashima G, Aoyagi M, Yamamoto S, Wakimoto H, Tamaki M, Yamamoto K, Fujimoto T, Hirakawa K: **Involvement of disregulated c-myc but not c-sis/PDGF in atypical and anaplastic meningiomas**. *Clin Neurol Neurosurg* 2001, **103**(1):13-18.

43. Modha A, Gutin PH: **Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review**. *Neurosurgery* 2005, **57**(3):538-550; discussion 538-550.

44. Brunon J: **Les méningiomes**. In: *Livre de neurochirurgie.* Edited by Brunon J: Campus de neurochirurgie; 2008.

45. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D: **Meningiomas**. *Lancet* 2004, **363**(9420):1535-1543.

46. Buhl R, Nabavi A, Wolff S, Hugo HH, Alfke K, Jansen O, Mehdorn HM: **MR spectroscopy in patients with intracranial meningiomas**. *Neurol Res* 2007, **29**(1):43-46.

47. Rutten I, Cabay JE, Withofs N, Lemaire C, Aerts J, Baart V, Hustinx R: **PET/CT of skull base meningiomas using 2-18F-fluoro-L-tyrosine: initial report**. *J Nucl Med* 2007, **48**(5):720-725.

48. Saloner D, Uzelac A, Hetts S, Martin A, Dillon W: **Modern meningioma imaging techniques**. *J Neurooncol* 2010, **99**(3):333-340.

49. Simpson D: **The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment**. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957, **20**(1):22-39.

50. Noel G, Renard A, Valery C, Mokhtari K, Mazeron JJ: **[Role of radiotherapy in the treatment of cerebral meningiomas]**. *Cancer Radiother* 2001, **5**(3):217-236.

51. Pourel N, Auque J, Bracard S, Hoffstetter S, Luporsi E, Vignaud JM, Bey P: **Efficacy of external fractionated radiation therapy in the treatment of meningiomas: a 20-year experience**. *Radiother Oncol* 2001, **61**(1):65-70.

52. Dziuk TW, Woo S, Butler EB, Thornby J, Grossman R, Dennis WS, Lu H, Carpenter LS, Chiu JK: **Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy**. *J Neurooncol* 1998, **37**(2):177-188.

53. Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA: **Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990**. *J Neurosurg* 1994, **80**(2):195-201.

54. Wara WM, Sheline GE, Newman H, Townsend JJ, Boldrey EB: **Radiation therapy of meningiomas**. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975, **123**(3):453-458.

55. oncolor: **Referentiels neuro-oncologie de l'adulte**. mars 2009.

56. Trippa F, Maranzano E, Costantini S, Giorni C: **Hypofractionated stereotactic radiotherapy for intracranial meningiomas: preliminary results of a feasible trial**. *J Neurosurg Sci* 2009, **53**(1):7-11.

57. Damien Charles Weber R-OM, Raymond Mirabell: **La radiothérapie par faisceaux de protons: bases physiques, indications et experience Suisse**. *Bull Cancer* 2007, **94**(9):807-815.

58. Miralbell R, Linggood RM, de la Monte S, Convery K, Munzenrider JE, Mirimanoff RO: **The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas**. *J Neurooncol* 1992, **13**(2):157-164.

59. Boskos C, Feuvret L, Noel G, Habrand JL, Pommier P, Alapetite C, Mammar H, Ferrand R, Boisserie G, Mazeron JJ: **Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, **75**(2):399-406.

60. Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, Adams J, Lyons S, De La Monte S, Ojeman RG, Munzenrider JE: **Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, **48**(5):1363-1370.

61. Hug EB, Devries A, Thornton AF, Munzenride JE, Pardo FS, Hedley-Whyte ET, Bussiere MR, Ojemann R: **Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy**. *J Neurooncol* 2000, **48**(2):151-160.

62. Noel G, Habrand JL, Mammar H, Haie-Meder C, Pontvert D, Dederke S, Ferrand R, Beaudre A, Gaboriaud G, Boisserie G *et al*: **Highly conformal therapy using proton component in the management of meningiomas. Preliminary experience of the Centre de Protontherapie d'Orsay**. *Strahlenther Onkol* 2002, **178**(9):480-485.

63. Engenhart R, Kimmig BN, Hover KH, Wowra B, Sturm V, van Kaick G, Wannenmacher M: **Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, **19**(4):1021-1026.

64. Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, Kyritsis AP, Jaeckle KA, Levin V, Yung WK: **The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B**. *Neurosurgery* 1997, **40**(2):271-275.

65. Muhr C, Gudjonsson O, Lilja A, Hartman M, Zhang ZJ, Langstrom B: **Meningioma treated with interferon-alpha, evaluated with [(11)C]-L-methionine positron emission tomography**. *Clin Cancer Res* 2001, **7**(8):2269-2276.

66. Mason WP, Gentili F, Macdonald DR, Hariharan S, Cruz CR, Abrey LE: **Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma**. *J Neurosurg* 2002, **97**(2):341-346.

67. Newton HB, Slivka MA, Stevens C: **Hydroxyurea chemotherapy for unresectable or residual meningioma**. *J Neurooncol* 2000, **49**(2):165-170.

68. Fuentes S, Chinot O, Dufour H, Paz-Paredes A, Metellus P, Barrie-Attarian M, Grisoli F: **[Hydroxyurea treatment for unresectable meningioma]**. *Neurochirurgie* 2004, **50**(4):461-467.

69. Hahn BM, Schrell UM, Sauer R, Fahlbusch R, Ganslandt O, Grabenbauer GG: **Prolonged oral hydroxyurea and concurrent 3d-conformal radiation in patients with progressive or recurrent meningioma: results of a pilot study**. *J Neurooncol* 2005, **74**(2):157-165.

70. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S: **Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma**. *Neurology* 2004, **62**(7):1210-1212.

71. Gupta V, Su YS, Samuelson CG, Liebes LF, Chamberlain MC, Hofman FM, Schonthal AH, Chen TC: **Irinotecan: a potential new chemotherapeutic agent for atypical or malignant meningiomas**. *J Neurosurg* 2007, **106**(3):455-462.

72. Chamberlain MC: **Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas**. *J Neurosurg* 1996, **84**(5):733-736.

73. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE: **Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue**. *Neurology* 2007, **69**(10):969-973.

74. Grunberg SM, Weiss MH: **Lack of efficacy of megestrol acetate in the treatment of unresectable meningioma**. *J Neurooncol* 1990, **8**(1):61-65.

75. Grunberg SM RC, Townsend C, Ahmadi J, Feun L, Fredericks R: **Phase III double-blind randomized placebocontrolled study of mifepristone (RU-486) for the treatment of unresectable meningioma**. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001, **20**:222.

76. Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ, Stafford B, Jaeckle KA, Townsend JJ: **A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study**. *J Neurooncol* 1993, **15**(1):75-77.

77. Puchner MJ, Hans VH, Harati A, Lohmann F, Glas M, Herrlinger U: **Bevacizumab-induced regression of anaplastic meningioma**. *Ann Oncol* 2010.

78. Norden AD, Raizer JJ, Abrey LE, Lamborn KR, Lassman AB, Chang SM, Yung WK, Gilbert MR, Fine HA, Mehta M *et al*: **Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma**. *J Neurooncol* 2010, **96**(2):211-217.

79. Lakhdar F, Arkha Y, El Ouahabi A, Melhaoui A, Rifi L, Derraz S, El Khamlichi A: **Intracranial meningioma in children: different from adult forms? A series of 21 cases**. *Neurochirurgie* 2010, **56**(4):309-314.

80. Rochat P, Johannesen HH, Gjerris F: **Long-term follow up of children with meningiomas in Denmark: 1935 to 1984**. *J Neurosurg* 2004, **100**(2 Suppl Pediatrics):179-182.

81. Erdincler P, Lena G, Sarioglu AC, Kuday C, Choux M: **Intracranial meningiomas in children: review of 29 cases**. *Surg Neurol* 1998, **49**(2):136-140; discussion 140-131.

82. Li X, Zhao J: **Intracranial meningiomas of childhood and adolescence: report of 34 cases with follow-up**. *Childs Nerv Syst* 2009, **25**(11):1411-1417.

83. Gupta R, Suri V, Jain A, Sharma MC, Sarkar C, Singh MM, Joshi NP, Puri T, Julka PK: **Anaplastic meningioma in an adolescent: a report of a rare case and brief review of literature**. *Childs Nerv Syst* 2009, **25**(2):241-245.

84. Shukla SK, Trivedi A, Sharma V, Singh K: **Coexisting cranial and multiple spinal meningioma in a child-report of a case**. *J Neurooncol* 2010.

85. Doxtader EE, Butts SC, Holsapple JW, Fuller CE: **Aggressive pediatric meningioma with soft tissue and lymph node metastases: a case report**. *Pediatr Dev Pathol* 2009, **12**(3):244-248.

86. Liu Y, Li F, Zhu S, Liu M, Wu C: **Clinical features and treatment of meningiomas in children: report of 12 cases and literature review**. *Pediatr Neurosurg* 2008, **44**(2):112-117.

87. Rilliet B: **Other intracranial tumors and tumorous conditions**. In: *Pediatric Neurosurgery*. Edited by Maurice Choux CDR, Anthony D. Hockley, Marion L. Walker. London: Churchill Livingstone; 1999: 581-594.

88. Rutten I, Raket D, Francotte N, Philippet P, Chao SL, Lemort M: **Contribution of NMR spectroscopy to the differential diagnosis of a recurrent cranial mass 7 years after irradiation for a pediatric ependymoma**. *Childs Nerv Syst* 2006, **22**(11):1475-1478.

89. Marhx-Bracho A, Rueda-Franco F, Ibarra-de la Torre A, Garcia-Gonzalez O, Bornstein-Quevedo L, de Leon-Bogorge B: **Chordoid meningioma of the foramen magnum in a child: a case report and review of the literature**. *Childs Nerv Syst* 2008, **24**(5):623-627.

90. Colen CB, Rayes M, McClendon J, Jr., Rabah R, Ham SD: **Pediatric spinal clear cell meningioma. Case report**. *J Neurosurg Pediatr* 2009, **3**(1):57-60.

91. Buccoliero AM, Castiglione F, Degl'innocenti DR, Franchi A, Sanzo M, Cetica V, Giunti L, Sardi I, Mussa F, Giordano F *et al*: **Pediatric rhabdoid meningioma: a morphological, immunohistochemical, ultrastructural and molecular case study**. *Neuropathology* 2010.

92. Mawrin C, Perry A: **Pathological classification and molecular genetics of meningiomas**. *J Neurooncol* 2010, **99**(3):379-391.

93. Baser ME, Friedman JM, Aeschliman D, Joe H, Wallace AJ, Ramsden RT, Evans DG: **Predictors of the risk of mortality in neurofibromatosis 2**. *Am J Hum Genet* 2002, **71**(4):715-723.

94. Lopez MJ, Olivares JL, Ramos F, Redondo JA, Ramon y Cajal S, Banzo J, Legido A: **Giant meningioma in a 5-month-old infant**. *Childs Nerv Syst* 1988, **4**(2):112-115.

95. Caroli E, Russillo M, Ferrante L: **Intracranial meningiomas in children: report of 27 new cases and critical analysis of 440 cases reported in the literature**. *J Child Neurol* 2006, **21**(1):31-36.

96. Vogelbaum MA, Leland Rogers C, Linskey MA, Mehta MP: **Opportunities for clinical research in meningioma**. *J Neurooncol* 2010, **99**(3):417-422.

97. Zwerdling T, Dothage J: **Meningiomas in children and adolescents**. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002, **24**(3):199-204.

98. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL: **Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection**. *J Neurosurg* 1985, **62**(1):18-24.

99. Tufan K, Dogulu F, Kurt G, Emmez H, Ceviker N, Baykaner MK: **Intracranial meningiomas of childhood and adolescence**. *Pediatr Neurosurg* 2005, **41**(1):1-7.

100. Yamashita J, Handa H, Iwaki K, Abe M: **Recurrence of intracranial meningiomas, with special reference to radiotherapy**. *Surg Neurol* 1980, **14**(1):33-40.

101. Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H: **Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas: a proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma**. *Cancer* 2002, **94**(5):1538-1547.

102. Deen HG, Jr., Scheithauer BW, Ebersold MJ: **Clinical and pathological study of meningiomas of the first two decades of life**. *J Neurosurg* 1982, **56**(3):317-322.

103. Alexiou GA, Mpairamidis E, Psarros A, Sfakianos G, Prodromou N: **Intracranial meningiomas in children: report of 8 cases**. *Pediatr Neurosurg* 2008, **44**(5):373-375.

ANNEXE

ANNEXE 1 : Questionnaire de l'étude

I. Patient

- Nom, prénom
- Date de naissance
- Sexe
- Antécédents familiaux (NF1, NF2, Gorlin, autres)
- Antécédents personnels (autres cancers)
- Radiothérapie antérieure

II. Diagnostic

- Date du diagnostic
- Age au diagnostic

III. Signes cliniques

- HIC
- Epilepsie
- Déficit focal
- Masse palpable
- Asymptomatique
- Autres (préciser)

IV. Localisation

- Base du crâne
- Parasaggital
- Convexité

- Fosse postérieure
- Ventriculaire
- Spinale
- Multiple
- Autres (préciser)

V. Imagerie

- Joindre compte-rendu initial
- Plus grandes dimensions de la tumeur (cm)

VI. Histologie

- Grade OMS (I-II-III)
- Sous-type histologique

VII. Chirurgie

- Date de 1ère chirurgie
- Qualité de l'exérèse (complète, incomplète, biopsie)
- Artériographie, embolisation
- Complications post opératoires
- Récidive/ Rechute (Oui/ Non)
- Date des chirurgies ultérieures, qualités d'exérèse et grade OMS

VIII. Radiothérapie

- Oui/Non
- Type et dose utilisée
- Date de début de radiothérapie

- Réponse à la radiothérapie (RC, RP, maladie stable, progression)
- Date d'évaluation post radiothérapie

IX. Chimiothérapie

- Oui/ Non
- Type de chimiothérapie
- Nombre de cures
- Réponse à la chimiothérapie (RC, RP, maladie stable, progression)
- Date d'évaluation post chimiothérapie

X. Thérapeutique ciblée

- Oui/ Non
- Type de traitement
- Durée du traitement
- Réponse à la thérapeutique ciblée (RC, RP, maladie stable, progression)
- Date d'évaluation post thérapeutique ciblée

XI. Evolution

- Date des dernières nouvelles
- Etat aux dernières nouvelles

VU

NANCY, le **24 novembre 2010**
Le Président de Thèse

Professeur P. MONIN

NANCY, le **25 novembre 2010**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation,

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/3502

NANCY,le **26 novembre 2010**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME DE LA THESE :

Les méningiomes constituent chez l'adulte la tumeur intracrânienne la plus fréquente. Avec le développement de l'utilisation des imageries, leur détection fortuite a fortement augmenté. A l'inverse, cette tumeur reste rare chez l'enfant représentant selon les séries 0,4% à 4,6% des tumeurs cérébrales pédiatriques. Les méningiomes de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte par leur plus grande agressivité, posant des problèmes de prise en charge aux cliniciens. Malgré une histologie de bas grade, ils peuvent présenter des récidives fréquentes et une évolutivité importante. La chirurgie est le premier traitement mis en œuvre. La radiothérapie et plus rarement la chimiothérapie peuvent être utilisées mais restent discutées. Peu d'études sur les méningiomes ont été rapportées en pédiatrie. Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective, multicentrique sur 104 méningiomes primitifs pédiatriques évoluant entre 1974 et 2010. Nous en avons analysé l'épidémiologie, la symptomatologie clinique, la localisation, l'histologie, les moyens d'imagerie utilisés pour en faire le diagnostic et les thérapeutiques employées dans les différents centres d'oncologie et de neurochirurgie pédiatriques français afin d'essayer de proposer des recommandations de prise en charge diagnostique et thérapeutique.

TITRE EN ANGLAIS:

Meningiomas in children: a retrospective study of 104 cases.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2010/2011

MOTS-CLEFS:

Méningiome – Enfant - Tumeur intracrânienne

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR:
UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY – 1
Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex