



HAL
open science

Valeur pronostique de l'expression de HSP27 et HSP70 dans les méningiomes

Céline Gu

► **To cite this version:**

Céline Gu. Valeur pronostique de l'expression de HSP27 et HSP70 dans les méningiomes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01931815

HAL Id: hal-01931815

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931815>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2017

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Céline GU

Le 18 septembre 2017

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'EXPRESSION DE HSP27 ET HSP70 DANS LES MÉNINGIOMES

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Jean-Michel VIGNAUD

Président du Jury

Monsieur le Professeur Olivier KLEIN

Juge

Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE

Juge et Directeur de Thèse

Madame le Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA-HSU

Juge

2017

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Céline GU

Le 18 septembre 2017

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'EXPRESSION DE HSP27 ET HSP70 DANS LES MÉNINGIOMES

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Jean-Michel VIGNAUD

Président du Jury

Monsieur le Professeur Olivier KLEIN

Juge

Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE

Juge et Directeur de Thèse

Madame le Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA-HSU

Juge



Président de l'Université de Lorraine :

Professeur Pierre MUTZENHARDT

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

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

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

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

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

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

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

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

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

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

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

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

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

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

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

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

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

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

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

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL -

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

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

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

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

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

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

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

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

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

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

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

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

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

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

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

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

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

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

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

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

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

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

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

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

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

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

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

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

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

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

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

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

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Antoine VERGER

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

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

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

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

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

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

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

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

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

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

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

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

Docteur Antoine KIMMOUN

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

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

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

Docteur Nicolas GIRERD

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

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

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

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

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

Docteur Cyril PERRENOT

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

Docteure Elisabeth STEYER

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

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

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

Docteur Patrice GALLET

=====
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

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

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

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

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

=====
DOCTEURS HONORIS CAUSA

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

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

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

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Jean-Michel VIGNAUD

Professeur d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

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

Votre enseignement clair et précis font de vous un enseignant exemplaire.

Je vous suis reconnaissante de m'avoir accueilli dans notre service et de me former à cette belle spécialité. J'éprouve un grand respect envers vous, pour l'étendue de vos connaissances que vous partagez au travers de vos enseignements.

Nous sommes extrêmement honorés que vous ayez accepté de juger cette thèse.

Que ce travail soit l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A nos Maîtres et Juges,

Monsieur le Professeur Olivier KLEIN

Professeur de Neurochirurgie

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

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

Docteur de Biochimie et Biologie Moléculaire

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse, vos conseils avisés nous permettrons de mener à bien ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et sincère gratitude.

À notre Juge et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE

Vous nous avez fait l'honneur de présenter notre travail, avec la réalisation de cette thèse-article. Vous avez été un directeur présent et disponible, je vous suis reconnaissante du travail accompli grâce à vos conseils précieux et pertinents.

J'admire votre passion et dévouement pour l'enseignement, pour les différents et innombrables projets universitaires auxquels vous avez soutenu, que vous soutenez et que vous soutiendrez. J'ai beaucoup appris en travaillant à vos côtés.

Réaliser cette thèse avec vous fut un grand honneur.

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

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

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

À Celso, pour ton efficacité dans la relecture des lames.

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

Madame le Docteur Jacqueline CHAMPIGNEULLE,

Pour votre riche enseignement, votre perfectionnisme, votre grande bienveillance, vos qualités dans la pédagogie. J'admire votre dévouement et soutien pour toute l'équipe de Brabois. Je suis honorée d'avoir pu bénéficier de vos enseignements.

Madame le Docteur Claire BASTIEN,

Pour tout ton enseignement, ton talent pour nous apprendre de l'hématopathologie. Ta bienveillance et ta gentillesse vont nous manquer.

Madame le Docteur Charlène VIGOUROUX,

Pour ta disponibilité, ta gentillesse, ta bonne humeur, ta générosité à partager ton savoir en tout domaine, ton calme à tout épreuve et ton efficacité dans l'organisation. Travailler avec toi est vraiment un plaisir.

Monsieur le Docteur Jean-Matthieu CASSE,

Pour ta bienveillance, ta gentillesse, ton dévouement sans limite pour la pathologie thoracique, ta bonne humeur paroxystique, nos débats à n'en plus finir (de rire) sur la jurisprudence des règles du Uno, à refaire le monde (et pas que dans le bon sens) des vivants ou des morts, au multi-tête ou au soleil. Travailler avec toi est vraiment une chance, ta présence va nous manquer.

Madame la Docteur Hélène BUSBY,

Pour ton sens de l'humour en toute circonstance, ta gentillesse et ta sympathie. Je regrette de ne pas avoir eu l'occasion de profiter de ta supervision en tant qu'interne, j'aurais tellement à apprendre de toi. Ta rigueur de travail et ta courageuse implication dans notre formation forcent mon respect.

Monsieur le Docteur Antoine MAX,

Pour ta sympathie, tes partages de lames toujours intéressantes, et tes bons conseils avisés m'ont toujours bien guidé, travailler avec toi est fort enrichissant et sympathique.

Madame le Docteur Béatrice MARIE,

Pour votre chaleureuse présence, vos conseils avisés et vos enseignements.

Monsieur le Docteur Claude DEPARDIEU,

Pour tes partages de lames de cas intéressants et surtout nos discussions aussi sympathiques que enrichissantes.

Madame le Docteur Catherine BARLIER,

Pour votre présence et vos conseils avisés.

Madame le Docteur Agnès LEROUX,

Pour votre dévouement dans votre travail et votre efficacité, je suis honorée d'avoir travaillé à vos côtés.

Madame le Docteur Nicole EHMANN-KRIER et Monsieur le Docteur Stéphane KOWALSKI, merci pour le partage de vos connaissances.

Madame le Docteur Aude BRESSENOT,

Madame le Docteur Camille LEMARIE-DELAUNAY,

Madame le Docteur Virginie CAHN,

Madame la Docteure Catherine BAUR,

et Monsieur le Docteur SASTRE-GARAUD,

pour votre enseignement et sympathie. Nous ne nous sommes que trop peu connus mais j'espère que nos chemins se croiseront à nouveau.

À tous mes co-internes,

Madame la Docteure Catherine LING,

pour ton amitié loyale et indéfectible, ta gentillesse et ta générosité d'âme, tout moment passé avec toi était du pur délire. Aussi déjantée que touchante, si tu n'existais pas il faudrait t'inventer ! Let's keep in touch forever my dear.

Monsieur le (bientôt) Docteur Charlie PIERRE,

mon jumeau (pas maléfique) de promotion, sympathique collègue dès les premiers mois d'anapath, nous n'oublierons pas un jour de publier un livre annoté avec des flèches sur les photos (et en français), qui sait, le Gu-Pierre ferait peut-être ta fortune avant le poker ?

Monsieur le (bientôt aussi) Docteur Jacques THOMAS,

pour ta gentillesse et ta discrétion, nous ne nous sommes pas beaucoup vus mais j'aurais plaisir à mieux te connaître par la suite.

Mathilde TREFFEL, pour ta gentillesse et le beau semestre d'été que nous avons partagé, discuter avec toi est toujours un plaisir.

Camille RAPOPORT, ma collègue globe trotteuse toujours en escapade, merci pour nos discussions enflammées et nos rigolades autour d'un verre ou du déjeuner, ici à Nancy ou ailleurs.

Celso POUGET, pour ta sympathie, ton agréable compagnie et ton aide précieux pour ce travail.

Florian VIOLON et Gauthier DODIN, mes chers co-internes de mon dernier semestre d'été, sympathiques et efficaces, il est tout aussi plaisant de discuter/rigoler que de travailler avec vous.

Clémence CAILAC, Philippe CAMPOLI, Stéphane BUSCA, Mikaël OHAYON, Ludovic DUBOUIS, pour les sympathiques moments passés en votre compagnie, j'aurais plaisir à vous connaître davantage à l'avenir.

Monsieur le (très bientôt) docteur Emir BAYDAROGLU, pour l'excellent semestre de rigolade, ta gentillesse, et pour avoir "imposé anonymement" ton talent de décorateur d'intérieur de bureau d'interne. Avec la bonne petite bande, que ce soit à Bruxelles, à Lausanne ou à Ibiza, les M-F seront toujours au taquet.

Mathilde HAUET, Nicolas RICHET, pour votre sympathie et votre présence.

À toute l'équipe technique et aux secrétaires du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de Brabois et Central et du CRB,
en particulier à Agnès, Amale, Aurélie, Béatrice, Claudine, Hélène, Jérôme, Julien, Laure, Martine, Pauline, Roselyne et Stephanie L., Steph,
Armelle, Catherine, Elisabeth, Valérie, Ségolène, Séverine,
merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre agréable compagnie durant mes semestres parmi vous.

À toute l'équipe technique, aux secrétaires et cadre du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'Institut de Cancérologie de Lorraine,
en particulier à Alex, Anne, Brigitte, Sophie, Marie, Colette, merci pour votre agréable présence à tous et votre professionnalisme.

Aux médecins de l'institut médico-légal du CHU de NANCY Monsieur le Docteur Laurent MARTRILLE, Patrick PETON, Luc TANNEUR, Michaël SEGONDY, Frédérique GUILLET-MAY, Patrick GRAFIADIS, Aurélie L'HUILLIER, Marc Antoine LEUPOLD, Sophie HILPERT, Angélique FRANCHI pour votre accueil, vos enseignements et votre sympathie.

Aux secrétaires de l'UMJ et au personnel de l'IML, merci pour votre chaleureux accueil et pour les sympathiques moments passés ensemble.

A tous les Médecins pathologistes et l'équipe de l'institut de pathologie du CHUV de Lausanne, je vous exprime ma sincère gratitude de m'avoir accueilli, de m'avoir intégré à l'équipe et pour vos enseignements.

Madame la Professeure Laurence de LEVAL, pour votre riche enseignement, j'admire votre pointure dans le diagnostic et la recherche, et votre brillante direction de l'institut. Je vous suis profondément reconnaissante de m'avoir accueillie dans votre institut.

Madame la Professeure Christine SEMPOUX, merci pour votre chaleureuse présence, votre écoute, votre générosité, et votre efficacité de management de l'institut.

Monsieur le Professeur Stefano La ROSA, pour vos riches enseignements, votre efficacité, votre calme à toute épreuve et votre sympathie.

Monsieur le Docteur Igor LETOVANEC, pour votre vaste savoir dans tous domaines, votre talent pour la pédagogie et l'enseignement, votre soutien et votre sympathie.

Madame la Docteure Bettina BISIG, pour votre gentillesse, votre soutien et votre disponibilité.

Madame la Docteure Dina MILOWICH et Monsieur le Docteur Christophe BRUNEL, mes chers chefs de clinique, que j'embêtais sans répit que ce soit en macro ou en micro, et avec qui j'ai tellement ri et appris.

Mesdames les Docteuses Vanessa SCHNEIDER et Rossella SARRO, pour votre disponibilité et votre sympathie.

Mesdames les Docteuses Teresa ALVAREZ, Maryse FICHE, Sonia ZIADI et Messieurs les Docteurs Massimo BONGIOVANNI, Jean-Philippe BROULAND, Mounir TRIMECHE, Richard BRAUNSCHWEG, merci pour tous vos enseignements et votre agréable compagnie.

A tous les médecins assistants, merci à tous,

Nadia, pour notre complicité et nos histoires interminables parsemés de coups de théâtre, et toujours "à suivre" tel GoT, j'espère que nos chemins professionnels se croiseront à nouveau, je te souhaite un quotidien paisible et heureux, tant au niveau professionnel que personnel,

Chunyi et Marie, pour votre gentillesse et votre présence, nos discussions rigolotes à la pause ou aux apéros au bord du lac sont mémorables, ainsi que nos ballades que j'aurais grand plaisir à renouveler,

Jean-Luc, Nathalie, Ines, Amedeo, Charles, Arti, Nicolas, Caterina, pour votre sympathique compagnie et nos fous rires dans l'ancien bureau, au microscope ou à l'apéro ;)

A toute l'équipe de macroscopie et d'histologie, merci

en particulier Lucie, Benjamin, Anna Maria, Sara, Alvaro, Yuk, que de bons souvenirs de votre compagnie, la macroscopie devient tellement plus fun avec vous.

Aux secrétaires, à l'équipe technique et administrative, en particulier à Isabelle et Jean-Daniel, pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre efficacité.

A tous mes camarades de l'AFIAP,

Charles, merci pour ton soutien et ton implication pour l'association, j'aurais plaisir à ce que nous travaillions à nouveau ensemble à l'avenir,

Damien, merci pour ton implication, ton dévouement pour l'association et pour le futur de notre spécialité,

Oriane, Charles-Henry, Margot, Aurélien, merci pour votre sympathique collaboration.

A mes ami(e)s d'ici et de Strasbourg,

Fanny et Julie, qu'est ce qu'on rit avec notre trio girly de la bande des M-F :) Longue vie à nos soirées girls et à nos vacances au soleil !

Delphine et Arthur, pour votre sympathique compagnie, quelle tristesse que vous partiez, nous n'avons même pas encore eu l'occasion de tester tous les brunchs d'ici mais j'espère que nous garderons contact pour continuer ailleurs.

Bénédictte, amie du collègue, du lycée, de la fac et pour toujours, que nos délires et fous rires durent à jamais! Je ne serais jamais lassée de nos cafés-potins, à Colmar, Panam ou à Amsterdam (si si on va y arriver un jour j'y crois),

Cathel, Anne-So, Noémie, Nasta, Lili, Clémentine, Agathe, Alexandre, Claire-Hélène, Luana, merci pour votre sympathique compagnie, je n'ai gardé que de bons souvenirs de nos années étudiantes Strasbourgeoises.

A ma famille,

A mes parents,

Vous m'avez inculqué les vertus indispensables pour parvenir à ce jour : la valeur de l'effort et du travail ainsi que les valeurs humaines. Merci pour votre amour et votre soutien pendant toutes ces années de médecine, je vous aime fort et vous suis infiniment reconnaissante.

A ma soeur Julie,

Ma petite soeurette qui devient maintenant grande, bientôt à ton tour tu auras l'honneur de soutenir ta thèse à laquelle j'ai déjà hâte de participer. Ta grande gentillesse, ton intelligence et ta générosité sont des qualités qui font de toi une soeur parfaite, et qui j'en suis sûre feront de toi un excellent médecin.

A Thomas, mon âme soeur, merci pour ton amour, ce à quoi je dois énormément et qui me soutient dans tout. J'admire ton esprit brillant, ta générosité et ta force tranquille, qui font que peu importe tes projets, ils aboutiront toujours avec un franc succès. Ensemble, continuons à vivre de joyeuses aventures que le destin nous réservera.

SERMENT

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

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

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

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

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

TABLE des MATIERES

PARTIE I : INTRODUCTION	p23
AVANT-PROPOS	p23
<u>I) Les méningiomes</u>	p24
A) Définition OMS (WHO)	p24
B) Etiologie	p24
C) Epidémiologie	p25
D) Diagnostic clinico-radiologique	p25
E) Diagnostic anatomo-pathologique	p25
F) Facteurs pronostiques	P30
G) Stratégies thérapeutiques	p32
<u>II) Méningiomes et Heat shock protein</u>	p35
A) HSP en condition physiologique	p37
B) HSP en conditions pathologiques	p39
C) Propriétés en situation tumorale	p41
D) Structures et fonctions spécifiques des HSP27 et HSP70	p42
E) Cibles thérapeutiques potentiels : les inhibiteurs des HSPs	p44
F) Etudes de HSP en neuro oncologie	p45
OBJECTIFS PRINCIPAUX	p47
PARTIE II : ARTICLE	p48
ABSTRACT	p49
INTRODUCTION	p50
MATERIAL AND METHODS	p51
RESULTS	p53
DISCUSSION	p55
Figures and tables	p58

PARTIE III : DISCUSSION

p68

- I. Valeur pronostique de HSP27 et HSP70 dans les méningiomes
- II. Corrélation entre HSP27 et HSP70 et Ki-67
- III. Reproductibilité et variabilité inter-observateur

CONCLUSION

p70

BIBLIOGRAPHIE

p71

PARTIE I : INTRODUCTION

AVANT-PROPOS

Les méningiomes, tumeurs issues de la prolifération de cellules méningothéliales de l'arachnoïde, sont les tumeurs primitives intracrâniennes cérébrales les plus fréquentes. Elles sont majoritairement de bas grade et de bon pronostic, représentant une cause de mortalité mineure par rapport aux autres tumeurs primitives cérébrales. Cependant, certains cas récidivent et il existe des méningiomes de haut grade de moins bon pronostic. Il n'y a actuellement que peu de marqueurs pronostiques évalués dans ces tumeurs.

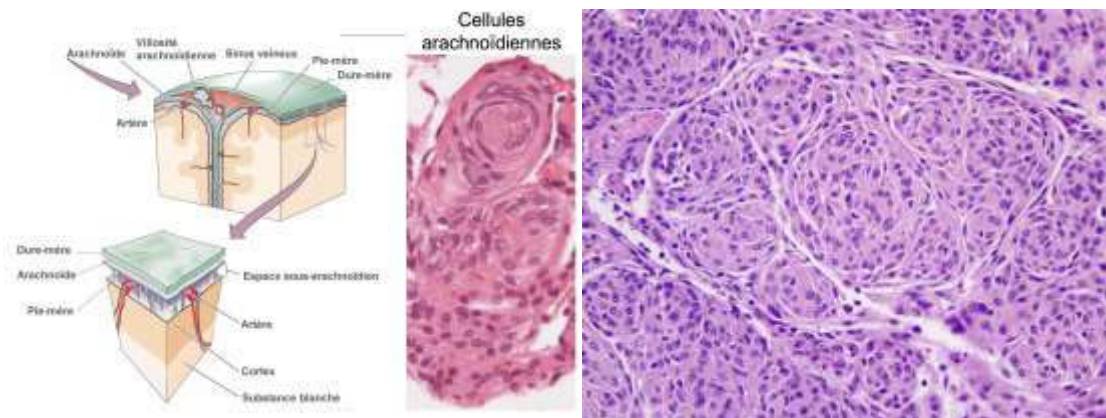
Dans ce travail nous nous sommes intéressés à deux protéines de stress cellulaire HSP27 et HSP70 impliquées dans la tumorigenèse, que nous évaluerons dans une série de 74 méningiomes de tout grade, à travers leur expression par immunohistochimie. Nous étudierons leur corrélation avec les grades histopronostiques du WHO (World Health Organisation), leur éventuelle valeur pronostique et enfin, leur reproductivité inter-observateur. A ce jour, dans la littérature, ces deux marqueurs n'ont pas été étudiés spécifiquement dans les méningiomes, contrairement à des tumeurs d'autres organes, comme par exemple celles de la sphère digestive où ils sont majoritairement associés à un mauvais pronostic.

I) Les méningiomes

A) Définition OMS (WHO)

Les méningiomes constituent un groupe de tumeurs, majoritairement bénignes, de croissance lente, qui dériveraient des cellules méningothéliales de l'arachnoïde, ou de la couche de cellules internes bordant la dure-mère.

Les méningiomes sont classés d'après l'OMS en trois grades histo-pronostiques (1).



méningiome méningothélial

d'après D.P. Agamanolis (2)

B) Etiologie

a) Les facteurs prédisposants

1. Radiations ionisantes

Elles constituent le seul facteur de risque environnemental établi, avec un haut risque chez les personnes qui ont été exposées dans l'enfance plus qu'à l'âge adulte, pour les hautes et faibles doses de traitement (1). Une prédisposition génétique existerait pour la survenue de méningiome radio-induit (3).

Le méningiome radio-induit ne peut être suspecté que s'il se situe dans le champ irradié, après une latence d'au moins 5 ans et avec une histologie différente de la tumeur initialement irradiée. Il s'agit de la tumeur radio-induite cérébrale la plus fréquente (5 fois plus fréquente que le gliome ou le sarcome).

Les lésions sont plus volontiers multiples, atypiques et récidivantes (4).

2. Hormonodépendance

L'hormonodépendance est suggérée par la présence de récepteurs principalement à la progestérone, par la prédominance féminine et l'accroissement tumoral plus rapide pendant la grossesse. Les données sont moins claires pour les récepteurs œstrogéniques.

b) Facteurs génétiques

Les méningiomes ont été parmi les premières tumeurs solides à être reconnues pour avoir des altérations cytogénétiques. En général les anomalies caryotypiques sont les plus importantes dans les méningiomes atypiques ou anaplasiques (5).

Les principales altérations génétiques associées sont :

- monosomie 22: le plus constant,
- délétion 1p,
- perte des chromosomes 6q, 10, 14q, 18q,
- gain de 1q, 9q, 12q, 15q, 17q, 20q.

Les mutations du gène NF2 (chromosome 22) sont les plus communes, elles favorisent la survenue de cette entité tumorale sous forme de méningiomes multiples en général. Elles sont détectées dans les méningiomes associés aux neurofibromatoses de type 2 et dans 60% des cas sporadiques. Elles concernent surtout les sous types fibroblastiques et transitionnels. Dans les cas de méningiomes anaplasiques et atypiques, les mutations NF2 sont présentes dans environ 70% des cas, cela suggérerait que l'inactivation de NF2 est un événement précoce (6).

Dans les cas radio induits : la fréquence de mutation NF2 est faible, contrairement aux anomalies de structure du chromosome 1p qui sont plus communes, suggérant une autre voie de pathogénie moléculaire.

D'autres gènes ont été identifiés tels que SMARCB1, MN1, AP1B1, AKT1, TRAF7, KLF4, SMO, SMARCE1, CDKN2A, TERT (1).

C) Epidémiologie

Il s'agit de la tumeur cérébrale la plus fréquente aux USA, elle représente 36% des tumeurs cérébrales. Plus de 90% sont uniques, 20-25% sont de grade OMS II (atypique) et 1-6% sont de grade III (anaplasique). L'âge moyen est de 65 ans, de fréquence croissante avec l'âge. Les femmes sont plus à risque que les hommes, avec un ratio de 3 : 1, surtout à la ménopause. Les lésions de grade II et III surviennent plutôt chez les hommes. Les ethnies les plus touchées sont par ordre décroissant noirs > blancs > asiatiques (1).

D) Diagnostic clinico-radiologique

a. Particularités cliniques

Leur découverte est souvent fortuite car ils sont souvent asymptomatiques. S'ils sont cliniquement parlants, le tableau est variable selon la localisation de la tumeur, on retiendra principalement par exemple les méningiomes de la convexité qui peuvent entraîner une hémiparésie ou des troubles sensitifs hémicorporels dépendant de la localisation tumorale, ou des crises d'épilepsie qui peuvent également survenir. Les méningiomes du sinus caverneux associant généralement des atteintes des nerfs crâniennes (atteinte du V et des nerfs oculomoteurs).

La distribution des topographies est de 29% au niveau de la convexité, 20% au niveau parasagittal, 27% à la base du crâne et 9% à la faux (7).

b. Aspects radiologiques

Le scanner sans et avec injection de produit de contraste a une excellente sensibilité pour détecter un méningiome. Celui-ci est fréquemment calcifié.

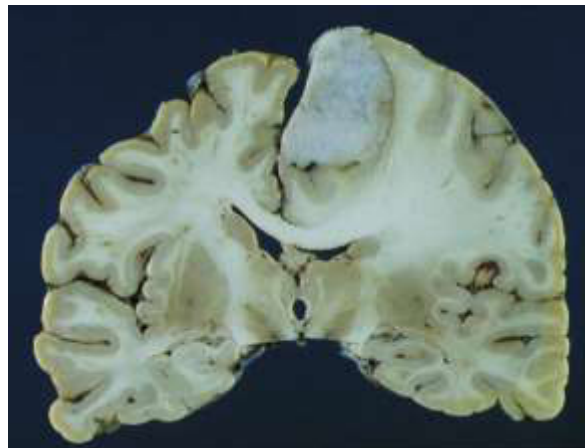
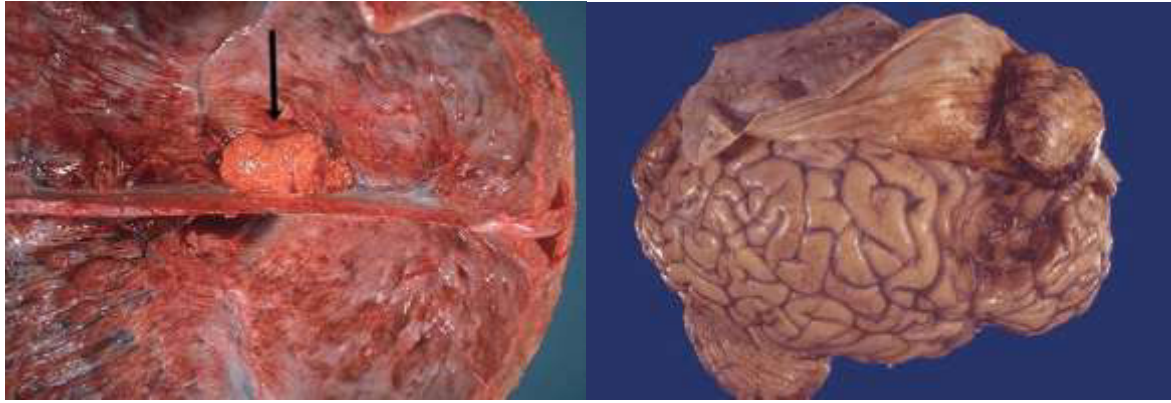
L'IRM est plus performante dans l'évaluation des rapports anatomiques notamment vasculaires. L'aspect radiologique est typique : lésion homogène durale très bien circonscrite, parfois polylobée, prenant le contraste de façon massive et homogène. Il existe classiquement un épaississement dural en continuité avec le méningiome caractéristique («signe de la queue durale»).

E) Diagnostic anatomo-pathologique

a. Macroscopie

Macroscopiquement, la tumeur est ferme, bien limitée, parfois lobulée ou bosselée, charnue, dense, blanchâtre, refoulant les structures de voisinage ou les entourant sans les envahir.

Dans certains sites, en particulier le long de l'aile sphénoïdale, les méningiomes peuvent croître de façon plane, comme un "tapis", en pattern appelé "en plaque". Certains méningiomes apparaissent granuleux en macroscopie, évoquant la présence de nombreux corps psammeux. L'ossification est possible mais peu commune. Les méningiomes anaplasiques et atypiques ont tendance à être de plus grande taille et à présenter de la nécrose.



d'après pathology outlines (8)

L'invasion de la dure mère et des sinus est classique. Occasionnellement, les méningiomes envahissent le tissu osseux crânien adjacent, induisant une hyperostose caractéristique, fortement indicative d'une invasion osseuse. Les méningiomes peuvent englober des artères cérébrales, mais leur paroi n'est que rarement infiltrée. Ils peuvent aussi infiltrer la peau et des compartiments extra crâniels comme l'orbite. Le tissu cérébral adjacent est souvent comprimé mais rarement envahi.

b. Microscopie

Les méningiomes sont des tumeurs polymorphes. L'OMS décrit 16 types histologiques différents, répartis en 3 grades de malignité (9).

La classification OMS du grade selon le type histologique se décrit ainsi :

- Grade 1 : méningothélial, fibroblastique, transitionnel (ou mixte), psammommateux, angiomateux, microkystique, sécrétoire, riche en lymphoplasmocytes, métaplasique
- Grade 2 : chordoïde, à cellules claires, atypiques*
- Grade 3 : papillaire, rhabdoïde, anaplasique**

* les critères histologiques définissant un méningiome atypique sont :

- la présence de 4 mitoses au minimum pour 10 champs à fort grandissement (1,6 mm²)

- et/ou 3 critères parmi les 5 suivants : hypercellularité ; petites cellules avec rapport nucléo-cytoplasmique élevé ; nucléoles proéminents ; population cellulaire en nappes sans micro-architecture ; foyers de nécrose
- et/ou une invasion du parenchyme cérébral.

Si un méningiome, peu importe le type histologique (sauf si papillaire, faisant classer d'emblée en grade III), répond aux critères énumérés ci dessus, celui ci est classé en méningiome atypique.

** les critères histologiques définissant un méningiome anaplasique sont : la présence de 20 mitoses au minimum pour 10 champs à fort grandissement (1,6 mm²) et/ou un aspect histologique de franche malignité évoquant un carcinome, un mélanome malin ou sarcome de haut grade ; et/ou un aspect papillaire majoritaire. Pour les tumeurs d'aspect rhabdoïde, il est recommandé depuis 2016 de les grader comme un méningiome classique, et non plus directement en grade III (1).

Les sous types histologiques de méningiomes selon le grading OMS :

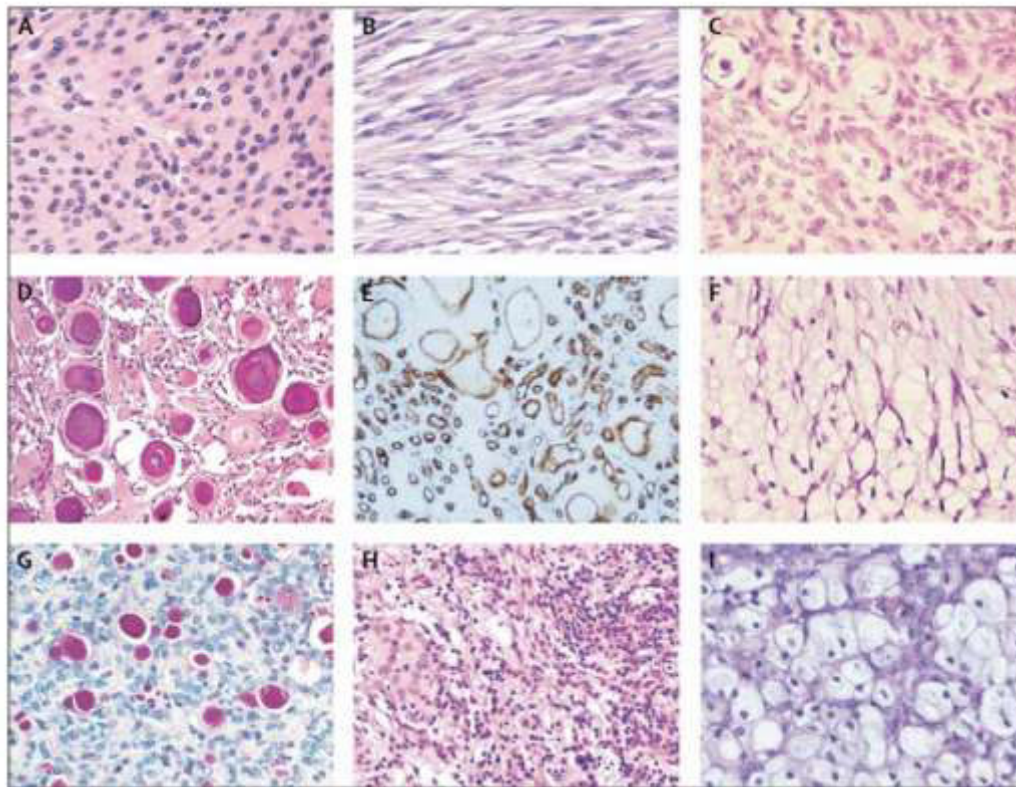


Figure 1 :
méningiomes de
grade I :

- A) méningothélial
- B) fibroblastique
- C) transitionnel
(mixte)
- D) psammomateux
- E) angiomateux
- F) microkystique
- G) sécrétoire
- H) lympho-
plasmocytaire-
like

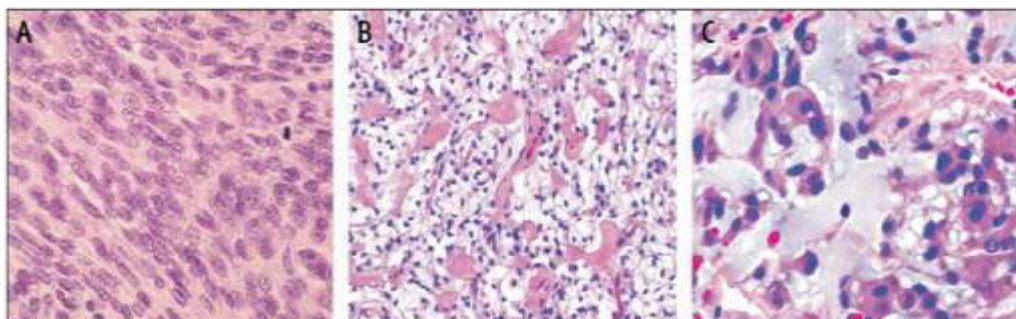


Figure 2 :
méningiomes de
grade II :

- A) atypique (activité
mitotique augmenté)
- B) à cellules claires
- C) chordoïde

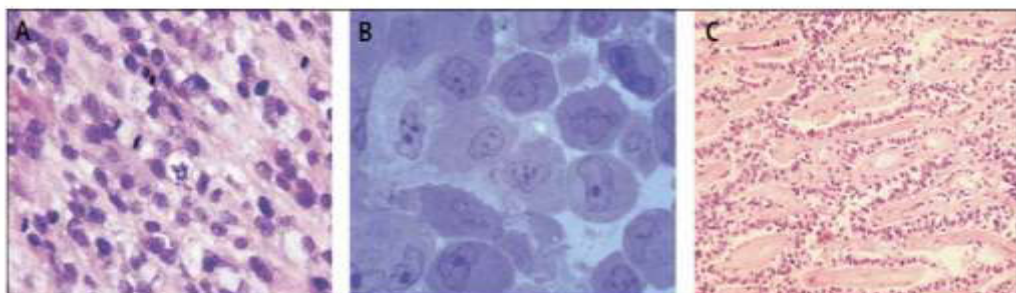


Figure 3 :
méningiomes de
grade III :

- A) anaplasique
- B) rhabdoïde
- C) papillaire

d'après Markus J Riemenschneider et al. (10)

- **Outil de grading :**

Afin de contourner les difficultés de grading par type histologique liée à la subjectivité de certains critères et afin d'améliorer l'adéquation entre le grading et le potentiel récidivant, différents marqueurs immunohistochimiques ont été étudiés. Le plus utilisé est le **Ki67 ou MIB1 Labelling index** intéressant une protéine nucléaire et représentant les cellules en phase de prolifération. Le résultat de son application est variable notamment en raison d'un manque de méthode standardisée. Cette étude immuno-histochimique est réalisée sur des prélèvements fixés au formol.

Ce système de grading est imparfait car il existe un défaut d'adéquation entre les grades et les récurrences observées, en partie lié à la subjectivité de certains critères. A noter qu'il existe une évolutivité possible de certains méningiomes pouvant se transformer passant de bénin à atypique ou malin (4).

F) Facteurs pronostiques

a. Histologie

Celles qui sont retenues par l'OMS sont : le sous-type histologique qui est classé en trois catégories (grade I, II et III) selon des critères morphologiques (cf ci-dessus), et l'indice mitotique élevé.

Les autres sont :

- l'indice de prolifération ki67 (9),
- MCM6 en immunohistochimie : son expression identifierait ceux de risque élevé de récurrence (11),
- taux d'expression des récepteurs à la progestérone : plus élevé pour ceux de grade 1 (9).

b. Qualité de l'exérèse chirurgicale - Grading Simpson et grading IRM post opératoire à 4 mois

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

Le grade Simpson et l'évaluation radiologique à 4 mois rapportés à la fréquence de récurrence (*source : Oncologik (4)*) :

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

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

** un sinus veineux envahi ou une atteinte osseuse

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

c. Topographie

Les localisations au niveau de la base du crâne ou du cône orbitaire permettent difficilement une exérèse complète avec un taux de récurrence supérieur aux autres localisations. Dans ces localisations, la radiothérapie doit être systématiquement discutée.

d. Autres : Indice de Karnofsky > 70 et Age > 40 ans.

G) Stratégies thérapeutiques

a. Chirurgie

- Le traitement chirurgical est le traitement de référence.
- Cependant l'exérèse est incomplète dans 20 à 40 % des cas.
- Le taux de progression est directement corrélé à la qualité de l'exérèse :

Taux de progression post-op	5 ans	10 ans	15 ans
Exérèse complète	10 %	20 %	30 %
Exérèse incomplète	30 %	60 %	90 %

b. Radiothérapie

La radiothérapie (RT) est devenue le traitement de référence pour certaines localisations. Ainsi en cas de méningiomes de la gaine du nerf optique ou de méningiome du sinus caverneux, il s'agit le plus souvent de tumeurs peu agressives bien contrôlées par la radiothérapie alors que la chirurgie peut avoir de lourdes conséquences fonctionnelles. Lorsque l'aspect radiologique et l'histoire clinique sont caractéristiques, on peut être amené à proposer une radiothérapie stéréotaxique fractionnée (RSF) en première intention sans preuve histologique voire une prise en charge combinant une chirurgie subtotale et conservatrice associée à une RSF complémentaire en cas de volume particulièrement important (12) (13) (14)

Dans la mesure du possible, une anatomo-pathologie doit être obtenue surtout si le clinicien ne dispose d'aucune imagerie antérieure permettant d'avoir une notion d'évolutivité (attention aux diagnostics différentiels type lymphomes, nodule de neurosarcoïdose...).

En cas d'évolution clinique, l'apparition d'une atteinte d'un nerf de la base du crâne doit conduire à une prise en charge rapide, le taux de récupération étant d'autant plus important que la prise en charge est rapide (15) (16).

Les indications d'une radiothérapie complémentaire suite à l'exérèse d'un méningiome sont discutées en concertation pluridisciplinaire au cas par cas selon le grade OMS, l'étendue de résection, la présence de critères péjoratifs tels qu'une infiltration osseuse ou du parenchyme cérébral.

Techniques:

La technique utilisée fera appel soit à la RT conformationnelle 3D, soit à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) avec ou sans tomothérapie, soit à la RT en conditions stéréotaxiques. Le choix sera guidé par le volume-cible et la distance aux organes sensibles de proximité. Le fractionnement est le plus souvent conventionnel (27 à 30 fractions) mais les méningiomes de petit volume peuvent être traités en hypofractionnement (1 à 5 fractions) en conditions stéréotaxiques.

Les techniques complexes de radiothérapie devront toujours être proposées en cas de méningiome de la base du crâne et/ou avec proximité d'organes à risques, cela pour réduire le risque de séquelles.

Efficacité :

La radiothérapie induit plus une stabilisation tumorale qu'une disparition. Les facteurs prédictifs d'efficacité sont l'absence de signes fonctionnels neurologiques initiaux, le grading histologique, le volume, la topographie, la qualité de l'exérèse. La réponse est lente (70 % de réponse radiologique à 5 ans, 88 % à 8 ans).

	Survie globale 5 ans	Taux rechute à 10 ans	Contrôle Local 15 ans	Survie Spécq 15 ans
Chirurgie complète		4 à 23 %	76 %	88 %
Chirurgie partielle	59 %	60 à 82 %	30 %	51 %
Chirurgie part + RT	77 à 88 %	18 à 45 %	87 %	88 %

(17)(18)(19)(20)

Indications:

Aucune étude n'a à ce jour prouvé l'intérêt d'une radiothérapie post opératoire après exérèse incomplète d'un méningiome bénin (Etude EORTC 26021 interrompue prématurément).

La radiothérapie a montré son efficacité après exérèse complète ou incomplète d'un méningiome de grade II ou III (16, 21) .

En cas de décision de surveillance d'un méningiome de grade I ou II, il ne faut pas attendre que le volume lésionnel soit trop important (taux de récurrence après RT post chir supérieur si vol >60 cm³) (22), ni laisser s'installer des troubles neurologiques.

Effets secondaires:

Les effets secondaires comprennent en particulier des nausées, céphalées, alopecie, et des troubles mnésiques en cas d'irradiation > 45 Gy des lobes temporaux.

c. Chimiothérapie

Il n'existe pas de chimiothérapie de référence.

L'hydroxyurée a été proposée par certains auteurs (13). Les antiprogéstatifs et l'interféron ont également été discutés avec des résultats incertains.

d. Surveillance

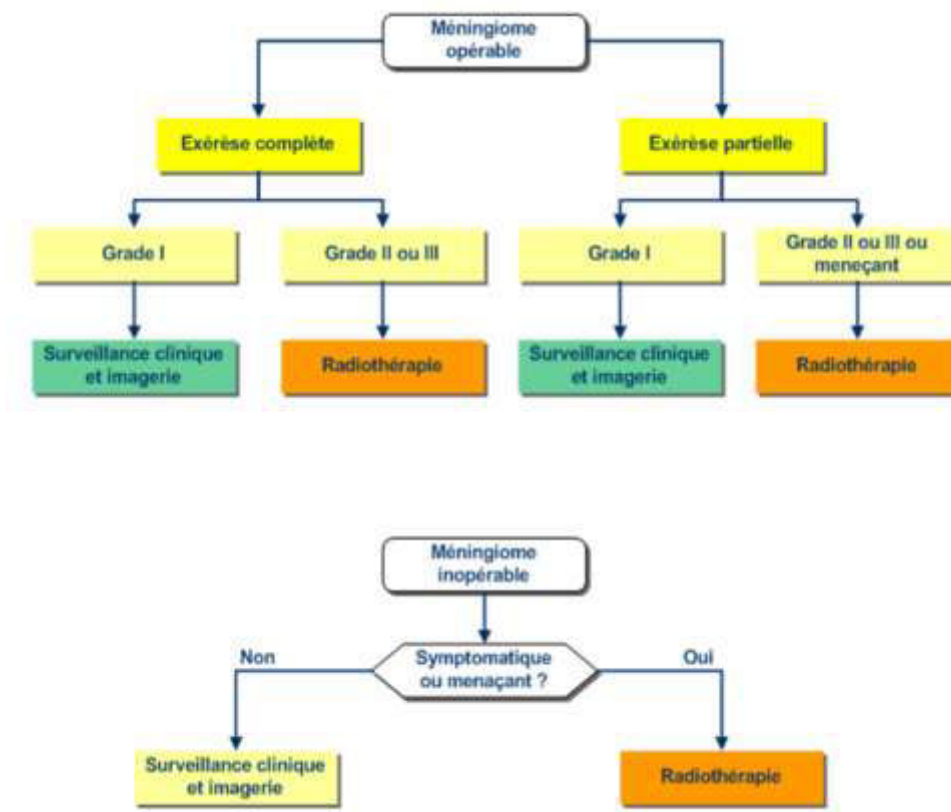
De croissance lente, la surveillance d'un méningiome s'effectue par un TDM ou une IRM, en l'absence de signes fonctionnels :

- Tous les 6 mois pendant les 2 premières années puis 1 fois par an pendant 5 ans, puis tous les 2 ans pendant 5 ans, en cas de grade I
- Tous les 6 mois pendant les 2 premières années puis 1 fois par an pendant 15 ans, en cas de grade II ou III
- Surveillance endocrinienne hypothalamo-hypophysaire annuelle pendant 10 à 15 ans en cas d'irradiation de la région hypothalamo-hypophysaire

e. Traitement des méningiomes radio-induits

La chirurgie devra être discutée dans tous les cas en l'absence le plus souvent d'alternative thérapeutique.

f. Arbre décisionnel



d'après le référentiel Oncolor (4)

II) Méningiomes et Heat shock protein

Les Heat shock protein (HSP) ou protéines de choc thermique, sont une famille de protéines induites par différents facteurs de stress cellulaire. Son induction permet à la cellule de survivre aux conditions de stress cellulaire. Elles agissent comme des “chaperons moléculaires”, modelant et aidant les protéines à configurer leur structure ou les assistant dans leur élimination si elles sont endommagées de façon irréversible, notamment des protéines intervenant dans les voies de signalisation intra et inter cellulaire impliquées dans les voies de survie ou de prolifération cellulaire. Cela fait d’elles des éléments similaires aux hormones, cytokines, et aux facteurs de croissance. Ces protéines ont surtout un rôle pivot dans la progression du cycle cellulaire et l’inhibition de l’apoptose, incluses dans différents processus pathologiques, dont le processus tumoral (23).

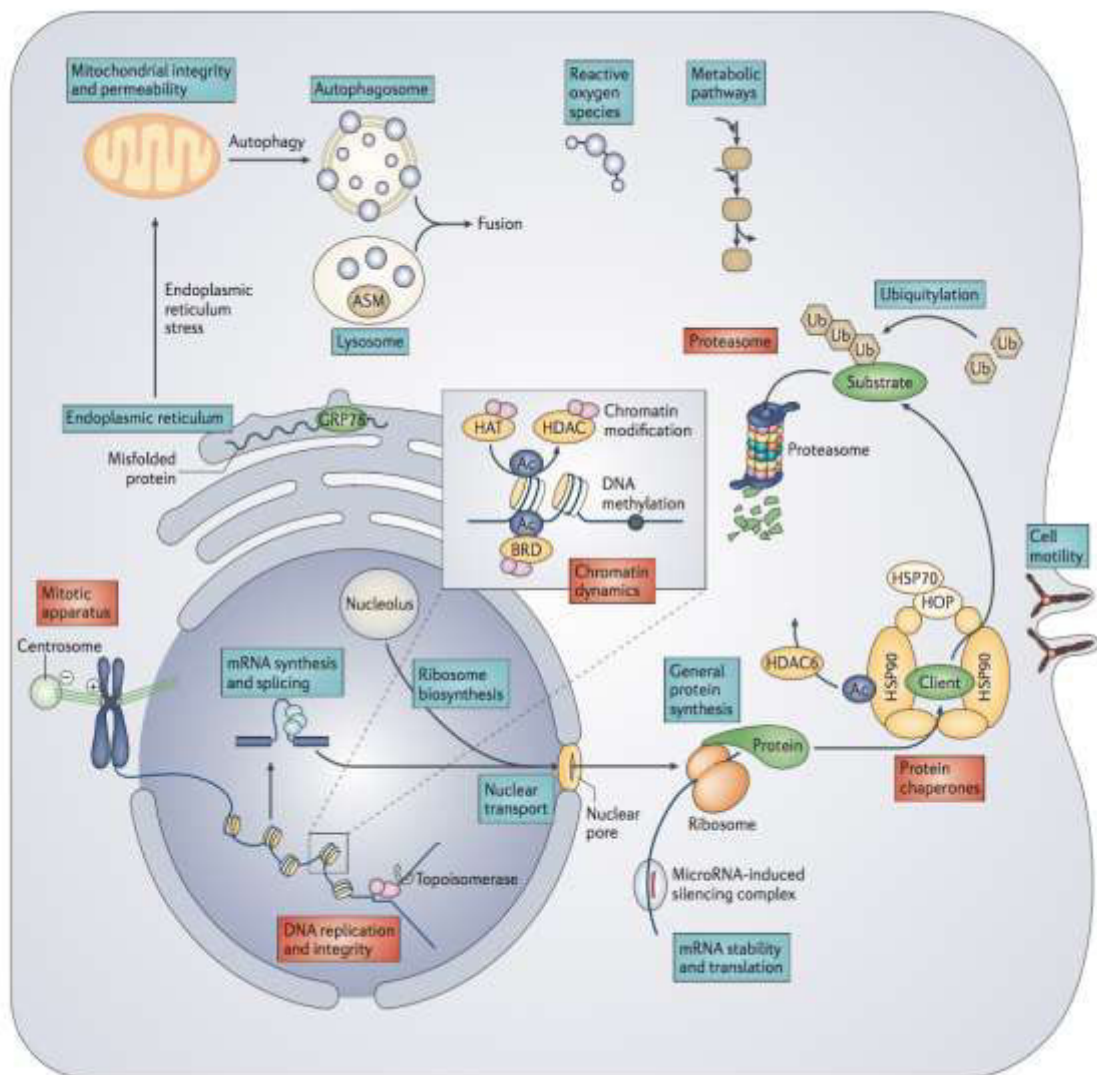


Figure 4 : machinerie intracellulaire et futures cibles thérapeutiques (d’après Dobbelstein et al., Nature (24))

Les HSP ont été classées en 6 sous-groupe selon leur taille : HSP100, HSP90, HSP70, HSP60 et les petits HSPs, incluant HSP27 (ou connu sous le nom de HSPB1). Ces dernières années, les études protéomiques ont caractérisé plusieurs HSPs dans différentes tumeurs qui seraient de possibles biomarqueurs cliniques ou des cibles moléculaires pour les thérapies ciblées. Cela a induit le développement de molécules pouvant inhiber les HSPs comme le 17AAG par exemple, qui est un inhibiteur anti HSP90.

Parmi les HSP les plus étudiées, on retrouve les HSP27 et 70. Des études récentes constatent que dans de nombreuses tumeurs, leur surexpression est majoritairement liée à un mauvais pronostic.

Concernant la surexpression de HSP70 par étude immunohistochimique : elle pourrait représenter un biomarqueur pronostic dans le carcinome hépatocellulaire (25), et elle est impliquée dans l'angio invasion veineuse portale (26). Elle est associée à un mauvais pronostic pour le carcinome gastrique de type intestinal (27) et pour le carcinome colorectal de façon conjointe avec le HSP27 (28), pour le mélanome elle est associée au risque de métastase (29). Paradoxalement, certaines études relatent l'effet inverse, sa sous expression étant corrélée à un mauvais pronostic pour l'adénocarcinome pancréatique (30), le carcinome endométrial (31), et le carcinome bronchique à petites cellules (32) et non à petites cellules (33).

Concernant HSP27: elle constitue un facteur de mauvais pronostic pour les astrocytomes infiltrant (34), le carcinome rectal (35), le carcinome gastrique (36), l'ostéosarcome (37). Inversement, certaines études indiquent que le mauvais pronostic est associé à sa faible expression comme dans le carcinome épidermoïde oropharyngé (38).

Dans les carcinome canalaire pancréatique, elle représente un facteur de sensibilité à la réponse thérapeutique à la gemcitabine (39).

A) HSP en condition physiologique:

Les HSP ne fonctionnent pas seulement en situation pathologique mais aussi dans des conditions physiologiques. Elles jouent un rôle critique dans le maintien de l'homéostasie (23) (Figure 5).

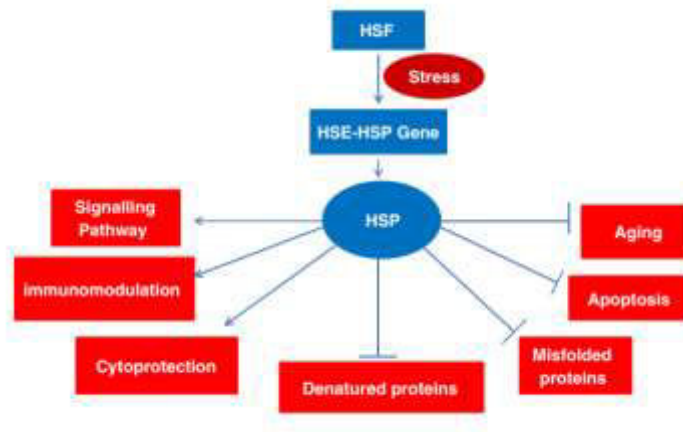


Figure 5 : Fonctions de HSP sous conditions physiologiques et de stress (d'après A.A. Khalil et al. (23))

a. Structure et localisation

Les principales caractéristiques structurales, les fonctions biologiques physiologiques, et les localisations intra cellulaires sont citées ci-dessous (tableau 1).

Tableau 1 : HSPs humains, selon leur poids moléculaire, localisation et fonction (20) :

Family	Members	Molecular weight (kDa)/ sequence length (a.a.)	Intracellular location	Biological function
Small HSPs	HSP10	10/102	Mitochondria	<ul style="list-style-type: none"> -Co-factor for HSP60 -Microfilament stabilization -Antiapoptotic -Accelerate nuclear protein aggregation
	HSP27	22/205	Cytosol Nucleus	
HSP70	HSP70	70/641	Cytosol	<ul style="list-style-type: none"> -Assists folding of some newly translated proteins -Guides translocating proteins across organellar membranes through action at both the cis and trans sides -Disassembling oligomeric protein structures -Facilitates proteolytic degradation of unstable proteins -In some cases, controls the biological activity of folded regulatory proteins, including transcription factors -Constitutively expressed at high levels in brain and testis -Molecular chaperone -Stress inducible -Stimulates dephosphorylation (inactivation) of stress kinase JNK in heat-shocked cells and protects them from apoptosis -Constitutively expressed in most tissues -Promotes stabilization of newly synthesized cyclin D1 -Promotes "productive" assembly of the D/CDK4 quaternary holoenzyme complex -Constitutively expressed -Cooperates with Hsp60 to fold preproteins following transit across mitochondrial membrane -Antiapoptotic -Regulation of protein folding in endoplasmic reticulum -Anti-inflammatory -Immunomodulator
	HSP70-2	70/641	Cell surface	
	HSP72	70/639	Cytosol	
	HSP73 (HSC70)	70/646	Cytosol	
	Grp75/Mortalin	73/679	Mitochondria	
	Grp78	72/654	Endoplasmic reticulum	

b. Mécanisme des effets principaux :

1) réparation protéique

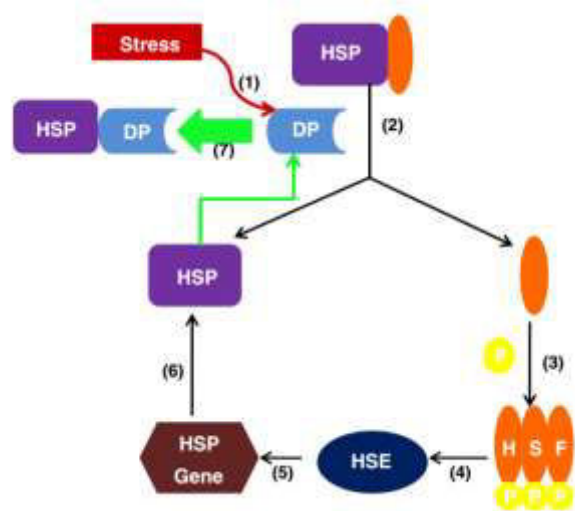


Figure 6 : mécanisme d'action des HSP, d'après A.A Khalil et al. (23)

Les mécanisme d'activation de la réparation protéique (Figure 6) :

- (1) les conditions de stress aboutissent à la dénaturation protéique (DP),
- (2) la présence de protéine dénaturée stimule la dissociation de complexes HSP-HSF, ce complexe limitant le processus de transcription en l'absence de protéines dénaturées,
- (3) pendant que le HSP est libre pour lier la DP, HSP est activée par la phosphorylation et la trimérisation afin de produire plus de HSPs,
- (4) les HSP activés peuvent lier les heat shock elements HSE,
- (5) HSE fait partie de la région promotrice du gène HSP,
- (6) cela aboutit à une production d'autres HSPs qui vont lier d'autres DP.

2) anti apoptotique

Il existe 2 voies majeures pour l'induction apoptotique: intrinsèque et extrinsèque (Figure 7) :

- la voie intrinsèque:

- Cette voie comporte l'implication mitochondriale et la formation d'apoptosome, qui représente le fonctionnement le plus caractéristique de cette voie. Les signaux de mort cellulaire induisent la production de Cyt C de la mitochondrie, qui par la suite se lie à APAF1 (apoptosis protease activating factor-1), induisant l'oligomérisation et l'éventuel recrutement de la procaspase 9. L'apoptosome résulte du processing et de l'activation de la caspase 9, qui déclenche la voie de la caspase par activation de la caspase 3.
- un des mécanismes d'interférence par les HSP sur l'apoptose serait l'inhibition de la formation du complexe d'apoptosome:
 - HSP27 peut directement interférer sur l'apoptose en liant directement CYT C cytosolique et le séquestrer de l'APAF1

- HSP70 et HSP90 s'associent directement avec CARD (caspase recruitment domain) de Apaf1, inhibant la formation d'apoptosome

- la voie extrinsèque:

La voie extrinsèque comporte la liaison des ligands de mort cellulaire aux surfaces cellulaires (Fas/CD95/Apo1 ou TNF receptor) faisant partie du recrutement des molécules d'adaptation FADD (Fas associated death domain) ou les TRADD (TNF receptor associated death domain) au cytosol menant à la formation de DISC (death inducing signaling complex) à la membrane plasmique, aboutissant à l'activation de la caspase 8 puis caspase 3.

Les formes de HSP27 phosphorylées et non phosphorylées interfèrent avec les voies extrinsèques, où la forme non phosphorylée affecte la voie apoptotique médiée par Fas, tandis que la forme phosphorylée interagit directement avec DAXX prévenant la mort cellulaire (23).

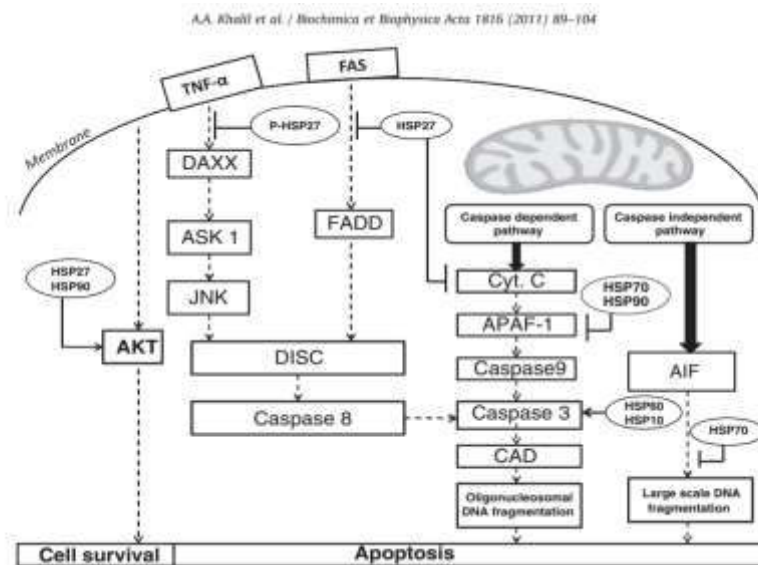


Figure 7 : Effets des HSPs dans les voies intrinsèque et extrinsèque de mort cellulaire (d'après A.A Khalil et al. (23))

B) HSP en conditions pathologiques :

Des taux élevés d'HSP ont été retrouvés dans différentes situations pathologiques. Dans les pathologies auto immunes, les HSPs sont reconnues par les récepteurs de surface des cellules du système immunitaire et stimulent la réactivité des lymphocytes T. Dans les pathologies cardiaques ischémiques, la régulation à la hausse des HSPs améliore la tolérance à l'ischémie. Un nombre croissant de pathologies neurodégénératives sont associées à une expression de protéines mal conformées, à l'origine de "protein misfolding disorders" (tableau 2) (23).

Tableau 2 : sommaire des différentes expressions de HSPs en fonction du type tumoral, pathologie auto-immune et autres pathologies, d'après A.A Khalil et al. (23) :

Family	Members	Role	Diseases			
			Cancer	Autoimmune	Others	
Small HSP	HSP10	-Cardiac protection at ischemia/reperfusion	-Large bowel carcinomas -Bladder cancer -Bronchial cancer -Ovarian cancer -Uterine neovix	-Crohn's disease -Autoimmune pancreatitis	-Ulcerative colitis -Type 1 diabetes -Cardiac ischemia	
	HSP27	-Resistance to chemotherapeutic drugs -Resistance of tumor cells to monocytes -Resistance to tumor necrosis factor	-Colorectal carcinoma -B cell chronic lymphocytic leukemia -Bladder cancer -Breast adenocarcinoma -Bone marrow neuroblastoma -Lung carcinoma -Acute promyelocytic leukemia -Cervix carcinoma -HCC -Dysplastic lesions -Oral squamous cell carcinoma -Lymph node metastasis -Glioma	-Autoimmune encephalomyelitis -Autoimmune arthritis	-Acute coronary syndrome -Atherosclerosis -Type 1 diabetes -Alzheimer's disease	
	HSP40	HSP40	-Regulation of the ATP-dependent polypeptide binding by Hsp70 -Enhances ATPase activity of HSP70 family members	-Gastric cancer -Lung cancer -Colorectal carcinoma	-Not reported	-Cerebral ischemia -Atherosclerosis
	HSP60	HSP60	-Enhances CD4+ CD25+ regulatory T-cell function -Acts as a protective molecule during invasion by infectious pathogens -Induces anti-Hsp60 autoantibody production in autoimmune disorders and vascular diseases -Endothelial cell apoptotic response to anti-endothelial cell antibodies is triggered by Hsp60 recognition	-Large bowel carcinoma -Prostate cancer -Bladder carcinoma -Esophageal squamous cell carcinoma -Breast ductal carcinoma -Glioblastoma multiforme	-Crohn's disease -Autoimmune arthritis -Systemic lupus erythematosus -Multiple sclerosis -Behçet's disease -Hashimoto's thyroiditis -Autoimmune thrombocytopenic purpura -Autoimmune diabetes -Autoimmune arthritis -Behçet's disease -Graves' disease -Multiple sclerosis -Myasthenia gravis -Guillain-Barré syndrome	-Ulcerative colitis -Myocardial ischemia and myocardial injury -Heart failure -Atherosclerosis
	HSP70	HSP70	-Recovery from translational and transcriptional inhibition following heat shock -Regulation of heat-shock response -Tumorigenicity and cell proliferation -Resistance of tumor cells to monocytes -Resistance to chemotherapeutics -Sensitivity to lymphokine-activated killer cells -Escape from drug-induced cell cycle arrest -Resistance to apoptosis	-Melanoma -Ovar carcinoma -Gastric adenocarcinoma -HCC -Esophageal cancer	-Not reported	-Otitis media with effusion -Alzheimer's disease -Parkinson's disease -Amyotrophic lateral sclerosis -Huntington's disease -Ataxia -Acute coronary syndrome
	HSP70-2	-Role in spermatogenesis (testis specific HSP) -Growth and survival promoting effects in cancer cells	-Breast adenocarcinoma -Bone marrow neuroblastoma -Bladder urothelial carcinoma -Breast cancer	-Not reported	-Male infertility -Alzheimer's disease	
	HSP72	-Protective role in gastric mucosa -Increases proliferation and metastasis in breast cancer -Protective role in infarct heart and		-Graves' disease	-Alzheimer's disease	
Family	Members	Role	Diseases			
			Cancer	Autoimmune	Others	
	HSP73 (HSC70) Grp75/Mortalin	myocardial ischemia -Blocks inflammation and preventing insulin resistance -Regulates proper folding of cyclin D1 prior to association with CDK4 -Plays important roles in mediating HBV virion entering into hepatocyte -Cytoprotective role upon glucose deprivation and ischemia	-Not reported -Colorectal adenocarcinoma -Pancreas -Breast -Lung -Ovarian cancer -Neuroblastoma -Brain tumors -Ovarian cancer -Breast cancer -Liver cancer -Prostate cancer -Colon cancer -Gastric cancer	-Autoimmune arthritis -Primary biliary cirrhosis -Not reported	-Osteoarthritis in synovial fluid -Alzheimer's disease	
	Grp78	-Ca ²⁺ -binding -ER stress sensor -Unfolded protein response (UPR) regulator -Negative regulation of caspase activity -Tumor survival, proliferation and metastasis -Role in tumor cell resistance to chemotherapy, anti-angiogenesis therapy and anti-hormonal therapy -Role in suppression of the production of b-amyloid peptide in Alzheimer's disease	-Ovarian cancer -Breast cancer -Liver cancer -Prostate cancer -Colon cancer -Gastric cancer	-Rheumatoid arthritis	-Alzheimer's disease -Parkinson's disease -Prion diseases -Atherosclerosis	
	HSP90	HSP90A	-Regulation of steroid hormone receptors; keep various proteins, such as steroid receptors and tyrosine kinases, inactive until the proper signal for activation is received -Resistance to chemotherapeutics -Supports meta-stable protein conformations, especially in signal transducers	-Pancreatic cancer -Breast cancer -Leukemia -HCC -Rhabdomyosarcoma -Lung carcinoma -Bladder carcinoma -HCC -Osteosarcoma -Acute promyelocytic leukemia -Malignant melanoma -Bladder carcinoma -Sarcoma -HCC -Esophageal adenocarcinoma -Lung	-Systemic lupus erythematosus (SLE) -Autoimmune Arthritis	-Hepatitis B virus (HBV) -Hepatitis C virus (HCV) -Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) -HIV -COPD -Type 1 diabetes -Carotid atherosclerosis -Alzheimer's disease
	HSP90B		-Bladder carcinoma -HCC -Osteosarcoma -Acute promyelocytic leukemia -Malignant melanoma -Bladder carcinoma -Sarcoma -HCC -Esophageal adenocarcinoma -Lung		-Type 1 diabetes -Carotid atherosclerosis -Alzheimer's disease	
	Grp 94	-Role in myocyte protection against calcium overload and ischemia -Ca ²⁺ -binding -Tumor immunity	-Gastric carcinomas -Ovarian cancer -Colorectal carcinoma -Prostate cancer -Stomach cancer -Bladder transitional cell carcinomas -Renal cell carcinoma -HCC	-Autoimmune arthritis -Systemic lupus erythematosus	-Atrial fibrillation -Prion diseases	
	TRAP1	-Regulates mitochondrial membrane permeability		-Not reported	-Atrial fibrillation	

C) Propriétés en situation tumorale :

1) chaperon cellulaire pour la prolifération:

Dans les voies de signalisation cellulaire, beaucoup de protéines dépendent de HSP90 et HSP70 dans les cascades de signalisation (ex. de HER2 (figure 8)).

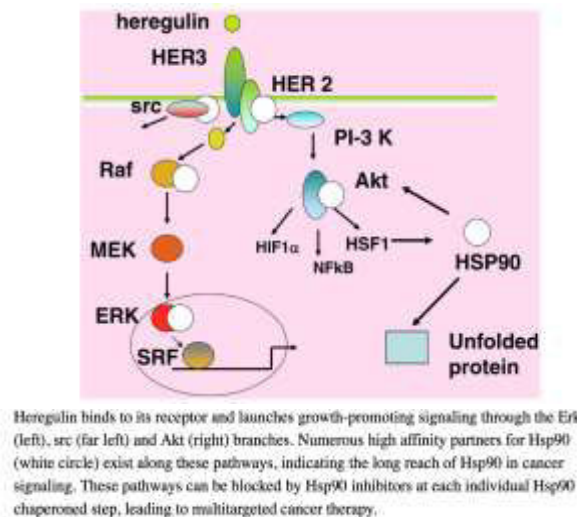


Figure 8 : HSP90 stimule la cascade de signalisation HER2, d'après Calderwood et al. (40)

2) inhibition des signaux anti proliférants:

L'expression de HSP70 et 90 augmente le taux de p53 muté dans les tumeurs et joue un rôle dans la stabilisation de la conformation de p53 mutant. HSP27 interagit avec le p53 wild type dans la voie aboutissant à son inactivation et l'interruption de la sénescence.

3) échappement aux voies de mort cellulaire:

HSP27 et 70 sont de puissants inhibiteurs de voies de mort cellulaire et sont des inhibiteurs de PCD (programmed cell death), qui est un mécanisme intrinsèque qui aboutit au sacrifice de cellules potentiellement néfastes (comme les lymphocytes T activés), ces voies peuvent aussi être enclenchées par le stress.

4) contribution à la prolifération et évitant la sénescence:

HSP27 et 70 inhibent l'efficacité de p53 en promouvant la sénescence cellulaire. p53 augmente le taux de p21 qui arrête la prolifération cellulaire, processus qui est inhibé par un haut taux de HSP70.

5) angiogénèse:

Les cellules tumorales sont capables de produire des HIF (hypoxia inductible factors), protéines qui détectent le taux faible de O₂ dans l'environnement et vont médier l'expression de facteur de croissance comme les VEGF (vascular endothelial growth factor) qui augmentent le réseau capillaire. HSP27 est pro angiogénique par sa libération par les cellules tumorales car elle peut se lier

aux récepteurs stimulant la transcription de VEGF au travers d'une voie alternative impliquant le facteur NFkB. HSP27 extracellulaire a aussi des propriétés pro-angiogéniques par son interaction directe avec VEGF (40).

6) propriétés pro-invasives et pro-métastatiques:

Les HSPs peuvent faciliter les métastases. MET est une protéine "cliente" importante pour les HSP dans la tumorigenèse, l'activation de HSP70 croît avec l'expression de MET. L'expression de HSP27 favorise aussi les métastases, par action sur le processus de transition épithélial-mésenchymateux, dans lequel les cellules passent d'un aspect compact à un aspect fusiforme et gagnent de la mobilité (41).

D) structures et fonctions spécifiques :

HSP27:

Structure et fonctionnement :

HSP27 (HSPB1) appartient à un membre des petits HSP ou sHSP (small HSP). La structure primaire des HSP est similaire aux autres de la même famille, se distinguant par les régions C- et N- terminales. HSP27 est exprimée dans tous les tissus humains, incluant les astrocytes et les cellules neuronales primaires mais surtout dans les cellules osseuses, des tissus mous et dans les cardiomyocytes. HSP27 a pour fonction de phosphoryler et d'oligomériser. HSP27 peut être phosphorylée dans 3 résidus sérine 15/78/82 et sur thréonine (Thr143) par un bon nombre de kinases incluant MAPKAP kinase 2 et 3, p90Rsk, PKC, PKD et PKG. La phosphorylation est un événement réversible qui module l'oligomérisation des protéines : sa déphosphorylation favorise la formation de larges oligomères. Cependant, quelques études ont constaté que la capacité à oligomériser est réduite dans les essais in vitro, et que dans les essais in vivo l'oligomérisation était indépendante de la phosphorylation. HSP27 peut former des oligomères jusqu'à 1000kDa. Cette oligomérisation est un processus dynamique qui semble jouer un rôle central dans la régulation de l'activité chaperone (42).

Fonction de HSP27 en situation tumorale :

HSP27 posséderait un puissant effet sur les cellules tumorales. De hauts taux ont été observés sur plusieurs types de cancers, et son effet oncogénique est observé dans différents modèles expérimentaux. Beaucoup d'essais cliniques montrent son association avec la résistance aux traitements, avec les cancers agressifs, et les mauvais pronostics. Son effet est surtout lié à ses capacités à réguler l'apoptose. HSP27 est capable de bloquer l'apoptose à différents stades, à cause de son interaction avec de nombreuses cibles impliquées dans les voies apoptotiques. De nombreuses études décrivent que HSP27 inactive les cascades de caspase en liant caspase 3 et cytochrome C, relargués par les mitochondries. D'autres données suggèrent que HSP27 prévient l'apoptose et induit des résistances aux chimiothérapies par la séquestration du cytochrome C, quand il est relargué de la mitochondrie au cytosol. De hauts niveaux de HSP27 intra cellulaire peuvent inhiber l'activation de caspase en interférant en amont de la mitochondrie. Cet effet semble avoir des connexions avec la capacité de HSP27 à stabiliser

les éléments cytosquelettiques incluant les microfilaments d'actine. Dans les cellules sous conditions de stress, HSP27 joue un rôle dans l'activation de Akt, par sa liaison à la kinase Akt (34).

En présence d'un stress oxydatif, de larges oligomères de HSP27 fonctionnent comme un antioxydant. Ils diminuent la production de ROS (reactive oxygen species) en augmentant le glutathion intracellulaire dans sa forme réduite et en diminuant les niveaux de fer intracellulaire (43). Ces propriétés anti oxydantes contribuent à la cytoprotection des cellules neuronales (34). Il a été montré que HSP27 est impliquée dans la transition épithélio-mésenchymateuse médiée par EGF dans les carcinomes prostatiques (41).

HSP70 :

Structure et fonctionnement :

HSP70 se réfère à une famille de protéines chaperones de 70kDa. La famille HSP70 comporte au moins 13 membres. Les 4 majeures protéines sont constitutivement appelées HSC70 (HSP73 ou HSPA8), GRP78/Bip qui est localisé au niveau du reticulum endoplasmique, le mtHSP70 de siège mitochondrial, et HSP72 (ou HSPA1) qui est inductible par le stress. HSP70 est ubiquitaire, elle est présente dans quasiment tous les organes et tissus. En condition normale, elle fonctionne en tant que chaperon moléculaire ATP dépendant, participant au modelage des polypeptides nouvellement synthétisés, aux assemblages de ces complexes multi protéiques et au transport des protéines au travers des membranes cellulaires. Ses taux sont augmentés en condition de stress. En revanche, l'expression de HSP70 est souvent non observable en condition normale. En condition de stress, le taux élevé de HSP70 permet à la cellule de s'adapter par rapport à la concentration de protéines mal conformées ou dénaturées. Toutes les protéines sont homologues et contiennent 2 domaines fonctionnels : un domaine C-terminal peptide-binding domain (PBD) et un N-terminal ATPase (ABD), qui sont connectés à un lien hydrophobe, et les deux domaines sont importants pour la liaison et stabilisation de substrat. Le PBD, qui inclut le motif carboxyl-terminal chaperone EEVD, est responsable de la liaison et du remodelage du substrat. Le ABD, contenant le ATPase pocket and binding J-domain-containing proteins, comme le HSP40 qui régule l'activité ATPase de HSP70, il facilite le relarguage des protéines clientes après hydrolyse à ATP. L'activité chaperone de HSP70 est régulée par de différentes co-chaperones, ex Hip, CHIP ou Bag1. Ces co chaperones se lient à HSP70 et modulent ces fonctions en augmentant ou diminuant l'affinité de HSP70 pour les substrats par la stabilisation des états liés des ADP ou ATP à HSP70.

Ils sont classés en trois groupes:

- I) Les co chaperones avec un J-domain, comme HSP40, sont un grand groupe qui lient HSP70 ABD et stimulent l'activité ATPase
- II) l'échange nucléotidique de co chaperones catalyse le larguage de ADP qui est nécessaire pour compléter le cycle HSP70 ATPase. Bag1, HSP110 ou HSPB1 sont membres de ce groupe
- III) Le domaine TPR co-chaperone (Hop, CHIP) lie le C terminal, présenté dans HSP70 et 90. Ce dernier est essentiel pour former le complexe HSP70 et 90,

nécessaire pour la stabilisation des protéines clientes de HSP90. CHIP, avec l'activité ubiquitine ligase a été impliquée dans l'ubiquitination des protéines.

Fonction de HSP70 dans le cancer:

Similaire à HSP27, HSP70 est exprimée en abondance dans plusieurs tumeurs et accompagne la prolifération cellulaire, les métastases et la résistance aux chimiothérapies. HSP70 régule l'apoptose à différents niveaux:

- au niveau des récepteurs, HSP70 peut lier les récepteurs DR4 et DR5, inhibant TNFalpha related apoptosis inducing ligand (TRAIL). HSP70 affecte aussi le *Bid-dependent apoptotic pathway*,
- au niveau prémitochondrial HSP70 inhibe les kinases activées par le stress, comme *apoptosis signal regulating kinase 1 (Ask1)*
- HSP70 inhibe l'activité MAPkinase, en particulier le p38 kinase and the c-Jun N-terminal kinase (JNK) (67), en inhibant la phosphorylation de ERK.
- HSP70 affecte aussi des facteurs de transcription dans l'expression des familles bcl2. La transcription de bcl2 est réprimée par p53, HSP70 peut former un complexe stable avec p53 muté induisant l'apoptose en réponse à l'ADN endommagé.
- HSP70 peut prévenir l'importation intra nucléaire de p53
- au niveau mitochondrial HSP70 bloque l'apoptose induit par la chaleur en liant Bax et empêchant sa translocation à la mitochondrie.

Ces fonctions dépendent des chaperones HSP40 et des domaines ATP hydrolytiques. Au niveau post mitochondrial, HSP70 lie directement Apaf1 et prévient le recrutement de procaspase-9 de l'apoptosome. (42)

E) Cibles thérapeutiques potentiels: les inhibiteurs des HSPs

Il existe une corrélation entre l'expression des HSP et le mauvais pronostic et à la résistance aux chimiothérapies. L'inhibition des HSP90, 70 et 27 constitue alors une stratégie potentielle pour les thérapies oncologiques. Du fait de leur fonction de "chaperons" de peptides, des antigènes peuvent être inclus dans des protocoles de vaccination (44) (45).

cible HSP90 :

La cible la plus étudiée est HSP90, qui connaît déjà plusieurs essais d'inhibiteurs, dont le 17 AAG (dans le cancer du sein, l'expression de HSP90 est associée à celle de HER 2), mais pour laquelle les essais de phase 3 n'ont pas abouti à des résultats probants à l'heure actuelle. Cela pourrait être expliqué d'une part par l'augmentation de HSP70 induite par l'inhibition de HSP90, de ce fait une combinaison de l'inhibition de ces deux éléments pourrait être une piste à développer. D'autre part, il existe le problème de la toxicité et de leur manque de spécificité : il est difficile de faire parvenir les molécules aux bonnes cellules cibles et aux organites.

D'autres molécules sont en cours d'essais comme STA 9090 dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules ainsi que pour les syndromes myéloprolifératifs. AUY922 est étudié en

combinaison avec un inhibiteur de PIK3CA dans le carcinome gastrique avancé ou métastatique, dans les GIST, et les carcinomes bronchiques non à petites cellules ALK-positifs. PU-H71 est étudié dans les lymphomes.

cible HSP70:

La première molécule qui a montré son efficacité sur l'interaction entre le couple HSP70 et les protéines Bag est PES, qui a été développé par le groupe Andrei Gudkov comme inhibiteur mitochondrial de p53. PES peut se lier à HSP70/HSC70 et a montré son effet anti-cancéreux dans les cultures et les modèles de lymphome myc-induit. Une autre molécule est le YM-1 et ses analogues. Ces composés ont été développés par le groupe Gestwicki. Ces molécules affectent l'activité ATPase de HSP70. Cibler le couple HSP70 - Bag 3 ou l'activité de HSP70 a montré des effets bénéfiques (46).

cible HSP27 :

L'oligonucléotide antisens OGX-427 est le seul inhibiteur spécifique de HSP27 qui peut être administré chez les patients et est en phase 2 d'essais cliniques. Il cible le site initial de traduction (5'-GGGACGCGGCGCTCGGTCAT-3') et prévient la traduction de HSP27, en diminuant l'expression des protéines, comparé aux cellules non traitées. De façon moins spécifique, la molécule RP101 (bromovinyldeoxyuridine, BVDU, brivudine) a été décrite comme étant efficace dans les chimiothérapies des carcinomes pancréatiques par son interaction avec HSP27, en fonctionnant comme un agent sensibilisateur et prévenant la chimiorésistance. RP101 a récemment été démontré comme préventif de la chimiorésistance dans les carcinomes pancréatiques et agissant comme chimiosensibilisateur (47). Cependant, parallèlement, ces traitements ont aussi pour conséquence d'accroître les effets toxiques de la chimiothérapie. Le développement d'une seconde génération de RP101 est en cours. OGX-427 est en cours d'essai sur les carcinomes urothéliaux (41).

F) Etudes de HSP en neuro oncologie :

Dans les astrocytomes, HSP27 jouerait un rôle dans leur croissance, et aussi dans la prolifération cellulaire, sa surexpression étant corrélée à l'indice de prolifération Ki67/Mib1 (48).

Un taux significatif de HSP70 a été retrouvé dans les méningiomes dans une série de tumeurs cérébrales dont 7 cas de méningiomes (49).

A ce jour, nous n'avons pas connaissance de travaux étudiant l'expression de ces protéines HSP27 et HSP70 sur une série spécifique de méningiomes en tenant compte leur grade OMS.

Ainsi, dans notre étude, il paraît intéressant d'évaluer la présence et l'intensité d'expression d'HSP27 et 70 dans les méningiomes en fonction de leur grade. Une éventuelle surexpression peut être intéressante à mettre en évidence car elle pourrait avoir une valeur pronostique, de façon complémentaire au grade OMS, voire prédictive de réponse aux traitements adjuvants. Son identification en tant que paramètre prédictif et pronostique, tel un biomarqueur, pourrait aboutir au développement d'une thérapie ciblée anti-HSP, faisant déjà l'objet d'essais cliniques en cours pour d'autres organes.

OBJECTIFS PRINCIPAUX :

OBJECTIF PRINCIPAL:

- Évaluer la valeur pronostique de l'expression des heat shock protein HSP27 et 70 dans les méningiomes.

OBJECTIFS SECONDAIRES:

- Évaluer la corrélation entre la surexpression des HSP27 et 70 et le grade OMS.

- Évaluer la corrélation entre l'expression des HSP27 et 70 et la prolifération cellulaire.

PARTIE II : ARTICLE

Title : Overexpression of HSP27 and HSP70 in meningiomas is correlated with higher WHO grade and poor prognosis

Celine Gu, M.D. (1), Celso Pouget, M.D. (1), Shyue Fang Battaglia-Hsu, P.D. (3), Fabien Rech, M.D. (2), Jean-Michel Vignaud, M.D., Ph.D. (1,6), Franck Bielle (4, 5), Stéphanie Lacomme (6), Matthieu Peyre, M.D., Ph.D. (5,7), Guillaume Gauchotte, M.D., Ph.D. (1,3,6)

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

Corresponding author :

Guillaume Gauchotte Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques Hôpital Central, CHU de Nancy 29, avenue du Maréchal De Lattre de Tassigny 54000 Nancy, France E-mail : g.gauchotte@chru-nancy.fr Tel : +33 3 83 85 13 51 Fax : +33 3 83 85 13 31

Conflict of interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Authors' contributions:

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

ABSTRACT

Context: Heat shock protein HSP27 and HSP70 belong to a family of proteins which act as molecular chaperones in protein. In neoplastic cells, they are essential for cell proliferation, and have angiogenic and metastatic properties. They have been shown to correlate with poor disease outcome in several cancer types. To date, the expressions of the HSP27 and HSP70 have not been studied specifically in series of meningioma.

Objectives: The aim of this retrospective study was to evaluate the prognostic value of the expression of HSP27 and HSP70 in meningiomas, and their correlation with WHO grade and cell proliferation.

Methods: We analysed 74 meningioma tissue samples, including grade I to III. We evaluated the expression of HSP27 and HSP70 by immunochemistry, using a semi quantitative evaluation (SQ score), and a computed image analysis (CIA) for the staining density.

Results: HSP27 and HSP70 expression correlated positively with higher tumour grade ($p = 0.017$ and $p < 0.0001$), and negatively with overall survival ($p = 0.032$ and $p < 0.0001$), in univariate analysis. However, they didn't appear to be independent prognostic factors in multivariate analysis. HSP27 and HSP70 were also significantly correlated with Ki-67 ($\rho = 0.447$ and $\rho = 0.421$, respectively; $p < 0.0001$). The inter observer reproducibility (ICC = 0.835) was excellent for both HSP27 and HSP70 SQ scores.

Conclusion: We thus conclude that HSP27 and HSP70 overexpression are a marker of poor prognosis in meningioma. Their presence in aggressive meningiomas may suggest a potential target for emerging anti HSP therapies.

INTRODUCTION

Heat shock proteins (HSP's) belong to a family of proteins which act as molecular chaperones in protein folding and aid proteins to form their normal structure and prevent apoptosis (1). Their expression can be upgraded in cell stressing conditions such as hypoxia, oxidative stress, ischemia, exposure to toxic radicals, and they have been detected in various cancer types. Altogether, the expression of heat shock proteins in neoplastic cells is essential to many of their typical features, including uncontrolled proliferation, decreased tumor suppression, advanced cell survival, as well as angiogenic and metastatic properties (2).

Meningiomas are the most common primary intracranial tumors, accounting for 36% of all intracranial tumors. According the 2016 WHO Classification of central nervous system tumors, these tumors are classified in 3 grades, according to their aggressiveness (3) .The majority are WHO grade I, which represents the best prognosis accounting for 75% of these tumours, but despite gross total resection, 7 to 25% of grade I meningiomas will recur (2). Identification of additional prognostic factors, in order to evaluate the recurrence risk, is essential. Moreover, in cases of recurring and aggressive meningiomas, for which effective chemotherapy options are limited, the use of other drugs could be interesting, but to date, no pharmaceutical adjuvant treatment has been validated.

Several candidates of HSP inhibitors are currently in development (4), as therapeutic sensitizer to chemotherapies (5), or to prevent chemoresistance (6). The identification of predictive markers of response to anti-HSP therapy could help identify patients who could benefit from these treatments.

Recent studies on HSP27 and 70 showed that their high expression in cancer, as in breast or pancreas for example, detected by immunochemistry in neoplastic tissues, was reported to be correlated with an unfavorable prognosis (7) (8).

To date, the presence and the prognostic value of HSP27 et 70 have not been specifically investigated in meningiomas.

The aim of this retrospective study was to evaluate the prognostic value of the expression of HSP27 and HSP70 in meningiomas, detected by immunochemistry, and their correlation to WHO grade and cell proliferation.

MATERIAL AND METHODS

Population and clinical data

74 cases of surgically resected meningiomas were retrospectively retrieved from the files of the Department of Pathology of Nancy University Hospital (CHRU Nancy, France) and the Laboratory of Neuropathology of Paris Pitié-Salpêtrière University Hospital (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France), from 1997 to 2011, including 32 tumors of WHO grade I, 28 of grade II, and 14 of grade III. Clinical data (Table 1) were collected from the Departments of Neurosurgery. For each case, Simpson's grade was reported and classified into 4 categories: grade 1, macroscopically complete excision and removal of the dural attachment and abnormal bone; grade 2, macroscopically complete excision with coagulation of the dural attachment; grade 3, macroscopically complete resection without excision or without coagulation of the dural attachment or extra-dural or bone invasion; grade 4, subtotal excision with tumor remnants in situ. Grade 5 tumors (simple decompression of tumors with or without biopsy) were not included.

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

Immunohistochemistry

A representative block of the formalin-fixed paraffin embedded tissue from each case was selected. Paraffin sections of 4 μm were immersed in a 10 mM sodium citrate buffer (pH 6) for 20 minutes at 97°C for dewaxing and antigen retrieval. The following primary antibodies were used : HSP27 (1/500; mouse monoclonal, G3.1 ab2790, Abcam, Cambridge, USA), HSP70 (1/50; mouse monoclonal, W27 ab3148, Abcam, Cambridge, USA), Ki-67 (1/200; mouse monoclonal, MIB-1, Dako Cytomation, Glostrup, Denmark)

Immunohistochemistry was performed with a Dako Autostainer Plus (Dako), using a Flex+ Envision revelation system (Dako).

Methods of quantification

We performed two types of HSP quantification: a semi quantitative (SQ) method, and by computed image analysis (CIA).

For the semi quantitative technique, all slides were reviewed by two observers, blinded to the clinico-pathological data, in areas showing the highest density of immunostaining.

We evaluated the intensity and the distribution of the staining with a score of intensity (intensity: score 0/1/2/3) and a score of distribution (score 0 = < 1%, 1 = 1-25%, 2 = 25-50%, 3 = > 50%). The final SQ score was the product of the intensity and the distribution scores.

CIA-based staining density for HSP27 and HSP70 was evaluated via semi-automatic image analyses conducted using Adobe Photoshop CS2 9.0 (Adobe Systems Incorporated, USA) and Image J 1.42u software (Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA). For each case, images of areas showing the strongest immunostaining were acquired with an Olympus DP72 camera (x200 magnification). Stained cells were selected and copied to new JPEG files using the Adobe Photoshop Color Range selection tool. After conversion into grayscale pictures and color inversion, the integrated density of the JPEG files was measured using ImageJ software, expressed in arbitrary units (AU).

For Ki-67, the labeling index (LI) of each tumor was defined as the percentage of cells displaying nuclear expression among a total of 1000 cells.

Statistical analyses

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

Given that the quantitative variables did not pass normality testing (Kolmogorov-Smirnov), independent Kruskal-Wallis tests with post hoc pairwise comparisons were performed to compare markers between differing WHO grades. Spearman correlation tests were applied to explore the correlation between these markers.

Analyses of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) time were performed using a Kaplan-Meier estimation (Log-rank test), as well as the Cox model with

both a univariate and, if applicable, multivariate analyses, for the following patient variables: age, sex, tumor localization, Simpson grade, WHO grade, Ki-67 LI, HSP27 and HSP70 SQ scores and CIA densities. In order to separate patients into two groups for the log-rank tests for quantitative variables, the 75th percentile was arbitrarily selected as a threshold. For Cox multivariate analyses, only variables showing a P-value lesser than 0.10 according to univariate analyses were integrated into the model.

Inter-observer reproducibility was evaluated using the intraclass correlation coefficient (ICC) for HSP27 and HSP70 SQ scores and CIA density. A P-value less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

RESULTS

Clinico-pathological data

The mean age of the patients was 61.5 years (range from 33 to 90), with a male-to-female ratio of 0.51 (Table 1). The main tumor locations were convexity (62.1%) and skull base (29.5%). An adjuvant radiotherapy was administered in 14.8% of cases, chemotherapy in 2.7% and radiotherapy in 12.2%. The recurrence rate was 25% for patients with grade I meningiomas, 61% for grade II meningiomas and 86% for grade III meningiomas. The 5-years overall survival (OS) of patients with grade I meningiomas was 97%, grade II 88% for grade II and 29% for grade III. WHO grade was significantly correlated to PFS and OS ($p < 0.0001$).

HSP27 expression and correlation to grade and survival

Staining for HSP27 was positive in 88% (64/73) of cases. In positive cases, HSP27 staining was localized exclusively in tumor cell cytoplasm, without nuclear staining (Figure 1).

HSP27 SQ score was significantly higher in grade III than in grades I and II meningiomas (mean SQ score for grade III: 5.2; vs. 3.7 and 3.2 for grades I and II, respectively; $p = 0.017$). Using image analysis, CIA density was also significantly higher in anaplastic (grade III) meningiomas than in lower grade tumors (mean CIA density for grade III: 360.10^6 AU vs. 104.10^6 and 116.10^6 AU for grades I and II, respectively; $p < 0.0001$) (figure 2).

Cox survival analyses showed that overexpression of HSP27 was significantly correlated to a shorter OS, both with the SQ score ($P = 0.032$) and the CIA density ($p < 0.0001$). HSP27 CIA density, but not SQ score, was significantly correlated to PFS ($p = 0.037$ and $p = 0.305$, respectively). For a SQ score greater than 6 (75th percentile), the hazard ratio (HR) was 4.225 (95%CI: 1.813-9.849) for OS, and 2.120 (95%CI: 1.045-4.299) for PFS (Table 2 and Figure 2).

HSP70 expression and correlation to grade and survival

Staining for HSP70 was positive in 93% (68/73) of cases, and localized in cytoplasm and nucleus of tumor cells (Figure 1).

HSP70 was significantly overexpressed in anaplastic meningiomas, compared to grade I and II meningiomas, for SQ score (mean SQ score for grade III: 7.7; vs. 4.9 and 5.2 for grades I and II, respectively; $p < 0.0001$) as well as CIA density (mean CIA density for grade III: 225.10^6 AU vs. 145.10^6 and 147.10^6 AU for grades I and II, respectively; $p < 0.0001$) (Figure 2).

The overexpression of HSP70 was significantly correlated to shorter OS and PFS ($p < 0.0001$ and $P = 0.016$, respectively). For a SQ score greater than 6 (75th percentile), the hazard ratio (HR) was 6.010 (95%CI: 2.296-15.732) for OS, and 2.048 (95%CI: 1.030-4.073) for PFS (Table 2 and Figure 2).

Multivariate survival analyses

Multivariate survival analysis, including age, Ki-67 and WHO grade, did not show any significant correlation between the overexpression of HSP27 or HSP70 and OS or PFS ($p >$

0.10). Only WHO grade and Ki-67 LI remained significantly correlated to OS ($p < 0.05$) (Table 3).

Correlation between HSP proteins and Ki-67

There was a significant positive correlation between the densities of HSP27 and HSP70 ($\rho = 0.534$, $p < 0.0001$).

A significant and positive correlation between the density of HSP27 and ki67 ($\rho = 0.447$, $p < 0.0001$) was observed, as well as between HSP70 and Ki-67 ($\rho = 0.421$, $p < 0.0001$).

Inter-observer reproducibility

The assessment of WHO grade in our study had an excellent reproducibility (kappa = 0.828). Inter-observer reproducibility was also excellent for the semi quantitative scores of HSP27 and HSP70 (ICC = 0.835) (Table 4).

DISCUSSION

Prognostic value of HSP27 and HSP70 overexpression

In several cancers, the overexpression of HSP27 and HSP70 was described as markers of poor prognosis. Expression of the small heat shock protein HSP27 in human astrocytomas (1) was reported to be associated with higher histologic grades and tumor growth fractions and also with poor prognosis (9). Similar results have been observed in rectal carcinoma (10), gastric carcinoma (11), and osteosarcoma (12). In pancreatic ductal carcinomas, HSP27 was correlated to a better chemosensitivity toward gemcitabine (8).

The overexpression of HSP70 has been proposed as a prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma (13), by its implication in angiogenesis (14). It was reported to be associated with poor prognosis in the intestinal type gastric carcinoma (15), and in melanomas, by its capacity

to promote metastasis (16). In colorectal carcinoma, a significant correlation between HSP27 and HSP70 was found (17).

In daily practice, the prognosis of the meningiomas is evaluated by the WHO grading system, which is significantly correlated to survival. However, it still needs to be improved, because discrepancies between the WHO grade and subsequent clinical evolution exist. It could be explained by subjectivity and the lack of reproducibility of certain items. Complementary prognostic factors may be helpful, such as MCM6 (18).

We did not find any studies about the expression of HSPs in meningiomas, except one study of Alexiou and al. (19), which described 7 cases where HSP27 and HSP70 were expressed by immunochemistry, without mention to correlation to grade or survival.

We demonstrated here for the first time, in a series of meningiomas, that the overexpression of HSP27 and HSP70 were correlated to WHO grade III ($p < 0.0001$) and shorter OS ($p < 0.0001$), in univariate analysis. The prognosis value of these two markers was significant in univariate analysis, but not in multivariate analysis ($p = 0.736$, $p = 0.669$, respectively).

The evaluation of the expression of HSP27 and HSP70 with immunochemistry could be considered as an interesting complementary prognostic indicator, in addition to WHO and Ki-67 LI. The lack of significance in this multivariate model could be explained by the limited number of cases, and maybe also by the inter-dependency of grade, Ki-67 LI and HSPs: indeed, WHO grading system is largely determined by the mitotic index, and thus it is strongly dependent of Ki-67 LI, which is itself correlated to HSPs.

Additionally, we evaluated the correlation between these two HSP and ki-67: it revealed a significant association between these three parameters. This could be related to their possible common physio-pathological action, by triggering cell proliferation.

We also evaluated the inter-observer reproducibility of the evaluation of the immunostaining of HSP27 and HSP70, which was excellent ($ICC = 0.835$). Furthermore, the subjective evaluation with the semi quantitative score showed quite similar results than the CIA method with technique of picture analysis. Hence, this criterion may be more easily determined, possibly with more reproducibility and less subjectivity than certain criteria of the WHO grading, notably in case of small or traumatized specimens.

Therapeutic perspectives

To date, surgery is the most efficient treatment of meningioma, but complete excision is not always possible, and recurrences are frequent. Radiotherapy can be applied, but with a limited efficacy, and no standard chemotherapy has proven its efficiency (20).

In our study, given the presence of elevated amount of HSP27 and HSP70 in tumour cells, they could become interesting targets for HSP inhibitors. There are ongoing trials on anti HSP drugs, such as PES (HSP70 inhibitor) which demonstrated, *in vitro*, its tumour inhibiting effects in lymphomas (6), or such as RP101, as a chemosensitizer in pancreatic carcinomas, as well as OGX-427 in urothelial carcinomas (21).

Prospective and controlled studies with larger series are necessary to determine whether the overexpressions of HSP27 and HSP70 could be independent prognostic markers, and if they could be used to identify patients who could benefit from targeted anti-HSP therapies.

In conclusion, we demonstrated in this study that HSP27 and HSP70 are markers of poor prognosis, and are significantly correlated to WHO grade. They also showed an excellent inter-observer reproducibility. Further studies with larger series are needed in order to establish whether they could be used as markers for the daily routine practice to evaluate the risk of progression or death. If, in the future, the development of anti HSP drugs would show promising results, these markers could be useful in order to select patients who could benefit from these anti-HSP therapies.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank all the team of the Pathology Department of Nancy (CHRU) for technical help; Drs. Karima Mokhtari and Franck Bielle (Laboratory of Neuropathology, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France) for contributing case material.

FIGURES AND TABLES

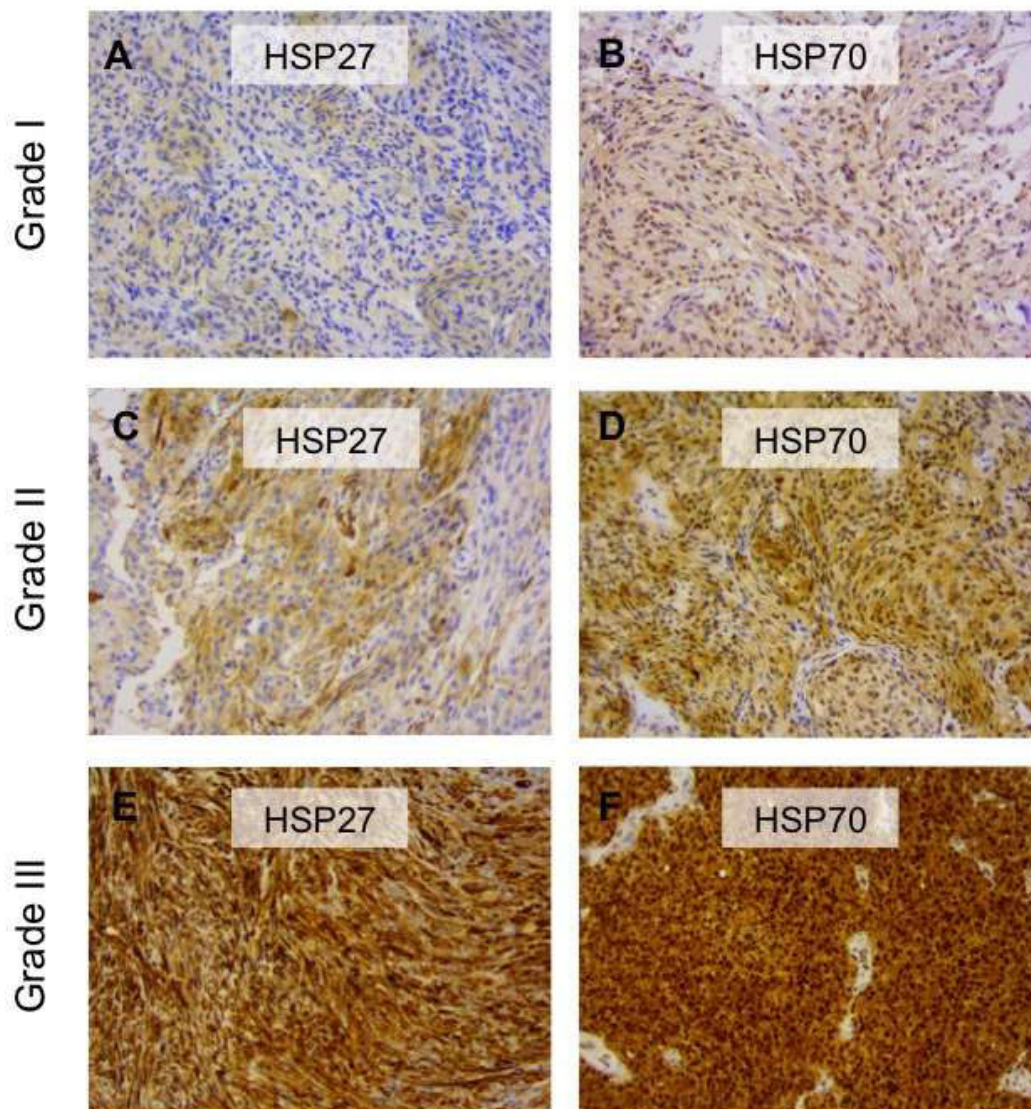


Figure 1: Expression of HSP27 and HSP70 in various WHO grades meningiomas (immunohistochemistry). (A) Weak cytoplasmic staining for HSP27 in a case of grade I meningioma, with an intensity score of 1. (B) Weak cytoplasmic and nuclear staining for HSP70 in a case of grade I meningioma, with an intensity score of 1. (C) Moderate cytoplasmic staining for HSP27 in a case of grade II meningioma, showing an intensity score of 2. (D) Moderate cytoplasmic and nuclear staining for HSP70 in grade II meningioma, with an intensity score of 2. (E) Grade III meningioma showing a strong cytoplasmic staining for HSP27 (intensity score: 3; IHC, x200). (F) Strong cytoplasmic and nuclear staining for HSP70 in a grade III meningioma (intensity score: 3) (x200).

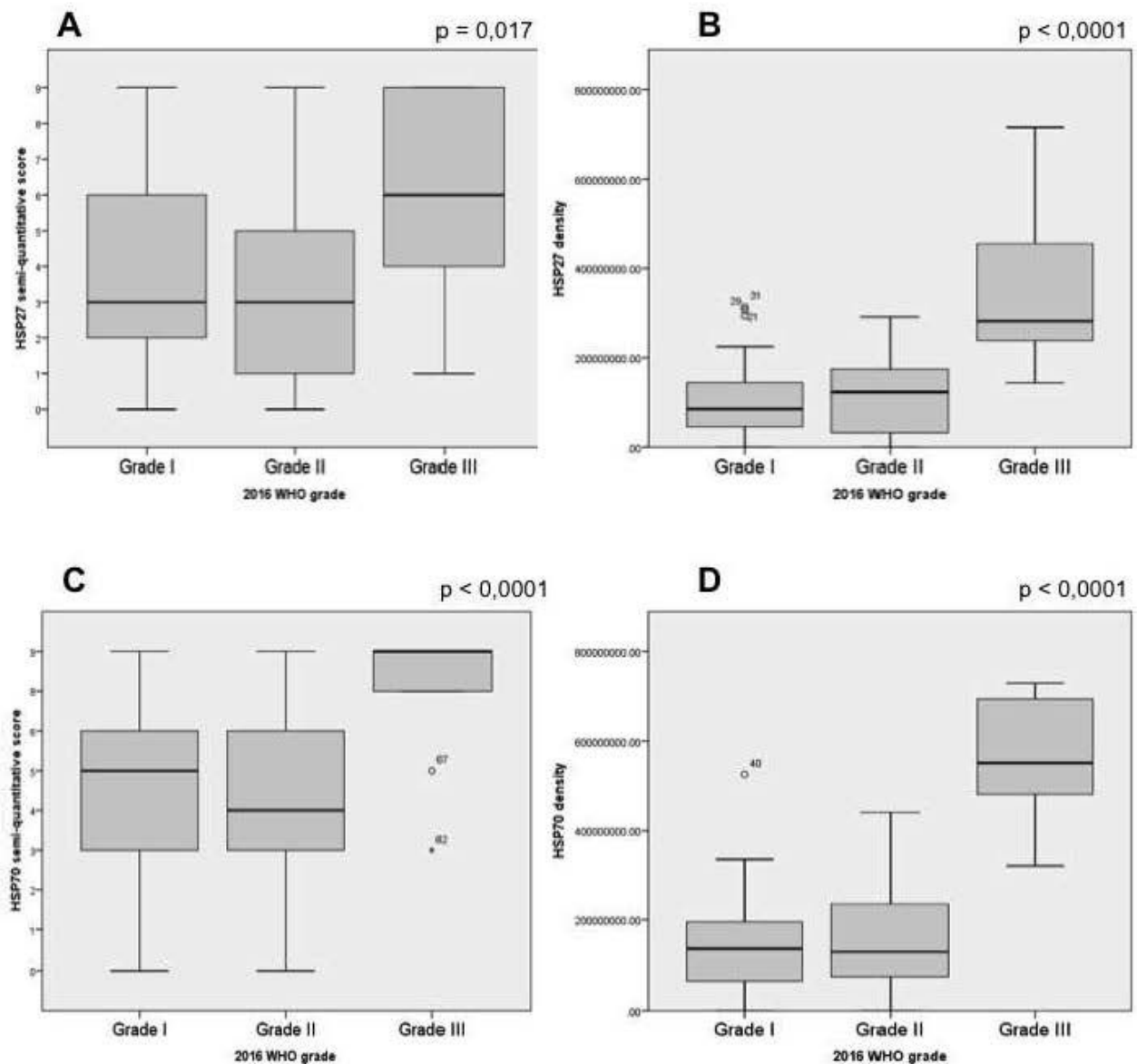


Figure 2 : overexpression of HSP27 and HSP70 in grade I / II / III meningiomas (WHO grading), Kruskal–Wallis tests were conducted with pairwise comparisons :

(A) Significant difference in the semi quantitative score of HSP27 staining was observed between grade II and grade III meningiomas. Pairwise comparison of HSP27 semi quantitative score and WHO grading : Grade I – II : $p = 1,000$; Grade I – III : $p = 0,101$; Grade II – III : $p = 0,033$.

(B) Difference in the density of HSP27 staining was significant between the meningiomas grade I or II and grade III. Pairwise comparison of HSP27 density : Grade I – II : $p = 1,000$; Grade I – III : $p < 0,0001$; Grade II – III : $p < 0,0001$.

(C) Difference in the semi quantitative score of HSP70 staining was significant between the meningiomas grade I or II and grade III. Pairwise comparison of HSP70 semi quantitative score : Grade I – II : $p = 1,000$; Grade I – III : $p = 0,04$; Grade II – III : $p = 0,01$.

(D) Difference in the density of HSP70 staining was significant between the meningiomas grade I or II and grade III. Pairwise comparison of HSP70 density : Grade I – II : $p = 1,000$; Grade I – III : $p < 0,0001$; Grade II – III : $p < 0,0001$.

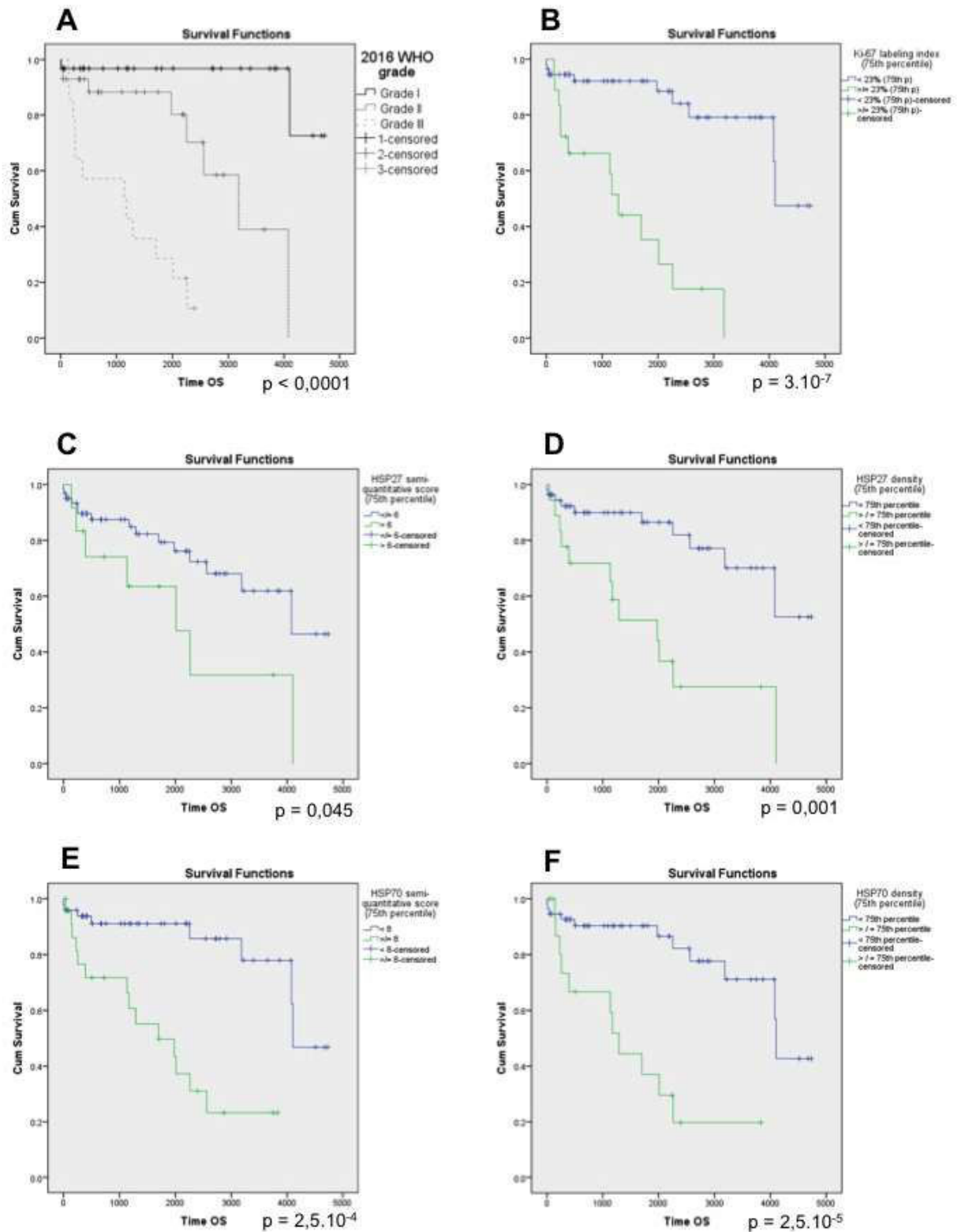


Figure 3 : Kaplan-Meier curves for overall survival (OS) (log rank test) :
 (A) World Health Organization grade. (B) Ki-67 labelling index 75th percentile. (C) HSP27 semi quantitative score 75th percentile. (D) HSP27 density 75th percentile. (E) HSP70 semi quantitative score 75th percentile. (F) HSP70 density 75th percentile.

TABLE 1. Clinico-pathological Characteristics and Immunohistochemical Data

Variable	Results
Age (mean; min–max)	61.5; 33–90
Sex (n)	Female (45), male (29)
Localization	Convexity: 62.1% (46/74) Base skull: 29.7% (22/74) Intraventricular: 5.4% (4/74) Spinal: 2.7% (2/74)
WHO grade	Grade I: 43.2% (32/74) Grade II: 37.8% (28/74) Grade III: 18.9% (14/74)
Simpson grade (n)	Grade 1: 52.7% (39/74) Grade 2: 18.9% (14/74) Grade 3: 16.2% (12/74) Grade 4: 12.1% (9/74)
Embolization	8.1% (6/74)
Adjuvant therapy	Radiotherapy: 12.2% (9/74)
Five-year survival	Progression free survival: Overall survival: Grade I: 58% Grade I: 97% Grade II: 36% Grade II: 88% Grade III: 14% Grade III: 29%
Histological subtype	Meningothelial: 56.7% (42/74) Anaplastic: 18.9% (14/74) Transitional or mixed: 17.5% (13/74) Fibrous or fibroblastic: 4.1% (3/74) Psammomatous: 1.3% (1/74) Angiomatous: 0% (0/74) Microcystic: 0% (0/74) Secretory: 0% (0/74) Atypical: 0% (0/74)

Ki-67 (% ; mean \pm SEM, range)	0.142 \pm 0.017, range 0.599 (0.005–0.599) Grade I: 0.036 \pm 0.082, range 0.176 (0.005–0.176) Grade II: 0.158 \pm 0.017, range 0.377 (0.001–0.378) Grade III: 0.350 \pm 0.045, range 0.583 (0.016–0.599)
HSP27 SQ score (mean \pm SEM, range)	Total: 3.7 \pm 0.3, range 9 (0–9) Grade I: 3.7 \pm 0.5, range 9 (0–9) Grade II: 3.2 \pm 0.5, range 9 (0–9) Grade III: 5.2 \pm 0.8, range 9 (0–9)
HSP27 density (AU; mean \pm SEM, range)	Total: 158.10 ⁶ \pm 2.10 ⁶ , range 715.10 ⁶ (0–715.10 ⁶) Grade I: 104.10 ⁶ \pm 15.10 ⁶ , range 31.10 ⁶ (0–313.10 ⁶) Grade II: 116.10 ⁶ \pm 16.10 ⁶ , range 29.10 ⁶ (0–290.10 ⁶) Grade III: 360.10 ⁶ \pm 49.10 ⁶ , range 71.10 ⁶ (0–715.10 ⁶)
HSP70 SQ score (AU; mean \pm SEM, range)	Total: 5.2 \pm 0.3, range 9 (0–9) Grade I: 4.9 \pm 0.5, range 9 (0–9) Grade II: 4.5 \pm 0.6, range 9 (0–9) Grade III: 7.7 \pm 0.6, range 9 (0–9)
HSP70 density (AU; mean \pm SEM, range)	Total: 225.10 ⁶ \pm 2.6.10 ⁶ ; range 729.10 ⁶ (0–729.10 ⁶) Grade I: 145.10 ⁶ \pm 20.10 ⁶ , range 525.10 ⁶ (0–525.10 ⁶) Grade II: 147.10 ⁶ \pm 21.10 ⁶ , range 440.10 ⁶ (0–440.10 ⁶) Grade III: 546.10 ⁶ \pm 37.10 ⁶ , range 729.10 ⁶ (0–729.10 ⁶)

SQ score: semi quantitative score; SEM: standard error of mean; SD: standard deviation; WHO: World Health Organization; AU: arbitrary unit.

TABLE 2. Log rank and univariate Cox survival analyses

Variable	PFS				OS			
	Log rank	Cox univariate analyses			Log rank	Cox univariate analyses		
	<i>p-value</i>	HR	95% CI	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>	HR	95% CI	<i>p-value</i>
Age	0.699	0.997	0.968-1.027	0.849	0.038	1.039	0.997-1.083	0.068
Sex	0.351	0.724	0.366-1.432	0.354	0.709	0.843	0.342-2.075	0.709
Localization	0.69	0.611	0.355-1.049	0.074	0.560	0.934	0.479-1.823	0.842
WHO grade	< 0.0001			0.001	< 0.0001			<0.0001
Grade 1		1		< 0.001		1		6,6.10 ⁻⁵
Grade 2		2.237	0.964-5.189	0.025		14.7	1.080-121.4	0.012
Grade 3		5.443	2.253-13.148	1.6.10 ⁻⁴		73.2	8.308-645.8	1.1.10 ⁻⁴
Simpson grade					0.017	1.173	0.756-1.821	0.476
Grade 1		1				1		0.038
Grade 2		0.401	0.131-1.225	0.109		0.388	0.105-1.424	0.154
Grade 3		0.311	0.081-1.186	0.087		0.287	0.037-2.259	0.236
Grade 4		0.609	0.176-2.110	0.434		2.650	0.888-7.904	0.081
Ki-67	0.002	1.002	1-1.004	0.017	3.10 ⁻⁷	1.007	1.004-1.010	<0.0001
HSP27 SQ score	0.109	1.176	1.014-1.364	0.032	0.045	1.176	1.014-1.364	0.032
HSP27 density	0.033	1+1.10 ⁻⁹	0.999 - 1+3.10 ⁻⁹	0.037	0.001	1+4.10 ⁻⁹	1+2.10 ⁻⁹ -1+7.10 ⁻⁹	<0.0001
HSP70 SQ score	0.037	1.051	0.931-1.185	0.423	2.5.10 ⁻⁴	1.263	1.058-1.508	0.100
HSP70 density	0.006	1+2.10 ⁻⁹	1+3.10 ⁻¹⁰ - 1+3.10 ⁻⁹	0.016	2.5.10 ⁻⁵	1+4.10 ⁻⁹	1+2.10 ⁻⁹ - 1+6.10 ⁻⁹	2.5.10 ⁻⁵

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OS: overall survival; PFS: progression free survival; SEM: standard error of mean; SD: standard deviation; WHO: World Health Organization; SQ score : semi quantitative score

TABLE 3. Multivariate Survival Analyses for Overall Survival (Cox Regression Test)

Variable	HR	95% CI	<i>p</i>-value
Model 1:			
Age	1.009	0.965 - 1.055	0.689
WHO grade :			0.034
grade I	1.000		
grade II	10.69	1.186 - 96.36	0.035
grade III	25.21	2.208 - 287.9	0.009
Ki-67	1.003	1.000 - 1.007	0.060
HSP27 SQ score	1.055	0.882 - 1.261	0.559
Model 2:			
Age	1.011	0.967 - 1.058	0.619
WHO grade :			0.042
grade I	1.000		
grade II	9.857	1.120 - 86.75	0.039
grade III	24.30	2.022 - 292.1	0.012
Ki-67	1.003	1.000 - 1.007	0.071
HSP27 density	0.736	1.000 - 1.000	0.736
Model 3 :			
Age	1.006	0.963 - 1.052	0.785
WHO grade :			0.045
grade I	1.000		0.012
grade II	14.27	1.495 - 136.2	0.021
grade III	21.73	1.797 - 262.6	0.015
Ki-67	1.004	1.000 - 1.007	0.044
HSP70 SQ score	1.157	0.934 - 1.434	0.181
Model 4:			
Age	1.009	0.965 - 1.056	0.682
WHO grade :			
grade I	1.000		
grade II	10.08	1.133 - 89.63	0.038
grade III	18.75	1.004 - 350.1	0.050
Ki-67	1.004	1.000 - 1.007	0.043
HSP70 density	1.000	1.000 - 1.000	0.669

SQ score: semi quantitative score; WHO: World Health Organization

TABLE 4. Inter-observer Reproducibility : ICC

Quantitative variables	ICC	95% CI
HSP27 SQ score	0.835	0.749-0.893
HSP70 SQ score	0.835	
WHO grade	0.828	0.739–0.916

SQ score : semi quantitative score ; CI: confident interval; WHO: World Health Organization.

REFERENCES

1. Mäkelä KS, Haapasalo JA, Ilvesaro JM, Parkkila S, Paavonen T, Haapasalo HK. Hsp27 and its expression pattern in diffusely infiltrating astrocytomas. *Histol Histopathol*. 2014 Sep;29(9):1161–8.
2. Calderwood SK, Gong J. Heat Shock Proteins Promote Cancer: It's a Protection Racket. *Trends Biochem Sci*. 2016 Apr;41(4):311–23.
3. DN L, H O, OD W, WK C. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-The-Central-Nervous-System-2016>
4. Search of: Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation, Unknown status Studies | HSP inhibitor - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Aug 30]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=HSP+inhibitor&Search=Apply&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=e&recrs=m&age_v=&gndr=&type=&rslt=#wrapper
5. Wang X, Chen M, Zhou J, Zhang X. HSP27, 70 and 90, anti-apoptotic proteins, in clinical cancer therapy (Review). *Int J Oncol*. 2014 Jul;45(1):18–30.
6. Heinrich JC, Donakonda S, Haupt VJ, Lennig P, Zhang Y, Schroeder M. New HSP27 inhibitors efficiently suppress drug resistance development in cancer cells. *Oncotarget*. 2016 Oct 18;7(42):68156–69.
7. Sagol O, Tuna B, Coker A, Karademir S, Obuz F, Astarcioglu H, et al. Immunohistochemical detection of pS2 protein and heat shock protein-70 in pancreatic adenocarcinomas. Relationship with disease extent and patient survival. *Pathol Res Pract*. 2002;198(2):77–84.
8. Schäfer C, Seeliger H, Bader DC, Assmann G, Buchner D, Guo Y, et al. Heat shock protein 27 as a prognostic and predictive biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Cell Mol Med*. 2012 Aug;16(8):1776–91.
9. Khalid H, Tsutsumi K, Yamashita H, Kishikawa M, Yasunaga A, Shibata S. Expression of the small heat shock protein (hsp) 27 in human astrocytomas correlates with histologic grades and tumor growth fractions. *Cell Mol Neurobiol*. 1995 Apr;15(2):257–68.
10. Tweedle EM, Khattak I, Ang CW, Nedjadi T, Jenkins R, Park BK, et al. Low molecular weight heat shock protein HSP27 is a prognostic indicator in rectal cancer but not colon cancer. *Gut*. 2010 Nov;59(11):1501–10.
11. Giaginis C, Daskalopoulou SS, Vgenopoulou S, Sfiniadakis I, Kouraklis G, Theocharis SE. Heat Shock Protein-27, -60 and -90 expression in gastric cancer: association with clinicopathological variables and patient survival. *BMC Gastroenterol*. 2009 Feb 9;9:14.

12. Uozaki H, Ishida T, Kakiuchi C, Horiuchi H, Gotoh T, Iijima T, et al. Expression of heat shock proteins in osteosarcoma and its relationship to prognosis. *Pathol Res Pract*. 2000;196(10):665–73.
13. Liu C-C, Jan Y-J, Ko B-S, Wu Y-M, Liang S-M, Chen S-C, et al. 14-3-3 σ induces heat shock protein 70 expression in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2014 Jun 12;14:425.
14. Kang GH, Lee BS, Lee ES, Kim SH, Lee HY, Kang DY. Prognostic significance of p53, mTOR, c-Met, IGF-1R, and HSP70 overexpression after the resection of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver*. 2014 Jan;8(1):79–87.
15. Lee HW, Lee EH, Kim S-H, Roh MS, Jung SB, Choi YC. Heat shock protein 70 (HSP70) expression is associated with poor prognosis in intestinal type gastric cancer. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2013 Oct;463(4):489–95.
16. Farkas B, Hantschel M, Magyarlaki M, Becker B, Scherer K, Landthaler M, et al. Heat shock protein 70 membrane expression and melanoma-associated marker phenotype in primary and metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2003 Apr;13(2):147–52.
17. Bauer K, Nitsche U, Slotta-Huspenina J, Drecoll E, von Weyhern CH, Rosenberg R, et al. High HSP27 and HSP70 expression levels are independent adverse prognostic factors in primary resected colon cancer. *Cell Oncol Dordr*. 2012 Jun;35(3):197–205.
18. Gauchotte G, Vigouroux C, Rech F, Battaglia-Hsu S-F, Soudant M, Pinelli C, et al. Expression of minichromosome maintenance MCM6 protein in meningiomas is strongly correlated with histologic grade and clinical outcome. *Am J Surg Pathol*. 2012 Feb;36(2):283–91.
19. Alexiou GA, Karamoutsios A, Lallas G, Ragos V, Goussia A, Kyritsis AP, et al. Expression of heat shock proteins in brain tumors. *Turk Neurosurg*. 2014;24(5):745–9.
20. Vogelbaum MA, Leland Rogers C, Linskey MA, Mehta MP. Opportunities for clinical research in meningioma. *J Neurooncol*. 2010 Sep;99(3):417–22.
21. Jegou G, Hazoumé A, Seigneuric R, Garrido C. Targeting heat shock proteins in cancer. *Cancer Lett*. 2013 May 28;332(2):275–85.

PARTIE III: DISCUSSION

I. Valeur pronostique de HSP27 et HSP70 dans les méningiomes

Pour de nombreux cancers où les surexpressions de HSP27 et HSP70 ont été observées, celles-ci sont décrites comme étant associées à un mauvais pronostic. Agissant comme des agents protecteurs contre l'apoptose et de survie cellulaire, celles-ci contribuent à la prolifération cellulaire tumorale. Dans la littérature, cette corrélation est retrouvée dans les astrocytomes (48), les carcinomes colorectaux (28), les carcinomes gastriques (36) concernant HSP27, ou bien les carcinomes hépatocellulaires (25), les carcinomes gastriques intestinaux (27), les mélanomes (29) pour HSP70.

Notre étude, incluant 74 cas de méningiomes, dont 43.2% de méningiomes de grade I, 37.8% de grade II et 18.9% de grade III, démontre pour la première fois que les surexpressions de HSP27 et HSP70 sont corrélées à une survie globale diminuée ($p = 0.032$ et $p < 0.0001$ respectivement, en analyse univariée) et un grade OMS plus élevé ($p = 0.017$ et $p < 0.0001$). La survie sans progression est également significativement plus courte ($p = 0.037$ et $p = 0.016$). Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature existantes dans d'autres types de tumeurs.

Cependant, les résultats ne sont pas significatifs en analyse multivariée, stratifiés avec l'âge, le grade OMS et Ki-67. Nous n'avons pas pu démontrer si ces deux marqueurs pouvaient avoir une valeur pronostique indépendante. Ceci peut être expliqué par le fait que ces marqueurs sont fortement corrélés au grade OMS et à la prolifération cellulaire, mais aussi par le nombre restreint de cas collectés dans l'étude. Il pourrait être intéressant de mener d'autres études comprenant un plus grand effectif de patients, et dans des groupes homogènes de patients présentant des tumeurs de même grade OMS.

II. Corrélation entre HSP27 et HSP70 et l'indice de prolifération Ki-67

De façon complémentaire nous avons étudié la corrélation entre HSP27, HSP70 et l'indice de prolifération Ki-67. Les résultats de ces trois paramètres sont corrélés de façon significative ($p < 0.0001$). Cette observation n'est pas surprenante, car les HSP sont connues pour être impliquées dans la prolifération cellulaire.

III. Reproductibilité et variabilité inter-observateur de ces marqueurs

La reproductibilité inter-observateur est excellente ($ICC = 0.835$). Elle est évaluée par la comparaison du score semi quantitatif par lecture de lame de deux observateurs différents, sans connaissance d'aucune information concernant ces cas. Ce score est un résultat composite prenant en compte l'intensité et la distribution du marquage immunohistochimique.

Nous avons aussi comparé cette évaluation semi quantitative subjective à une évaluation objective par analyse d'image informatisée (par Photoshop et ImageJ), effectuée sur deux photographies prises à l'objectif x200 pour chaque lame dans les zones les plus marquées. Les résultats sont concordants entre les évaluations subjectives et objectives. Les immunomarquages de HSP27 et HSP70 pourraient donc être des outils reproductibles et facilement standardisables pour évaluer le pronostic.

IV. Perspectives thérapeutiques

A l'heure actuelle, la chirurgie est le traitement de référence le plus efficace des méningiomes, mais les résections complètes ne sont pas toujours possibles et les récurrences ne sont pas rares. La radiothérapie peut être utilisée mais l'efficacité est limitée à la stabilisation tumorale. Dans notre étude, nous avons constaté une surexpression de HSP27 et HSP70 dans les tumeurs les plus proliférantes. Celles-ci pourraient ainsi constituer des cibles

potentielles pour des traitements limitant leur présence ou leur action. Des essais d'inhibiteurs de HSP sont en cours, comme par exemple PES qui a montré des effets *in vitro* sur les lymphomes, ou RP101 un chimiosensibilisateur utilisé dans les carcinomes pancréatiques, ou comme le OGX-427 dans les carcinomes urothéliaux. Ces dernières années, la cible qui a été la plus étudiée est HSP90, suivies de HSP70 et HSP27. A présent, aucun résultat probant n'a encore été publié, les difficultés majeures rencontrées sont le manque de spécificité de la cible, les difficultés à diriger l'action sur les tissus cibles majorent ainsi la toxicité du traitement. L'évaluation de l'expression immunohistochimique de HSP27 et HSP70 pourrait potentiellement servir de marqueur prédictif de réponses à ces thérapies ciblées, mais d'autres études pré-cliniques et cliniques sont nécessaires afin de vérifier cette hypothèse.

Afin d'évaluer l'efficacité de l'inhibition de ces deux HSPs dans les méningiomes, nous menons actuellement une évaluation expérimentale, *in vitro*, des effets de leur inhibition par des petits ARNs interférents (siARN), dans deux lignées cellulaires humaines de méningiome.

CONCLUSION

Dans cette étude nous démontrons l'existence d'une surexpression des heat shock proteins HSP27 et HSP70 dans les méningiomes anaplasiques, ainsi qu'une corrélation significative avec la survie. Leur surexpression est donc marqueur de mauvais pronostic.

Ces deux marqueurs immunohistochimiques pourraient représenter des outils d'évaluation pronostiques complémentaires, aux côtés des critères du grade OMS et du Ki-67.

De plus, leur reproductibilité inter individuelle est excellente et ils sont d'évaluation aisée.

Enfin, la présence de ces HSP au sein de cellules tumorales suggère également qu'elles sont d'éventuelles cibles thérapeutiques, dont les traitements inhibiteurs font actuellement l'objet de recherches actives dans d'autres types de tumeur.

BIBLIOGRAPHIE :

1. DN L, H O, OD W, WK C. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System 2016. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-The-Central-Nervous-System-2016>
2. Brain tumors, other [Internet]. [cited 2017 Aug 30]. Available from: <http://neuropathology-web.org/chapter7/chapter7fMiscellaneous.html#meningioma>
3. Flint-Richter P, Sadetzki S. Genetic predisposition for the development of radiation-associated meningioma: an epidemiological study. *Lancet Oncol.* 2007 May;8(5):403–10.
4. Référentiel «Méningiomes» [Internet]. [cited 2017 Aug 30]. Available from: <http://oncologik.fr/referentiels/interregion/meningiomes>
5. Mawrin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neurooncol.* 2010 Sep;99(3):379–91.
6. Kalamarides M, Niwa-Kawakita M, Leblois H, Abramowski V, Perricaudet M, Janin A, et al. Nf2 gene inactivation in arachnoidal cells is rate-limiting for meningioma development in the mouse. *Genes Dev.* 2002 May 1;16(9):1060–5.
7. Tumeurs intracrâniennes [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016. Available from: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/tumeurs-intracraniennes>
8. Anthony T. Yachnis, M.D. Meningioma [Internet]. Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumormeningiomageneral.html>
9. Labrousse F. Méningiomes:histopronostic. *AIP bulletin* N°54. 2011 Nov;
10. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol.* 2006 Dec;5(12):1045–54.
11. Gauchotte G, Vigouroux C, Rech F, Battaglia-Hsu S-F, Soudant M, Pinelli C, et al. Expression of minichromosome maintenance MCM6 protein in meningiomas is strongly correlated with histologic grade and clinical outcome. *Am J Surg Pathol.* 2012 Feb;36(2):283–91.
12. Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, Debus J, Zabel-du Bois A. Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of primary optic nerve sheath meningiomas. *J Neurooncol.* 2009 Sep;94(3):419–24.
13. 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 Aug;97(2):341–6.
14. Uy NW, Woo SY, Teh BS, Mai WY, Carpenter LS, Chiu JK, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Aug 1;53(5):1265–70.
15. Maire JP, Liguoro D, San Galli F. [Gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) in radiotherapy of benign skull base tumors]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2001 Oct;5(5):581–96.
16. Noël G, Renard A, Valéry C, Mokhtari K, Mazon JJ. [Role of radiotherapy in the treatment of cerebral meningiomas]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2001 Jun;5(3):217–36.

17. Taylor BW, Marcus RB, Friedman WA, Ballinger WE, Million RR. The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Aug;15(2):299–304.
18. Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, Boldrey EB, Wara WM. Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. *Neurosurgery*. 1987 Apr;20(4):525–8.
19. Mahmood A, Qureshi NH, Malik GM. Intracranial meningiomas: analysis of recurrence after surgical treatment. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994;126(2–4):53–8.
20. 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 Jun;13(2):157–64.
21. Boskos C, Feuvret L, Noel G, Habrand J-L, Pommier P, Alapetite C, et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Oct 1;75(2):399–406.
22. Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannemacher M, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 1;61(3):809–16.
23. Khalil AA, Kabapy NF, Deraz SF, Smith C. Heat shock proteins in oncology: diagnostic biomarkers or therapeutic targets? *Biochim Biophys Acta*. 2011 Dec;1816(2):89–104.
24. Dobbstein M, Moll U. Targeting tumour-supportive cellular machineries in anticancer drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2014 Mar;13(3):179–96.
25. Liu C-C, Jan Y-J, Ko B-S, Wu Y-M, Liang S-M, Chen S-C, et al. 14-3-3 σ induces heat shock protein 70 expression in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2014 Jun 12;14:425.
26. Kang GH, Lee BS, Lee ES, Kim SH, Lee HY, Kang DY. Prognostic significance of p53, mTOR, c-Met, IGF-1R, and HSP70 overexpression after the resection of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver*. 2014 Jan;8(1):79–87.
27. Lee HW, Lee EH, Kim S-H, Roh MS, Jung SB, Choi YC. Heat shock protein 70 (HSP70) expression is associated with poor prognosis in intestinal type gastric cancer. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2013 Oct;463(4):489–95.
28. Bauer K, Nitsche U, Slotta-Huspenina J, Drecoll E, von Weyhern CH, Rosenberg R, et al. High HSP27 and HSP70 expression levels are independent adverse prognostic factors in primary resected colon cancer. *Cell Oncol Dordr*. 2012 Jun;35(3):197–205.
29. Farkas B, Hantschel M, Magyarlaki M, Becker B, Scherer K, Landthaler M, et al. Heat shock protein 70 membrane expression and melanoma-associated marker phenotype in primary and metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2003 Apr;13(2):147–52.
30. Sagol O, Tuna B, Coker A, Karademir S, Obuz F, Astarcioglu H, et al. Immunohistochemical detection of pS2 protein and heat shock protein-70 in pancreatic adenocarcinomas. Relationship with disease extent and patient survival. *Pathol Res Pract*. 2002;198(2):77–84.
31. Nanbu K, Konishi I, Mandai M, Kuroda H, Hamid AA, Komatsu T, et al. Prognostic significance of heat shock proteins HSP70 and HSP90 in endometrial carcinomas. *Cancer Detect Prev*. 1998;22(6):549–55.
32. Szondy K, Rusai K, Szabó AJ, Nagy A, Gal K, Fekete A, et al. Tumor cell expression of heat shock protein (HSP) 72 is influenced by HSP72 [HSPA1B A(1267)G] polymorphism and predicts survival in small Cell lung cancer (SCLC) patients. *Cancer Invest*. 2012 May;30(4):317–22.

33. Malusecka E, Krzyzowska-Gruca S, Gawrychowski J, Fiszler-Kierzkowska A, Kolosza Z, Krawczyk Z. Stress proteins HSP27 and HSP70i predict survival in non-small cell lung carcinoma. *Anticancer Res.* 2008 Feb;28(1B):501–6.
34. Mäkelä KS, Haapasalo JA, Ilvesaro JM, Parkkila S, Paavonen T, Haapasalo HK. Hsp27 and its expression pattern in diffusely infiltrating astrocytomas. *Histol Histopathol.* 2014 Sep;29(9):1161–8.
35. Tweedle EM, Khattak I, Ang CW, Nedjadi T, Jenkins R, Park BK, et al. Low molecular weight heat shock protein HSP27 is a prognostic indicator in rectal cancer but not colon cancer. *Gut.* 2010 Nov;59(11):1501–10.
36. Giaginis C, Daskalopoulou SS, Vgenopoulou S, Sfiniadakis I, Kouraklis G, Theocharis SE. Heat Shock Protein-27, -60 and -90 expression in gastric cancer: association with clinicopathological variables and patient survival. *BMC Gastroenterol.* 2009 Feb 9;9:14.
37. Uozaki H, Ishida T, Kakiuchi C, Horiuchi H, Gotoh T, Iijima T, et al. Expression of heat shock proteins in osteosarcoma and its relationship to prognosis. *Pathol Res Pract.* 2000;196(10):665–73.
38. Lo Muzio L, Leonardi R, Marigliò MA, Mignogna MD, Rubini C, Vinella A, et al. HSP 27 as possible prognostic factor in patients with oral squamous cell carcinoma. *Histol Histopathol.* 2004;19(1):119–28.
39. Schäfer C, Seeliger H, Bader DC, Assmann G, Buchner D, Guo Y, et al. Heat shock protein 27 as a prognostic and predictive biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Cell Mol Med.* 2012 Aug;16(8):1776–91.
40. Calderwood SK, Gong J. Heat Shock Proteins Promote Cancer: It's a Protection Racket. *Trends Biochem Sci.* 2016 Apr;41(4):311–23.
41. Shiota M, Bishop JL, Nip KM, Zardan A, Takeuchi A, Cordonnier T, et al. Hsp27 regulates epithelial mesenchymal transition, metastasis, and circulating tumor cells in prostate cancer. *Cancer Res.* 2013 May 15;73(10):3109–19.
42. Wang X, Chen M, Zhou J, Zhang X. HSP27, 70 and 90, anti-apoptotic proteins, in clinical cancer therapy (Review). *Int J Oncol.* 2014 Jul;45(1):18–30.
43. Arrigo A-P. [Heat shock proteins as molecular chaperones]. *Med Sci MS.* 2005 Jul;21(6–7):619–25.
44. Jegou G, Hazoumé A, Seigneuric R, Garrido C. Targeting heat shock proteins in cancer. *Cancer Lett.* 2013 May 28;332(2):275–85.
45. Search of: Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation, Unknown status Studies | HSP inhibitor - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Aug 30]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=HSP+inhibitor&Search=Apply&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=e&recrs=m&age_v=&gndr=&type=&rslt=#wrapper
46. Sherman MY, Gabai VL. Hsp70 in cancer: back to the future. *Oncogene.* 2015 Aug 6;34(32):4153–61.
47. Heinrich JC, Donakonda S, Haupt VJ, Lennig P, Zhang Y, Schroeder M. New HSP27 inhibitors efficiently suppress drug resistance development in cancer cells. *Oncotarget.* 2016 Oct 18;7(42):68156–69.
48. Khalid H, Tsutsumi K, Yamashita H, Kishikawa M, Yasunaga A, Shibata S. Expression of the small heat shock protein (hsp) 27 in human astrocytomas correlates with histologic grades and tumor growth fractions. *Cell Mol Neurobiol.* 1995 Apr;15(2):257–68.
49. Alexiou GA, Karamoutsios A, Lallas G, Ragos V, Goussia A, Kyritsis AP, et al. Expression of heat shock proteins in brain tumors. *Turk Neurosurg.* 2014;24(5):745–9.

RESUME DE LA THESE

Introduction : Les protéines de choc thermique ou Heat Shock Protein HSP27 et HSP70 appartiennent à une famille de protéines qui agissent comme des « chaperons protéiques ». Dans les cellules tumorales, celles-ci sont nécessaires à la prolifération cellulaire et confèrent des propriétés pro- angiogéniques et métastatiques. Dans la littérature, elles sont décrites comme corrélées à un mauvais pronostic dans différents cancers. A l'heure actuelle, les HSP27 et HSP70 n'ont pas été étudiées spécifiquement dans les méningiomes. L'objectif de notre étude est d'étudier la valeur pronostique de l'expression immunohistochimique de HSP27 et HSP70 et la survie, ainsi que leur corrélation avec le grade et la prolifération cellulaire.

Matériel et méthode : Notre étude porte sur 74 cas de méningiomes, comportant des tumeurs de grade I à III (classification OMS 2016). Les expressions des HSPs ont été révélées par immunohistochimie, puis évaluées par double lecture avec calcul d'un score semi quantitatif, et par mesure de densité par technique d'analyse d'image informatisée.

Résultats : Les surexpressions de HSP27 et HSP70 dans les méningiomes sont corrélées à un plus haut grade histopronostique ($p = 0.017$ et $p < 0.0001$ respectivement), et à une moindre survie globale ($p = 0.032$ et $p < 0.0001$), en analyse univariée. Cependant, elles n'apparaissent pas significatives en tant que facteur pronostique indépendant en analyse multivarié. HSP27 et HSP70 sont également corrélées significativement avec l'indice de prolifération Ki-67 ($\rho = 0.447$ et $\rho = 0.421$, respectivement ; $p < 0.0001$). La reproductibilité inter observateur du score semi-quantitatif est excellente pour les deux marqueurs ($ICC = 0.835$).

Conclusion : Cette étude montre que HSP27 et HSP70 sont surexprimées dans les méningiomes de haut grade, et qu'elles sont inversement corrélées à la survie globale du patient, de façon significative. Ces paramètres peuvent représenter des facteurs pronostiques supplémentaires et ainsi contribuer à l'évaluation pronostique du méningiome, d'autant plus qu'ils sont très reproductibles. Leur présence suggère qu'elles pourraient constituer une possible cible thérapeutique pour des traitements anti HSP, qui sont à l'heure actuelle encore en cours de développement et font l'objet d'essais cliniques dans d'autres tumeurs.

TITRE EN ANGLAIS

Overexpression of HSP27 and HSP70 in meningiomas is correlated with higher grade and poor prognosis

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2017

MOTS CLES : méningiomes, HSP27, HSP70, heat shock protein, immunohistochimie, grade OMS, pronostic, biomarqueur

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, Avenue de la Forêt de Haye, 54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
