



HAL
open science

Etude du microenvironnement inflammatoire dans les méningiomes atypiques

Héloïse Pina

► **To cite this version:**

Héloïse Pina. Etude du microenvironnement inflammatoire dans les méningiomes atypiques. Médecine humaine et pathologie. 2021. hal-04042675

HAL Id: hal-04042675

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042675>

Submitted on 23 Mar 2023

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.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2021

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Héloïse PINA

Le 15 septembre 2021

**ETUDE DU MICROENVIRONNEMENT INFLAMMATOIRE
DANS LES MENINGIOMES ATYPIQUES**

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Luc TAILLANDIER

Président du Jury

Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE

Juge et Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Fabien RECH

Juge

Monsieur le Docteur Celso POUGET

Juge

Président de l'Université de Lorraine
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -
Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE -
Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH -
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ -
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -
Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-
Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-
Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry
MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN -
Claude PERRIN - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis
REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel
SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé
VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT -
Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====
PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Jean-Pierre KAHN - Alain LE

FAOU - Thierry MAY - Patrick NETTER - François PLENAT - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2° sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3° sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3° sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4° sous-section : (Nutrition)

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

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2° sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3° sous-section : (Immunologie)

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

4° sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

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

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4° sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : (Médecine d'urgence)

Professeur Tahar CHOUIHED49^e Section : **PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{re} sous-section : (Neurologie)

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

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

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

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET -

Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} 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

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

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

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

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

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

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

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

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

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

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

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

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1° sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : (*Pédiatrie*)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

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

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikael AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE – Antoine CANTON - Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

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)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

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

A notre Président du Jury,

Monsieur le Professeur Luc TAILLANDIER,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en Neurologie

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

Veillez trouver ici le témoignage de notre grand respect et de nos sincères remerciements.

A Messieurs les membres du jury,

**Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en Anatomie et Cytologie
Pathologiques**

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

Pour votre riche enseignement, votre disponibilité et votre aide dans la réalisation de ce travail
et lors de notre internat,

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre plus grande estime.

**Monsieur le Docteur Fabien RECH,
Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier en Neurochirurgie**

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

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

Monsieur le Docteur Celso POUGET,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,

Pour votre enseignement, votre accessibilité et vos précieux conseils lors de notre internat,

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

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail :

Madame le Docteur Emilie LARDENOIS,

Pour ta proposition du sujet de thèse, ton investissement et tes explications concernant ce travail

Toute l'équipe technique du laboratoire de Biopathologie

Pour votre grande disponibilité et votre grande aide pour les techniques

Nour,

Pour ta grande aide concernant le compte des lymphocytes

Chloé,

Pour ton analyse des anomalies génétiques

Stéphanie,

Pour ton aide concernant les commandes des anticorps

Roseline,

Pour ton aide pour le désarchivage

A tous les Médecins de Nancy qui ont participé à ma formation, et en particulier :

Madame le Docteur Jacqueline CHAMPIGNEULLE, pour m'avoir donné envie de me spécialiser en anatomie pathologique lors de mon stage en tant qu'externe, vos grandes qualités pédagogiques et votre bienveillance

Madame le Docteur Hélène BUSBY-VENNER, pour ton précieux enseignement, ta disponibilité, ton dynamisme et pour m'avoir transmis ta passion de l'hématopathologie

Madame le Docteur Emilie LARDENOIS, pour tes grandes compétences pédagogiques, ta constante bonne humeur, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et pour m'avoir transmis ta passion de la dermatopathologie

Madame le Docteur Agnès LEROUX, pour votre très riche enseignement notamment en tissus mous, vos précieux conseils lors de notre internat, et votre gentillesse. Je suis honorée d'avoir pu apprendre à vos côtés.

Madame le Docteur Charlène VIGOUROUX, pour ton riche enseignement, ta disponibilité, ta sympathie et tes précieux conseils lors de mon stage à l'Hôpital Central

Monsieur le Docteur Antoine MAX, pour ta disponibilité, ton enseignement et ta gentillesse

Madame le Docteur Clémence YGUEL, pour tes conseils précieux lors de mes premières années d'internat, et les soirées chorale et piscine

Monsieur le Docteur Charlie PIERRE, pour tes conseils, ta disponibilité et ta grande sympathie

Monsieur le Docteur Hervé SARTELET, pour votre riche enseignement, votre passion pour la pédagogie et vos précieux conseils lors de notre internat

Madame le Docteur Béatrice MARIE, pour votre précieux enseignements, votre gentillesse et vos conseils lors de notre internat

Monsieur le Professeur Jean-Michel VIGNAUD, pour votre enseignement lors de nos deux premiers cycles, et lors de notre internat,

Monsieur le Docteur Stéphane BUSCA, malheureusement je n'ai pas eu la chance de travailler avec toi, mais merci pour tes conseils et la très bonne ambiance lors de notre semestre en commun à l'ICL

Madame le Docteur Mathilde TREFFEL, pour ta grande disponibilité, ta sympathie et ton enseignement lors de notre internat

Madame le Docteur Claire BASTIEN, je n'ai jamais eu la chance de travailler vraiment avec toi, mais merci pour ces heures passionnantes passées au multitête à nous expliquer l'hématopathologie

Monsieur le Docteur Claude DEPARDIEU, pour votre enseignement, vos conseils et votre confiance

Monsieur le Docteur Paolo BENIGNI, pour les bons moments lors de notre semestre à l'ICL

Monsieur le Docteur Ludovic DUBOUIS, pour tes précieux conseils lors de mon premier semestre à l'Hôpital Central, et ton soutien lors de la préparation de cette thèse

Monsieur le Docteur Philippe CAMPOLI, pour ton aide et tes conseils précieux notamment lors de mon premier semestre,

Monsieur le Docteur Jacques THOMAS, pour tes conseils et ton enseignement,

Monsieur le Professeur Jean-Louis MERLIN, Monsieur le Docteur Alexandre HARLE, Madame le Docteur Pauline GILSON et Julia SALLERON, pour votre enseignement et votre aide lors de mon stage en biologie moléculaire

Monsieur Le Docteur Matthieu DAP, monsieur le Docteur Jean-Pierre MASUTTI, monsieur le Professeur Christo CHRISTOV, pour votre enseignement dans le domaine de la foetopathologie

Aux Médecins de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil, et en particulier :

Monsieur le Professeur Philippe GAULARD, merci pour votre accueil, votre gentillesse, votre très riche enseignement, et votre capacité à rendre l'hématopathologie « facile ». Je suis honorée d'avoir pu travailler à vos côtés.

Monsieur le Professeur Nicolas ORTONNE, pour vos grandes qualités pédagogiques, concernant aussi bien la clinique dermatologique que l'histologie, votre accueil et votre gentillesse.

Madame le Docteur Marine BADRIGNANS, pour ta grande disponibilité, ta gentillesse et ton enseignement, et tes conseils pour profiter de Paris,

Madame le Docteur Barbara PAPOUIN, pour ton enseignement et ta disponibilité

Madame le Docteur Elsa POULLOT, pour ton enseignement et ta gentillesse

A toute l'équipe technique du Laboratoire de Biopathologie,

Merci pour votre aide pour les techniques, votre disponibilité et votre bienveillance

A l'équipe technique du laboratoire INSERM,

Pour votre aide pour l'étude du méthylome

A l'équipe technique du Laboratoire de l'Hopital Henri Mondor,

Merci pour votre accueil, votre dynamisme et votre bonne humeur,

Aux secrétaires du Laboratoire de Biopathologie de Brabois, de l'ICL et de l'Hôpital Central, et à celles de l'Hôpital Henri Mondor :

Merci pour votre accueil, votre disponibilité, et votre gentillesse

A mes professeurs du collège Jules Lagneau et du Lycée Fabert de Metz, notamment Mme Labriet, M. Rinck, Mme Post, Mme Demagny, Mme Piquet (pour ne citer que vous) pour votre passion et votre dévouement pour l'enseignement et la connaissance,

Recevez mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance,

A mes amis et en particulier,

A Renaud, merci d'être formidablement là depuis tant d'années, de me faire toujours autant rire (et on a mis dès le début la barre assez haut) et de répondre toujours présent, aussi bien pour boire des coups que pour corriger mes fautes en anglais ! Merci à **Alexandre** de nous accompagner si bien dans nos discussions, nos blagues et nos jeux

A Pauline, merci d'être là, depuis les anniversaires au collège jusqu'à la thèse ! Merci pour nos longues discussions, merci de me rendre forte par ton courage et ton humour, et merci de m'avoir fait découvrir Lyon

A Camille et Maguy, merci pour toutes nos belles discussions, merci pour vos exemples de réussite, et merci d'embellir mon monde par votre poésie et vos sourires

A mes amis/abis du lycée, Martin, Quentin, Brigitte, Charlotte, Sylvia, et tous les autres, merci d'avoir ensoleillé nos années lycée, et d'en avoir fait de si bons souvenirs. Merci de nous avoir rendus assez soudés pour qu'on continue à se voir encore aujourd'hui, c'est toujours formidable de vous voir !

A Romane, merci de m'avoir été tellement parlé de l'anapath que tu m'as convaincue d'aller y faire un stage, merci pour nos discussions et belles soirées pendant l'externat, et de m'avoir fait visiter Grenoble !

A Pippa, Bram, Marie, et tous ceux qui ont su rendre mon année Erasmus aussi joyeuse, passionnante et enrichissante

A Julie, Dorian, Bilitis, Claire, Nina, Elodie, Théalie, Victor, Lise, merci pour ces belles années d'externat à vos côtés !

A mes (anciens) cointernes, Lucie, Agnès, Chloé, Younes, Nour, Thomas, Zakaria, Elsa, Emilie, Agathe, Clémence, Ludo, Philou, Mikael, Stéphane,

Merci pour la très bonne ambiance et les super souvenirs, aussi bien en stage qu'en dehors,

A mes co-internes parisiens, Christophe, Justin, Sara, Thomas, Viviane et Yaëlle, pour la super ambiance en stage, votre motivation, et vos relectures et commentaires précieux,

A tous les membres de ma famille et en particulier,

A mes parents, pour votre grand et inestimable soutien dans mes études, et pour m'avoir permis de m'orienter vers cette voie dans laquelle je m'épanouis.

A ma petite sœur adorée, pour ton soutien inconditionnel, ton amour et notre complicité, qui me sont si chers. Merci d'avoir relu ce travail. Merci d'être toujours là pour moi. Merci à **Hugo** de te rendre heureuse.

A Mamie Annie, pour ta générosité, ton courage, ton humour et les valeurs que tu nous as inculquées. Merci d'être toujours dans mes pensées.

A mes grands-parents paternels, j'aurais aimé vous avoir plus de temps pour apprendre à vous connaître.

A mes oncles, mes tantes, mes cousins et leurs familles, merci pour tous ces inestimables moments passés en famille. Merci de rendre notre famille aussi joyeuse et soudée.

A Jean-Marie, Martine, Claire et Jean-François, merci de m'avoir accueillie dans votre belle famille. Merci pour tous les bons moments que nous passons ensemble.

A Benoît, merci de m'émerveiller et me porter par ta poésie, ton sourire-soleil et ton amour. Merci d'avoir relu ce travail, de m'avoir soutenue tout au long de cette période et de nous avoir permis de nous en échapper, à Paris et ailleurs. Chaque jour avec toi est une fête.

Recevez le témoignage de mes profonds remerciements et de mon amour,

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, 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.....	19
I. RAPPELS SUR LES MENINGIOMES.....	19
A. EPIDEMIOLOGIE.....	19
B. LOCALISATION ANATOMIQUE.....	19
C. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES MENINGIOMES SELON L’OMS 2016.....	20
D. PRINCIPALES ANOMALIES MOLECULAIRES DES MENINGIOMES.....	21
E. PRESENTATION CLINIQUE.....	22
F. ASPECTS RADIOLOGIQUES.....	22
G. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	23
II. MICROENVIRONNEMENT INFLAMMATOIRE ET IMMUNOTHERAPIE.....	25
A. RAPPEL SUR LE CYCLE DE L’IMMUNITE ANTITUMORALE.....	25
B. RATIONNEL DE L’IMMUNOTHERAPIE.....	26
C. LYMPHOCYTES INFILTRANT LES TUMEURS (TILS) DANS LES TUMEURS SOLIDES.....	28
D. MICROENVIRONNEMENT INFLAMMATOIRE DANS LES MENINGIOMES.....	29
III. PRESENTATION DES OBJECTIFS DE L’ETUDE.....	30
PARTIE II. ARTICLE.....	31
INTRODUCTION.....	33
MATERIALS AND METHODS.....	34
RESULTS.....	37
DISCUSSION.....	39
FIGURES AND TABLES.....	42
PARTIE III. DISCUSSION.....	51
I. VALEUR PRONOSTIQUE DES TILS DANS LES MENINGIOMES.....	51
II. IMMUNOSUPPRESSION DANS LES MENINGIOMES.....	53
III. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....	53
IV. CONCLUSION.....	57

ABBREVIATIONS

CAR-T cells : chimeric antigen receptor T cells

CNV : copy number variation

IQR : interquartile range

LI : labeling index

MDSCs : myeloid derived suppressor cells

OS : overall survival

PFS : progression-free survival

TILs : Tumor Infiltrating Lymphocytes

WHO : World Health Organization

PARTIE I. INTRODUCTION

I. RAPPELS SUR LES MENINGIOMES

A. EPIDEMIOLOGIE

Les méningiomes représentent environ 30% des tumeurs primitives du système nerveux central (1,2) et sont ainsi les tumeurs primitives intracrâniennes les plus fréquentes. L'incidence est d'environ 10 cas pour 100 000 habitants/an (2).

Ces tumeurs sont classées en trois grades selon la classification OMS 2016. Les méningiomes de grade I, les plus fréquents (70 %), sont généralement indolents, à croissance lente, et plus fréquents chez les femmes (ratio femme/homme à 2 pour 1). Les méningiomes de grade II et de grade III représentent respectivement 20-30% et 1-3% des méningiomes, et présentent une prédominance féminine moins marquée. Ces méningiomes de haut grade sont d'évolution agressive, marquée par des récurrences plus fréquentes et un pronostic défavorable. Les taux de récurrence varient de 7–25% pour les méningiomes de grade I à 29–59% pour les méningiomes de grade II et 50–94% pour les méningiomes de grade III (3,4,5). La survie relative à 10 ans se situe à 71% pour les méningiomes de grade II et 23% pour les méningiomes de grade III (6), contre 77% pour les méningiomes de grade I.

B. LOCALISATION ANATOMIQUE

Les méningiomes sont des tumeurs méningothéliales extraparenchymateuses dérivant des cellules arachnoïdiennes et rattachées à la dure-mère.

Ils sont de développement essentiellement intracrânien, mais aussi intraspinal, orbitaire et rarement intraventriculaire. Concernant les localisations intracrâniennes, ces tumeurs siègent surtout au niveau de la convexité, fréquemment en parasagittal. Les autres sites touchés sont la faux, la région du sphénoïde, le sinus caverneux, la tente et la convexité du cervelet, la selle turcique, l'angle ponto-cérébelleux, la lame criblée de l'éthmoïde, le clivus, le trou occipital et la gaine du nerf optique.

C. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES MENINGIOMES SELON L'OMS 2016

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

- Les méningiomes de grade I

Ils peuvent être de sous-type méningothélial, fibroblastique, transitionnel, mixte, psammomateux, angiomateux, microkystique, sécrétoire, riche en lymphocytes et plasmocytes ou métaplasique.

- Les méningiomes de grade II

Le classement en grade II peut être fait selon le sous-type histologique, ou la présence de critères histopathologiques majeurs et mineurs.

❖ Selon le sous-type histologique :

Présence d'un contingent majoritaire de cellules claires ou de sous-type chordoïde.

❖ Selon les critères histopathologiques :

Présence d'un critère parmi les deux critères majeurs suivants :

- Envahissement du parenchyme cérébral
- Compte mitotique ≥ 4 et < 20 pour une surface de $1,6 \text{ mm}^2$

Ou présence de plus de trois critères parmi les 5 critères mineurs suivants :

- Hypercellularité
- Aspect de petites cellules, avec rapport nucléocytoplasmique élevé
- Nucléoles proéminents
- Architecture diffuse (perte de l'architecture lobulée)
- Nécrose spontanée (non iatrogène)

- Les méningiomes de grade III

Le classement en grade III peut être fait s'il existe :

- Un aspect morphologique papillaire diffus, ou une anaplasie franche (aspects évoquant un carcinome, un sarcome ou un mélanome).
- Ou un compte mitotique ≥ 20 mitoses pour $1,6 \text{ mm}^2$.

L'invasion du parenchyme cérébral ou de l'os (7), un indice de prolifération Ki-67 supérieur à 4% (8), un indice mitotique élevé (9), la nécrose, l'hyperplasie endothéliale et la prolifération endothéliocapillaire (10) et l'absence d'expression des récepteurs à la progestérone (11) ont été décrits comme des facteurs de mauvais pronostic.

D. PRINCIPALES ANOMALIES MOLECULAIRES DES MENINGIOMES

Les mutations les plus fréquentes sont les mutations de NF2, présentes dans 40 à 60 % des méningiomes (12,13). Le gène NF2 (Neurofibromine 2), localisé en 22q, code pour une protéine appelée merline ou schwannomine, qui agit comme un suppresseur de tumeur. La présence de mutations NF2 serait associée à une plus grande instabilité chromosomique et à un risque élevé de progression en méningiome de haut grade (14). Les méningiomes non mutés NF2 présentent des mutations somatiques récurrentes de TRAF7, KLF4, AKT1, SMO, POLR2A, PIK3CA ou de membres du complexe SWI/SNF. Ces mutations sont parfois associées entre elles (15,16). Dans les méningiomes de grade II et III, on peut aussi retrouver des mutations de BAP1, PRBM1, PTEN (17) et ARID1A, ainsi que des mutations de TERT, DMD, CDKN2A/B et des membres de la famille MLL/KMT2 qui sont associées à un moins bon pronostic (15). Certaines de ces mutations (AKT, SMO...) pourraient également constituer des cibles thérapeutiques (18).

L'instabilité génomique est marquée dans les méningiomes de haut grade. On y retrouve ainsi des pertes de 1p, 14q, 9p, 6q, 10p ou 10q, 16q, et 18q, et des gains de 1q, 5, 9q, 12q, 15q, 17q, 20q, 22q (12,19). Ces anomalies génomiques quantitatives pourraient aider à prédire le risque de récurrence des méningiomes (20).

Des études du transcriptome ont également montré une association entre des signatures d'expression génique et le risque de récurrence dans les méningiomes (21,22). Par ailleurs, des analyses concernant la méthylation de l'ADN ont mené à une classification épigénétique des méningiomes en 2 groupes A (subdivisé en 4 sous-groupes : bénin 1, bénin 2, bénin 3 et intermédiaire A) et B (subdivisé en 2 sous-groupes : intermédiaire B et malin) (Figure 1), qui pourrait prédire plus précisément le pronostic que la classification OMS (23).

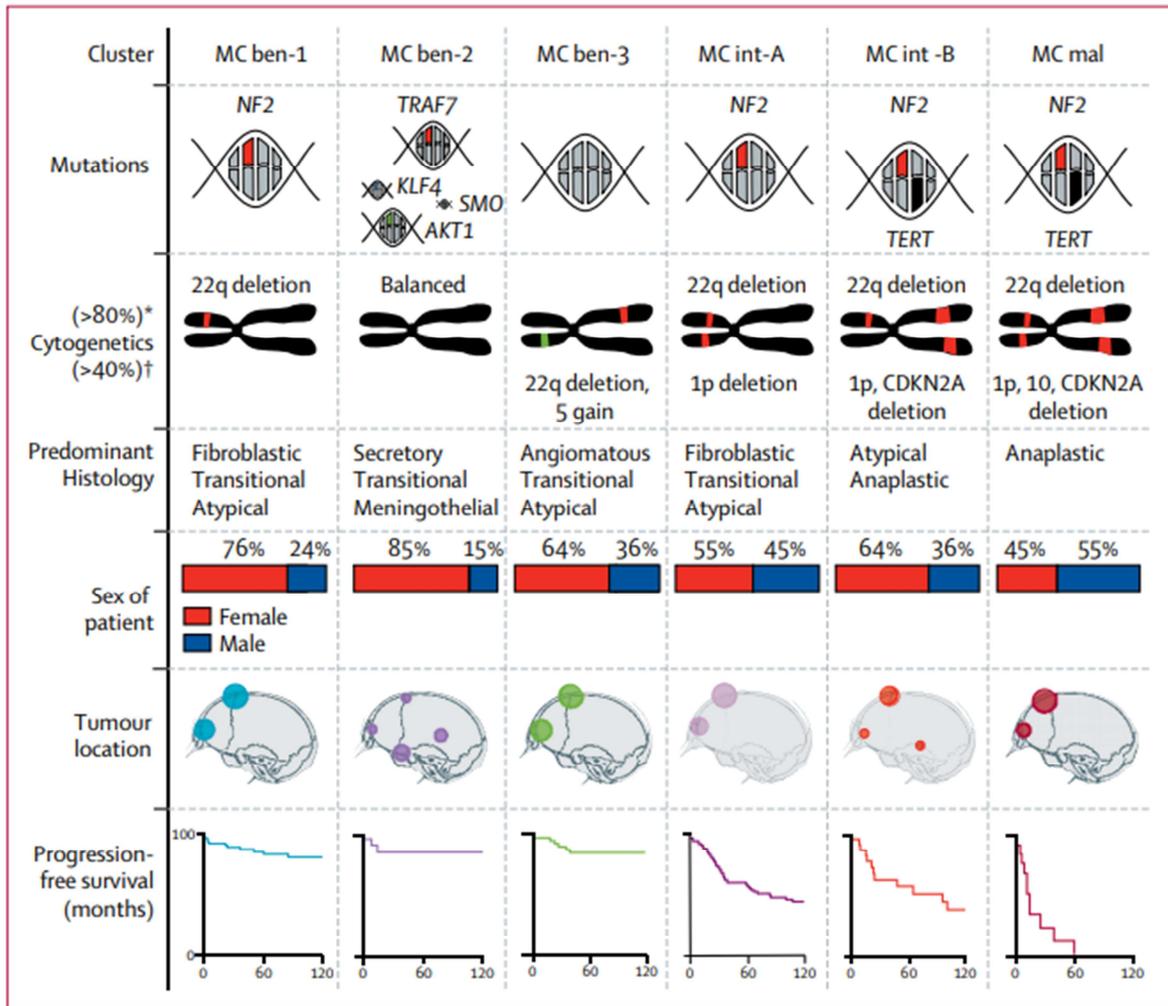


Figure 1. Caractéristiques moléculaires et cliniques des différentes classes de méthylation. Source: Sahn et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis.

E. PRESENTATION CLINIQUE

Il existe trois grands signes d'appel : le syndrome d'hypertension intracrânienne, des déficits focaux liés à la région atteinte, et une épilepsie. Des tumeurs volumineuses peuvent également entraîner une tuméfaction de la voûte crânienne ou une exophtalmie. Il est à noter que les méningiomes sont souvent asymptomatiques et de découverte fortuite (24).

F. ASPECTS RADIOLOGIQUES

Sur le scanner sans injection, les méningiomes apparaissent hypodenses, parfois hyperdenses. Des calcifications sont parfois présentes. Ce sont des tumeurs qui se réhaussent fortement et de manière homogène après injection de produit de contraste.

Sur l'IRM en séquence T1, ils apparaissent en isosignal ou en hyposignal. Sur les séquences T2, ils apparaissent en isosignal, en hypersignal, voire en hyposignal. Il existe une prise de contraste intense et homogène après injection de gadolinium, avec souvent un rehaussement linéaire dural au contact de la tumeur.

L'IRM est l'examen de référence pour l'imagerie préopératoire et le suivi radiologique des méningiomes de haut grade. Il n'existe actuellement pas de recommandation concernant les intervalles de suivi. Des critères radiologiques RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) ont récemment été définis afin de standardiser l'évaluation de la réponse au traitement dans les méningiomes (25).

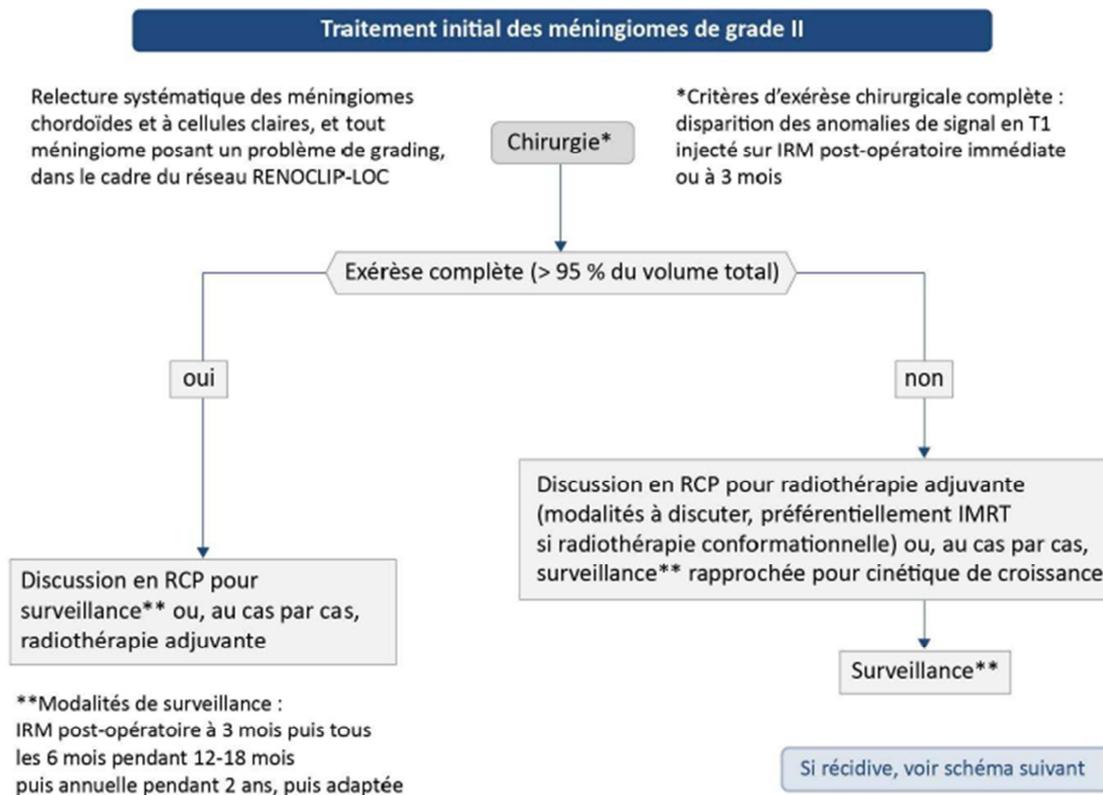
G. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La chirurgie est le traitement de référence pour les méningiomes (Figure 2). Une embolisation pré-opératoire est parfois réalisée afin de réduire le risque hémorragique. La qualité de la résection chirurgicale, évaluée historiquement par la classification de Simpson en 5 grades, est un important facteur pronostique associé à la survie sans progression (26), voire à la survie globale (27). En utilisant une classification en 4 niveaux (résection complète >95% du volume, résection subtotale 50-95 % du volume, résection partielle <50% et biopsie simple), d'autres études ont montré l'intérêt d'une exérèse complète pour la survie sans progression et la survie globale dans les méningiomes de grade II (28–30). Cet objectif de résection chirurgicale maximale est cependant à nuancer en fonction du risque de complications attendues, notamment au niveau de certaines localisations comme la base du crâne.

La place de la radiothérapie après exérèse complète des méningiomes atypiques est controversée, et il est donc recommandé qu'elle soit discutée au cas par cas. Après exérèse incomplète, une radiothérapie conformationnelle normofractionnée postopératoire est cependant recommandée, son bénéfice sur la survie ayant été montré dans plusieurs études (31). Les principales techniques d'irradiation utilisées sont la radiothérapie conformationnelle (avec ou sans modulation d'intensité) et la radiothérapie stéréotaxique (radiochirurgie ou radiothérapie hypofractionnée).

En dehors de la qualité de l'exérèse, la localisation tumorale, l'envahissement du parenchyme cérébral, la présence de nécrose tumorale, l'indice prolifératif Ki-67 élevé, et l'âge supérieur à 60 ans sont prédictifs du contrôle tumoral (32,33).

Cependant, les méningiomes de haut grade sont parfois inaccessibles au traitement chirurgical ou par radiothérapie, et ils sont particulièrement récidivants. De plus, ce sont des tumeurs particulièrement chimiorésistantes (34). Il existe donc un réel besoin de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ces tumeurs. Différents traitements ont été étudiés, incluant l'hormonothérapie, les analogues de la somatostatine et les thérapies ciblées. Les rares traitements ayant montré un intérêt potentiel sont le bévacicumab, le sunitinib, le valatinib (thérapies ciblées anti-VEGF) et la combinaison évérolimus-octréotide (inhibiteur de mTOR-analogue de la somatostatine).



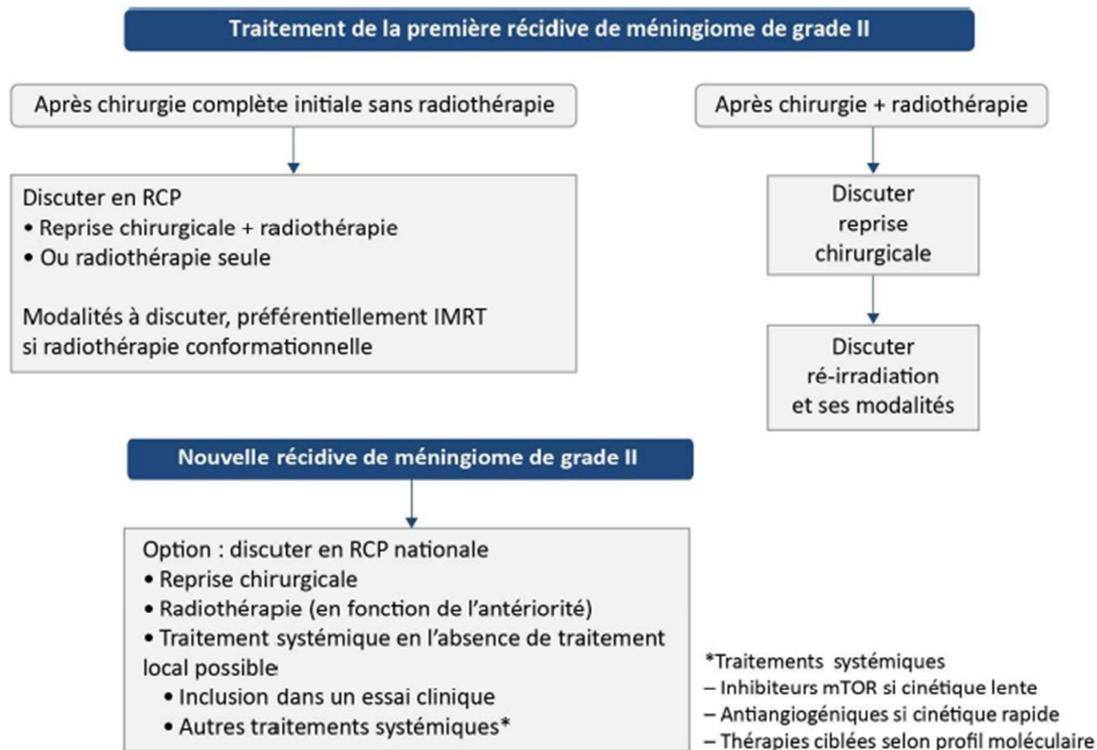


Figure 2. Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II. Source : Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III - Synthèse, septembre 2020, référentiel INCa.

II. MICROENVIRONNEMENT INFLAMMATOIRE ET IMMUNOTHERAPIE

A. RAPPEL SUR LE CYCLE DE L'IMMUNITE ANTITUMORALE

En 2002, B. Schreiber a défini la théorie de l'immunoédition des tumeurs, décrivant les interactions entre la tumeur et son environnement immunitaire en trois étapes :

- 1) la phase d'élimination, au cours de laquelle les cellules tumorales sont efficacement éliminées par le système immunitaire inné et adaptatif (réponse Th1),
- 2) la phase d'équilibre, au cours de laquelle le système immunitaire contrôle la croissance tumorale sans pouvoir l'éliminer totalement,
- 3) la phase d'échappement tumoral, au cours de laquelle la tumeur échappe au contrôle exercé par les cellules immunitaires, soit par perte de reconnaissance antigénique, soit par l'inhibition des fonctions des cellules immunitaires effectrices.

Par la suite, le rôle majeur de l'immunité dans le cycle tumoral a été établi (35).

La réponse immunitaire au sein des tumeurs peut être innée (macrophages, cellules natural killer (NK), cellules dendritiques) ou adaptative, c'est-à-dire ciblée contre les différents antigènes exprimés par les cellules tumorales. Les antigènes tumoraux sont présentés par les cellules dendritiques, ce qui va induire une réponse lymphocytaire T CD4+ auxiliaire (ou helper) et CD8+ cytotoxique. Une mémoire immunitaire peut ainsi se mettre en place (Figure 3).

Les cellules T CD4+ auxiliaires présentent différents types de polarisation : Th1, Th2, Th17 et Treg. Ces derniers, les lymphocytes T régulateurs, jouent un rôle immunosuppresseur, en induisant la sécrétion de différentes cytokines (IL-10, TGFβ...) ou en favorisant une polarisation macrophagique de type M2, pro-tumorale.

La phase d'échappement peut impliquer le recrutement et l'activation de cellules immunosuppressives telles que les Treg. Les cellules tumorales ou du microenvironnement peuvent également exprimer des protéines du checkpoint immunitaire (comme PD-L1), qui vont inhiber les lymphocytes cytotoxiques.

Il est donc important de comprendre cette balance entre activités pro et anti-tumorales au sein de chaque type tumoral, afin de mieux cerner les possibilités d'utilisation d'une immunothérapie.

B. RATIONNEL DE L'IMMUNOTHERAPIE

L'immunothérapie est une stratégie thérapeutique en plein essor. Elle vise à améliorer l'efficacité du système immunitaire antitumoral, amené à cibler spécifiquement les cellules tumorales en épargnant les tissus sains. Elle peut être passive, basée sur l'administration répétée d'agents effecteurs (anticorps monoclonaux, lymphocytes cytotoxiques), active, en induisant une réponse immunitaire spécifique d'un antigène exprimé par la tumeur (inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, interleukines), ou adoptive (chimeric antigen receptor T-cells [CAR T-cells]).

L'immunothérapie a été utilisée avec succès dans les cancers pulmonaires non à petites cellules, les mélanomes, et les cancers de la vessie (36,37). Des essais thérapeutiques sont en cours dans les méningiomes, utilisant notamment des anti-CTLA4, des anti-PD1, et des anti-PDL1, parfois en association avec la radiothérapie (38).

Il est indispensable de cibler les patients susceptibles de répondre à cette stratégie thérapeutique, car elle n'est efficace que chez 20 à 40 % d'entre eux (32,33). De nombreuses études ont donc visé à identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse à l'immunothérapie (Tableau 1). Les plus utilisés sont les lymphocytes infiltrant la tumeur (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs), qui indiquent qu'une réponse cytotoxique pourrait être obtenue après levée de l'immunosuppression. Ceci définit les tumeurs « chaudes » richement infiltrées, par opposition aux tumeurs « froides » (39).

Biomarqueurs	Détails de l'approche	Cancers étudiés	Association à un meilleur pronostic
Lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs)	Evaluation des lymphocytes T en intratumoral et au niveau de la zone d'invasion	Mélanome, autres	Forte densité de TILs CD8+
Clonalité du récepteur T	Next-generation sequencing (NGS) de la chaîne bêta du récepteur T	Mélanome	Chaîne bêta clonale et restreinte
Charge mutationnelle	Séquençage de l'exome entier ou ciblé pour évaluer les mutations somatiques faux-sens	Mélanome, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la vessie	Haute charge mutationnelle
Charge néoantigénique	Néoantigènes établis selon un séquençage de l'exome	Mélanome, cancer du poumon non à petites cellules	Compte de néoantigènes élevé
Profil d'expression génique immunitaire	Evaluation de l'expression de gènes du microenvironnement tumoral en utilisant une plateforme automatisée	Mélanome	Interféron gamma ou profil inflammatoire des cellules T
Immunohistochimie multiplex	Analyse de l'expression de multiples protéines dans les cellules tumorales et immunitaires, en tenant compte notamment de leurs interactions dans l'espace	Nombreux types tumoraux	Interaction entre les cellules PD-1+ et PDL-1+

Tableau 1. Marqueurs prédictifs en immunothérapie. Source : Gibney GT, et al. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):e542-e551.

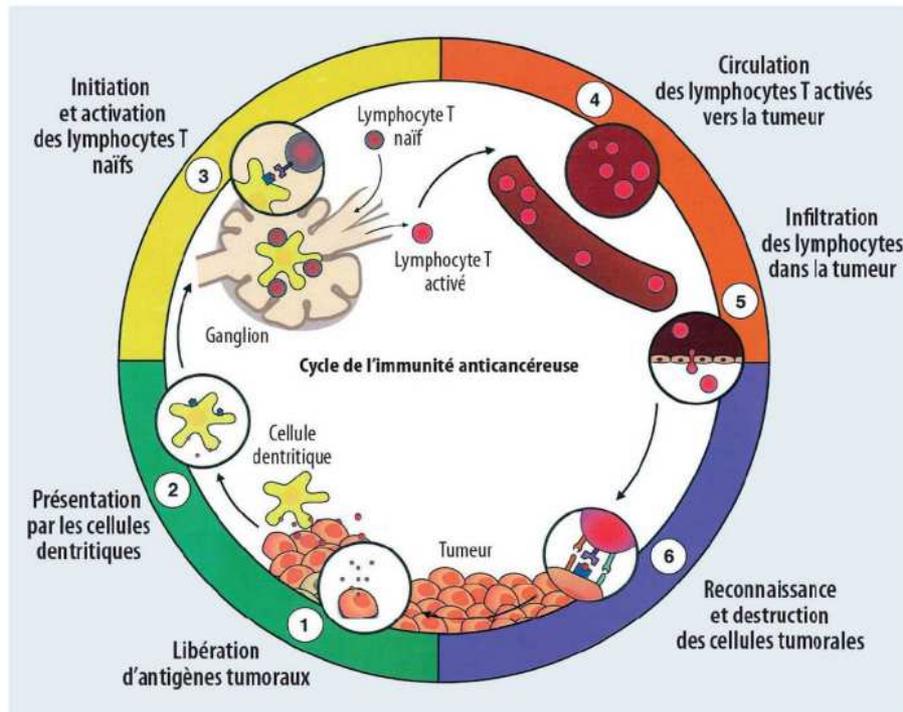


Figure 3. Cycle de l'immunité anti-tumorale. Source : Champiat S, Soria JC. Nouvelles pratiques en immuno-oncologie : une révolution et un immense défi scientifique et médical. Med Sci (Paris). 2017

C. LYMPHOCYTES INFILTRANT LES TUMEURS (TILS) DANS LES TUMEURS SOLIDES

Les lymphocytes infiltrant les tumeurs (TILs) font partie des éléments les plus étudiés au sein du microenvironnement tumoral. Les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ ont montré un rôle pronostique dans de nombreux cancers (40,41). Ils sont ainsi associés à une meilleure survie dans les cancers colorectaux, les mélanomes ou les cancers du poumon non à petites cellules (42). Leur présence a également été associée à une meilleure réponse à la chimiothérapie dans le cancer du côlon (43).

L'infiltration par les lymphocytes helper CD4⁺ a été corrélée à un meilleur pronostic dans le cancer du côlon, du pancréas, et du sein (44–46), notamment en cas de polarisation TH1 (47). Le rôle des lymphocytes T régulateurs FOXP3⁺ est plus complexe, dépendant du type de cancer (48). Un rôle pronostique favorable des lymphocytes B a également été démontré (47)

Une méta analyse a souligné le rôle pronostique favorable des lymphocytes T mémoires CD45RO⁺ dans les cancers gastriques, œsophagiens et colorectaux (49).

Des recommandations ont par ailleurs été établies concernant l'évaluation des TILs (50), afin d'homogénéiser les résultats dans les différentes cohortes.

D. MICROENVIRONNEMENT INFLAMMATOIRE DANS LES MENINGIOMES

Les macrophages représentent la majeure partie des cellules inflammatoires dans le microenvironnement des méningiomes. Il a été montré que leur nombre augmentait avec le grade des méningiomes (51,52), et qu'ils présentaient majoritairement une polarisation pro-tumorale, de type M2. On retrouve également des cellules myéloïdes immatures à l'activité immunosuppressive, les myeloid derived suppressor cells (MDSCs), surreprésentées dans les méningiomes de haut grade en comparaison aux méningiomes de grade I (53).

Il existe aussi une faible proportion de cellules natural-killer (NK), et des lymphocytes B dont le rôle est controversé. En effet, ces derniers présenteraient un phénotype mémoire, mais seraient également capables d'inhiber la réponse T (48,54,55).

Les cellules dendritiques ont été peu étudiées dans les méningiomes, mais une étude a rapporté leur association avec un moins bon pronostic concernant la survie globale (56). Un ratio neutrophiles/lymphocytes élevé en préopératoire a également été associé à une moins bonne survie sans progression (57).

III. PRESENTATION DES OBJECTIFS DE L'ETUDE

Contrairement à de nombreux cancers, dont les glioblastomes (58), les méningiomes n'ont fait l'objet que de peu d'études concernant les lymphocytes intra-tumoraux (59,60), malgré la nécessité de nouvelles stratégies thérapeutiques. Cependant, ce sont des tumeurs richement vascularisées, se situant en dehors de la barrière hémato-encéphalique, qui sont donc susceptibles d'être infiltrées par des cellules immunitaires. Les études concernant leur microenvironnement inflammatoire portaient souvent sur de faibles effectifs, avec des résultats contradictoires concernant la survie (61,62). Ces études retrouvaient un infiltrat essentiellement macrophagique, mais aussi un important infiltrat lymphocytaire T. Une seule étude a porté sur les lymphocytes T mémoires dans ces tumeurs (63), sans pouvoir mettre en évidence de rôle pronostique.

De plus, les critères de grading selon la classification OMS sont partiellement subjectifs et le grade OMS est parfois mal corrélé au risque de récurrence (9), pouvant priver certains patients de thérapeutiques adaptées. Il est donc important de trouver des facteurs pronostiques objectifs dans ces tumeurs.

Notre étude est une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, ayant inclus 82 cas dont le primo-diagnostic de méningiome atypique a été posé au CHRU de Nancy entre 2000 et 2019.

L'objectif principal était de déterminer s'il existait une corrélation entre l'infiltrat lymphocytaire T cytotoxique, T helper, T régulateur, et T mémoire, évalué sur lame entière, et la survie sans progression dans les méningiomes atypiques.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la corrélation entre cet infiltrat lymphocytaire et la survie globale, les données histologiques, la présence d'anomalies cytogénétiques et moléculaires, et le profil de méthylation de l'ADN.

PARTIE II. ARTICLE

Increased level of tumor-infiltrating lymphocytes and T helpers in atypical meningiomas is correlated with poor prognosis and NF2 status

Héloïse Pina, MD (1), Nour Bakour, MD (1), Chloé Saurel, MD (1), Stéphanie Lacomme (2), Fabien Rech, MD, PhD (3,4), Luc Taillandier, MD, PhD (5), Catherine Godfraind, MD, PhD (6), Celso Pouget, MD (1), Emilie Lardenois, MD (1), Guillaume Gauchotte, MD, PhD (1,2,7)

(1) Department of Biopathology, CHRU Nancy, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

(2) Centre de Ressources Biologiques, BB-0033-00035, CHRU Nancy, France

(3) Department of Neurosurgery, CHRU Nancy, Nancy, France

(4) Institut des Neurosciences, INSERM U1051, Montpellier, France

(5) Department of Neurology, CHRU Nancy, Nancy, France

(6) Department of Pathology, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

(7) INSERM U1256, University of Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

* Corresponding author

Corresponding author

Pr Guillaume Gauchotte

Department of Biopathology CHRU/ICL - bâtiment BBB

Rue du Morvan - 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy - France

Phone: +33 3 83 65 60 17. Fax: +33 3 83 65 61 52

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

H.P.: investigation, methodology, writing – original draft; C.S., N.B., C.G.: investigation; S.L., F.R.: resources; E.L.: methodology, supervision; L.T, C.P.: writing – review and editing, G.G.: methodology, formal analysis, writing – review and editing, supervision

Keywords: tumor-infiltrating-lymphocytes (TILs), atypical meningioma, memory T lymphocytes, immunotherapy, methylole

Conflicts of interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Abstract

High-grade meningiomas are rare but aggressive tumors. As immune-modulating strategies are under evaluation in these tumors, the aim of this study was to describe the phenotype and prognostic impact of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) and their correlation with clinico-pathological and molecular data (methylome) in a cohort of 82 atypical meningiomas and 12 paired recurrent tumors. Quantification of TILs was performed on whole-tissue sections using hematoxylin, eosin and saffron (HES) staining and immunohistochemistry for CD8, CD4, CD45RO, and FOXP3. Higher numbers of TILs on HES slides were associated with shorter overall survival ($p < 0.001$) and NF2 loss ($p = 0.037$). Increased infiltration by T helper cells was associated with poorer disease specific survival ($p = 0.032$). Infiltration by CD8, CD4 and FOXP3 T-cells was significantly higher in the recurrent tumors than in the paired primary tumors ($p = 0.023$, $p = 0.030$ and $p = 0.018$, respectively). In conclusion, we identified a high infiltration by TILs, notably T helpers, as a pejorative prognostic factor. The higher amounts of TILs in recurrent tumors favor the utilization of immunotherapy in this setting. The infiltration by memory T cells may carry predictive significance and argues for additional studies about their role in meningiomas.

INTRODUCTION

Meningiomas are the most frequent primary tumors of the central nervous system, with an incidence rate around 10/100 000 (1). Their classification is based on the 2016 WHO grading, ranging from benign grade I meningiomas to more aggressive grade II (atypical) and grade III (anaplastic) meningiomas. The majority of meningiomas are benign (70%), while high-grade meningiomas (atypical and anaplastic) account for 20-30% and 1-3%, respectively (2). Higher-grade meningiomas have a higher tendency to recur. Recurrence rate is 7-25% for benign, 29-59% for atypical, and 60-94% for anaplastic meningiomas (3–6). Accordingly, patients with high-grade meningiomas have a poorer prognosis, with an estimated 10-year survival of 77%, 71%, and 23% for benign, atypical, and anaplastic meningiomas, respectively (7). Benign lesions are generally cured after surgical resection, yet higher-grade tumors often require a combination of surgery and radiotherapy (8). However, the benefit of radiotherapy after complete surgical resection in atypical meningiomas is still controversial (9–12). In addition, these tumors are particularly chemoresistant.

There is a need for new therapeutic modalities for these patients, especially in case of unresectable or recurrent tumors. Immunotherapies are currently used in several types of solid tumors and their efficacy was reported to be correlated with the presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in the tumor microenvironment. In addition, infiltration by immune cells is associated with a better prognosis in different cancers (13–15) and may be predictive of the response to radiotherapy or chemotherapy (16,17). Although immunotherapy trials are ongoing in brain tumors (18,19), only few studies describing TILs phenotype and prognostic impact in high-grade meningioma are available (20–25), especially in recurrent tumors (23).

The aim of this retrospective study was to evaluate the prognostic significance and immunophenotype of TILs in atypical meningiomas, using immunohistochemistry on whole tissue sections. Then, we analyzed the correlation between TILs phenotype, histological parameters of the WHO grading, and molecular status basing on methylome.

MATERIALS AND METHODS

Patient characteristics

Eighty-two specimens from surgically resected primary atypical meningiomas between 2000 and 2019 were retrospectively retrieved from the files of the Department of Pathology of Nancy University Hospital (CHRU Nancy, France). Clinical data were collected from the Department of Neurosurgery via the PELICAN software (26). Patient and disease characteristics are reported in Table 1. All samples were anonymized prior to histology and immunohistochemistry. The study was conducted in accordance with local ethical guidelines (Institutional Review Board DC2008-459 and DC2014-2114; 2021PI0154-127). In addition, for twelve of these 82 patients, specimens of recurrent meningiomas occurring during the follow-up were also retrieved (seven cases after post-operative radiotherapy and five cases without post-operative radiotherapy).

Simpson grade was reported for 34 cases and classified into 5 categories as following: 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 *in situ* tumor remnants; grade 5, simple decompression of tumors with or without biopsy. Response to post-operative radiotherapy was evaluated according to the RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) response criteria (27).

Histopathology

All analyses were performed blinded to clinical data. Hematoxylin, eosin and saffron (HES) slides were evaluated by one pathologist (H.P.). The presence of minor criteria for atypia (increased cellularity, small cell changes, prominent nucleoli, necrosis, and diffuse architecture) and the mitotic count per 1.6 mm² were assessed according to WHO 2016 grading. The amount of necrosis was semi-quantitatively analyzed (score 1: 0-9%, 2: 10-19%, 3: 20-29 %, 4: more than 30%). Infiltration into dura mater, cerebral parenchyma or osseous tissue was evaluated.

Immunohistochemistry

One block of the formalin-fixed paraffin embedded (FFPE) tissue was selected for each case after reviewing all hematoxylin, eosin, saffron (HES) stained slides and determining the most immune infiltrated one.

Paraffin sections of 4 μ m were immersed in a 10 mM sodium citrate buffer (pH 6) for 35 minutes at 97°C for dewaxing and antigen retrieval. The following primary antibodies were used: anti-Ki-67 (1/200; mouse monoclonal, clone MIB-1, Dako, Glostrup, Denmark), anti-FOXP3 (1/200; mouse monoclonal, clone 236A/E7, ab20034, Abcam, Cambridge, UK), anti-CD45RO (1/400; mouse monoclonal, clone UCHL-1, Invitrogen, Carlsbad, USA), anti-CD4 (mouse monoclonal, clone 4B12, Dako), anti-CD8 (pre-diluted, mouse monoclonal, clone CD8/144B, Dako). Tissues of human colorectal cancer and human non-malignant lymph node were used as positive controls for FOXP3 and CD45RO, respectively. Immunohistochemistry was performed with a Dako Autostainer Plus (Dako), using a Flex+ Envision revelation system (Dako).

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

Quantification of TILs

The distribution of lymphocytes was semi-quantitatively analyzed on HES slides (score 0: 0-1% of the surface; 1: 1-5%; 2: 5-10%; 3: >10%) in the peritumoral (including the invasive margin, as defined by Salgado *et al* (28)), perivascular and intratumoral areas. The intratumoral absolute number of TILs was also counted within 10 consecutive high-power fields (HPF) out of the invasive margin.

CD8 and CD4 positive TILs were evaluated semi-quantitatively (0: absent or minimal, 1: sparse, 2: diffuse, 3: dense) in the peritumoral (including the invasive margin), perivascular and intratumoral compartments. CD8, CD4, CD45RO and FOXP3 positive lymphocytes were also manually quantified within 10 consecutive HPF in the intratumoral compartment out of the invasive margin. Because macrophages occasionally stain with CD4 antibody, CD4+ cells with apparent morphological appearance of macrophages were excluded from the count. For each case, FOXP3 immunostaining was only carried out when CD4 lymphocytes were present on the slide. Twenty cases were randomly selected and evaluated by a second pathologist to determine the inter-rater reproducibility.

DNA-methylation analysis

For 33 patients, DNA methylation profiling and copy-number variations (CNV) analysis were performed using Illumina Infinium MethylationEPIC BeadChip following the manufacturer instructions, as previously described (29,30). Raw data files (*.idat) were imported. Brain tumor classification and generation of CNV plot were performed in silico using the MolecularNeuropathology.org server (<https://www.molecularneuropathology.org/mnp>) with v11b4 version for brain tumor classification and MNGv2.4 for meningioma subtype classification, respectively, as described by Sahm et al. (31) and Capper et al. (32).

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Quantitative values were expressed by using median and interquartile range (IQR). Because the quantitative variables did not pass the Kolmogorov-Smirnov normality test, non-parametric tests were used. Spearman correlation test was used to explore the correlation between the CD8, CD4, FOXP3 and CD45RO infiltrates in the primitive and the recurrent tumors, the Ki-67 LI, and the mitotic index. Chi-square or Fisher test was used to evaluate the correlation between the lymphocytic infiltrates, clinical (sex, localization, progression) and treatment parameters (embolization, prior radiotherapy, complete resection), the grading criteria (hypercellularity, prominent nucleoli, small cells, sheeting, necrosis), histological parameters (brain, dura mater and bone invasion), and molecular status (PTEN, CDKN2A and NF2, CNVs). Kruskal-Wallis test was used to analyze the correlation between the methylation class and histological data, TILs count, mitoses count, and the Ki-67 LI. Mann-Whitney test was used to evaluate the correlation between CNVs, Ki-67 LI, mitoses count and TILs. Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and disease-specific survival analyses were performed with Kaplan-Meier estimation (log-rank test). Survival time was calculated from the date of surgery to the date of last follow-up, progression, or death. Differences between the primitive and recurrent tumors were calculated using the paired Wilcoxon test. Inter-observer reproducibility between the two raters was evaluated with the Kappa coefficient for qualitative variables and the intraclass correlation coefficient (ICC) for quantitative variables. A p-value (*P*) of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

Clinico-pathological data

Median age of the patients was 60.5 years at the time of first diagnosis [Interquartile Range, IQR: 52-68.75], with a male-to-female ratio of 0.78 (Table 1). Median follow-up time was 59.5 months [IQR: 37-163.25]. The tumors were mainly localized in the convexity (79.3 %) and skull base (13.4 %). Thirty-one patients (37.8 %) underwent adjuvant radiotherapy and 7 patients (8.5 %) received chemotherapy. Progression occurred in 37 patients (45.1 %) and death in 22 patients (26.8 %). Retrieved recurrent meningiomas were atypical (grade II) in 8 cases (66.7 %) and benign (grade I) in 4 cases (33.3 %).

TILs infiltration and immunophenotype characterization

Evaluation of HES slides demonstrated a median intratumoral lymphocyte count of 22.3/mm² [IQR: 5-48]. There were only few peritumoral lymphocytes and a generally mild perivascular infiltration (Figure 1). Intratumoral CD8⁺ TILs were present in all samples but in a very heterogenous manner, ranging from 2 to 221 cells/mm². Median CD8 count was 36/mm² [IQR: 14-68]. These cells were mainly located in the perivascular areas or near the invasive margin, in a scattered distribution. Small aggregates were also observed in some cases. Infiltration by T helper cells was much less abundant, ranging from 0 to 45 cells/mm², with a median cell count of 0 [IQR: 0-2]. The median CD4/CD8 ratio was 0 [IQR: 0-0.04]. FOXP3 stained cells were only detected in 11 cases (13.4 %), with a very poor infiltration ranging from 1 to 11 cells/mm². Median FOXP3/CD4 ratio was 0 [IQR: 0-0.43]. CD45RO⁺ cells were present in all but two cases (0-185 cells/mm²), with a median CD45RO/CD8 ratio of 0.55 [IQR: 0.3-0.8]. Median CD45RO cell count was 17.5/mm² [IQR: 5-38]. There was no dense perivascular accumulation of CD45RO⁺ cells. Intratumoral FOXP3⁺, CD4⁺ and CD45RO⁺ cell counts were significantly correlated to CD8⁺ cell count ($\rho=0.389$, 0.586 , and 0.809 , respectively; $p < 0.01$).

Inter-observer reproducibility was good (substantial agreement) for the semi-quantitative evaluation of intra-tumoral lymphocytes infiltration on HES slides (weighted Kappa coefficient: 0.615 [CI95%: 0.324-0.906]) and semi-quantitative scoring of CD4 and CD8 intra-tumoral positive cells (weighted Kappa coefficient: 0.643 [CI95%: 0.006-1] and 0.634 [CI95%: 0.403-0.865], respectively).

Correlation between TILs, histological and molecular features.

Semiquantitative intratumoral lymphocyte count on HES was positively correlated to hypercellularity ($p=0.05$). There was no significant correlation between TILs and other histological parameters.

Molecular data are reported in Table 1. The most common copy number alterations were 22q, 1p, 6q, 7p, 10p, 10q, 14q and 18q deletions.

A higher number of TILs on HES slides was significantly associated with NF2 loss ($p=0.037$). Ki-67 LI was increased in cases with PTEN or NF2 loss ($p=0.019$ and $p=0.037$, respectively). Mitotic count was significantly increased in methylation class “malignant” ($p=0.030$). We found no correlation between either methylome classification and lymphocytic infiltration or copy number aberrations and lymphocytic infiltration.

TILs infiltrate in paired initial and recurrent tumors

In the recurrent meningiomas, we found an increased lymphocytic infiltrate with a median intratumoral CD8+ cell count of 46.5/mm² [23.25-107.5], a median CD4+ cell count of 9.50/mm² [2-25], and a median FOXP3+ cell count of 1.5/mm² [0-3.25]. An infiltration by FOXP3+ cells was present in 7 cases. Median CD45RO+ cell count was 13.50/mm² [4.25-30].

CD8, CD4 and FOXP3 infiltration was significantly higher in recurrent tumors than in the primitive tumors ($p=0.023$, $p=0.03$ and $p=0.018$, respectively; Table 2), without significant difference concerning CD45RO+ lymphocytes ($p=0.53$).

Survival analysis

Survival analysis revealed that semiquantitative intratumoral lymphocyte count on HES was significantly correlated with OS: the presence of intra-tumoral lymphocytes in more than 10% of the tumor surface was associated with shorter survival ($p < 0.001$ (Figure 2). A higher intratumoral semiquantitative CD4+ count was correlated with poorer disease specific survival ($p = 0.032$). No correlation was found between perivascular or peritumoral TILs or other markers (including FOXP3/CD4 ratio, CD4/CD8 ratio and CD45RO/CD8 ratio) and OS, PFS or response to radiotherapy.

DISCUSSION

In comparison with other types of solid tumors, TILs have only been poorly studied in meningeal neoplasms (22–25), especially in higher grade meningiomas. We focused on 82 atypical meningiomas, which are rarer tumors with a much more aggressive potential than grade I meningiomas. In addition to standard histology, we used immunohistochemistry, which is a routine assay. The use of whole-tissue sections instead of tissue microarrays allowed us to perform a complete analysis and to evaluate the organization of the infiltrate in the intratumoral, perivascular and peritumoral compartments, which may have a potential correlation to prognosis (13,28,33). However, in the present study, only the area of intratumoral TILs infiltration on standard HES slides was correlated to prognosis, using a semi-quantitative scale: TILs infiltration in more than 10% of the tumor was associated with shorter OS.

We found a correlation between high level of TILs and poor overall survival, which is in accordance with Li *et al.* (34), who reported a poor prognosis of the patients with a high CD3+ infiltration. Despite this, evaluation of TILs on HES slides could be subject to bias because of the squeeze and fulguration artefacts in some samples. Higher numbers of TILs were also associated with a NF2 loss ($p=0.037$), which is in line with a previous investigation (35). This is to our best knowledge the first study exploring the relationship between the immune infiltration and the DNA-methylation classification (31). We did not find any correlation between DNA-methylation profile and the lymphocytic infiltration, but this may be due to the paucity of analyzed cases.

Similarly to other authors (22,24), we found that cytotoxic T cells represent a relatively important population in the tumor microenvironment. Infiltration by cytotoxic lymphocytes has been previously correlated with a favorable prognosis in different types of solid tumors (36–38). However, there are only a few data concerning meningiomas (22,23). Contrary to Rapp *et al.* (23), we did not find any correlation between increased cytotoxic T cells and better survival. One reason could be that part of the CD8+ T cells may exhibit a PD-1+, Tim-3+ phenotype, which are classically considered as markers of exhaustion and generally associated with a poor outcome (39–41). However, there are conflicting results about their prognostic impact (23,24).

We found that Treg cells represent only a minority of T helper cells, which is in line with other studies (13,22). Tregs were reported to be increased in high grade meningiomas (42). A correlation between increased levels of Tregs and shorter survival has been described in other malignancies (43,44). Contrasting results exist about the predominance of T helper or T cytotoxic cells in the microenvironment (23,24). In our study, infiltration by T cytotoxic cells was more abundant than T helper cells but, interestingly, increased T helper infiltration was associated with poor disease specific survival, albeit close to the margin of statistical significance ($p=0.03$). To our best knowledge, this has not been yet reported in meningioma (25), but one study (45) showed an higher CD4/CD8 ratio in higher-grade tumors. Evaluation of the different subtypes of T helper cells may provide additional information about their prognostic or predictive impact (41,46).

A significant amount of T cells expressed a memory phenotype. These results are consistent with another study (24), which demonstrated an abundant population of antigen-experienced T cells by flow cell cytometry. We were not able to find a prognostic impact of infiltration by memory T cells, possibly because of the size of our cohort. High infiltration by memory T cells has been correlated with a better survival in breast cancer (47), oral squamous cell carcinoma (48), squamous non-small cell lung cancer (49), colorectal, oesophageal, gastric, and hepatocellular carcinomas (50), but few data are available regarding brain tumors (51–53). Furthermore, memory T cells are thought to predict response to immunotherapy using immune checkpoint inhibitors, because they express checkpoint molecules (54,55). Their expansion has been associated with an increased survival in glioblastoma treated with dendritic cell immunotherapy (53).

Contrary to another study (23), we observed a higher infiltration by T helper and T cytotoxic cells in recurrent meningiomas than in their primitive counterparts, which may suggest a possible benefit of immunotherapy in this setting.

In conclusion, we showed with this original preliminary study basing on whole tissue sections that a high infiltration by TILs in atypical meningioma was correlated with pejorative overall survival and NF2 loss, and that an increased amount of T helper cells was correlated with poorer disease specific survival. The semi-quantitative evaluation of TILs basing on standard histology is a reproducible and costless method that could be easily applicable in daily practice to evaluate the prognosis in atypical meningioma. Recurrent meningiomas exhibited increased TILs compared to the paired primitive tumor, which may suggest a potential impact of immunotherapy in this setting too. Because of the important infiltration by memory T cells, which could have an important prognostic and predictive role in high grade meningiomas, we believe that other studies should investigate their role in brain tumors. Moreover, there is an important need for standardization of the methodology used to evaluate the inflammatory infiltrate in brain tumors, including the analysis of its functional status and spatial organization (41), given the diverging results about its prognostic value.

FIGURES AND TABLES

TABLE 1. Clinical characteristics and molecular data

	n	%	Median [IQR]
Sex			
Male	36	43.9	
Female	46	56.1	
Age at first diagnosis of AM			60.5 [52-68.75]
Patient with previous diagnosis of meningioma			
Yes	16	19.5	
No	66	80.5	
Localization			
Cranial base	11	13.4	
Convexity	65	79.3	
Spinal	2	2.4	
Ventricular	4	4.9	
Simpson grade (n=34)			
1	18	52.9	
2	5	14.7	
3	3	8.8	
4	7	20.6	
5	1	2.9	
Complete resection			
Yes	51	62.2	
No	30	36.6	
Missing	1	1.2	
Postoperative radiotherapy			
Yes	31	37.8	
No	48	58.5	
Missing	3	3.7	
Response to radiotherapy (n=20)			
Minor response	1	5	
Stable disease	17	85	
Progressive disease	2	10	
Chemotherapy			
Yes	7	8.5	
No	75	91.5	
Methylation class (n=16)			
1 (benign)	3		
2 (intermediate)	10		
3 (malignant)	3		
Methylation subgroup (n=15)			
Benign -1	1		
Benign-2	2		
Benign-3	0		
Intermediate-A	7		
Intermediate-B	2		
Malignant	3		

	n	%	Median [IQR]
Number of copy-number aberrations			8 [5-10]
NF2 loss (n=33)			
Yes	30	90.9	
No	3	9.1	
CDKN2A loss (n=33)			
Yes	5	15.2	
No	28	84.8	
PTEN loss (n=33)			
Yes	14	42.4	
No	19	57.5	
PFS time (months)			23 [11.25-47.75]
OS time (months)			38 [19.25-63]
Follow-up time (months)			59.5 [37-163.25]

AM, atypical meningioma; PFS, progression-free survival; OS, overall survival

TABLE 2. Comparison of TILs between primary and paired recurrent tumors (n=12).

	Primitive tumor sample	Recurrent tumor sample	p-value
	Median [IQR]	Median [IQR]	
CD8+ lymphocytes (/mm ²) in the most infiltrated area, without distinction of the different compartments	21.5 [15.5-31.5]	66.5 [34.5-123.5]	0.023
Intratumoral CD8+ lymphocytes (/mm ²)	21.5 [15.5-31.5]	46.5 [23.25-107.5]	0.060
Intratumoral CD4+ lymphocytes (/mm ²)	0 [0-0]	9.5 [2-25]	0.003
Intratumoral CD45RO lymphocytes (/mm ²)	9.5 [4.75-17.25]	13.5 [4.25-30]	0.530
Intratumoral FOXP3 lymphocytes (/mm ²)	0 [0-0]	1.5 [0-3.25]	0.018
TILs (HES) (/mm ²)	24.5 [18.5-32.25]	20 [14-29.25]	0.480

TILs, tumor-infiltrating lymphocytes, HES, hematoxylin, eosin and saffron

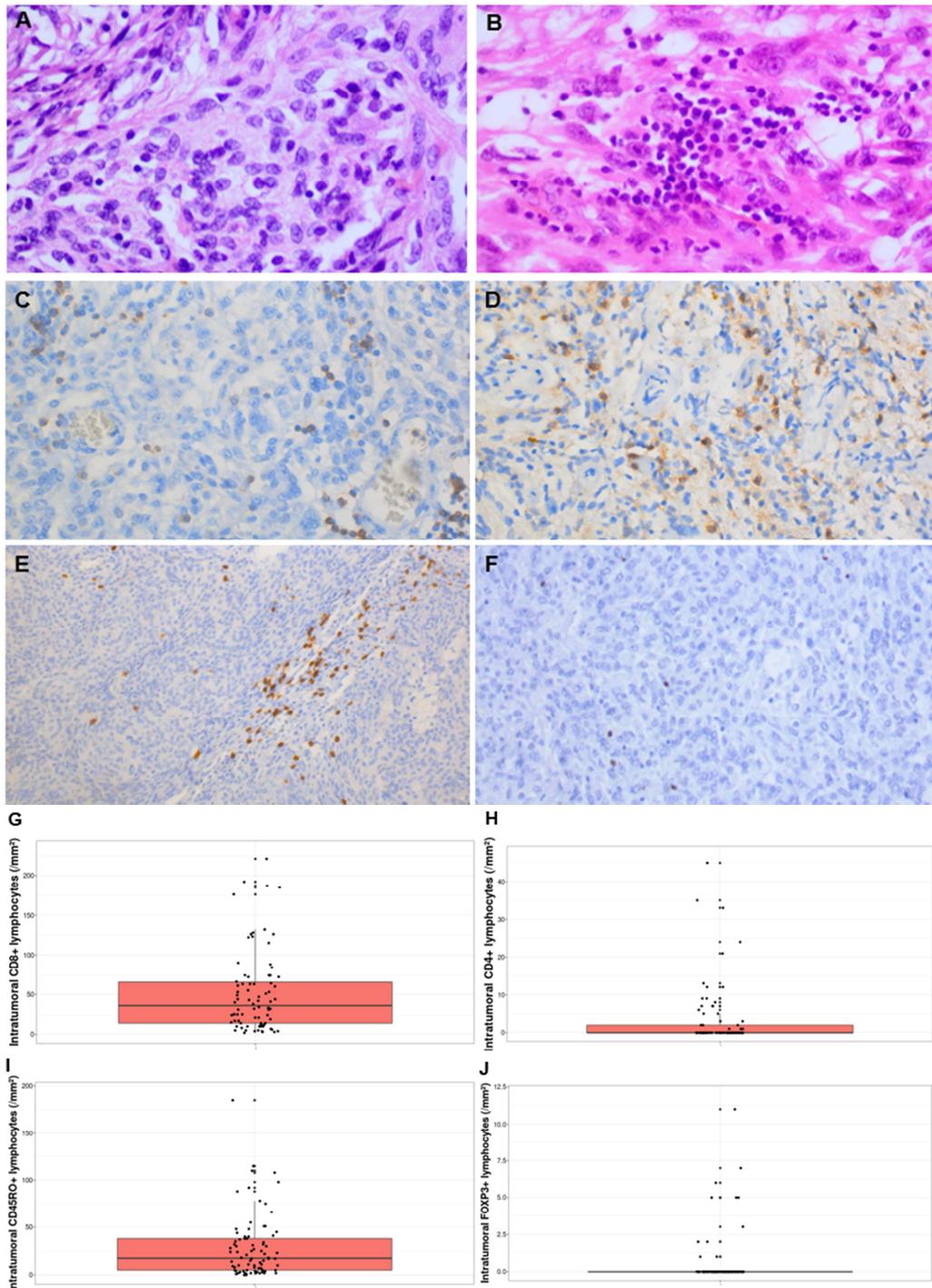


FIGURE 1. Quantification of TILs in atypical meningiomas. (A) Atypical meningioma showing a mild focal intra-tumoral lymphocytic infiltration (HES, x 400). (B) Extensive intra-tumoral lymphocytic infiltration, in more than 10% of tumor surface (HES, x400). (C) CD45RO stained lymphocytes (immunohistochemistry [IHC], x400). (D) CD4 stained lymphocytes (IHC, x400). (E) CD8 stained lymphocytes, with perivascular infiltration (IHC, x200). (F) FOXP3 stained lymphocytes (IHC, x200). Absolute count of CD8+ TILs (G), CD4+ TILS (H), CD45RO+ TILs (I), and FOXP3+ TILS (J).

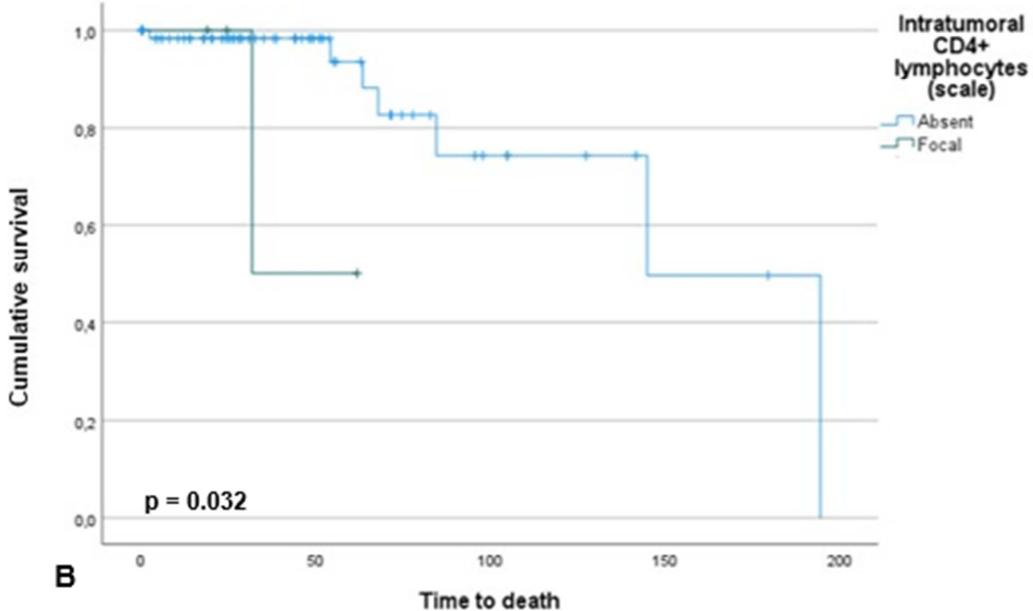
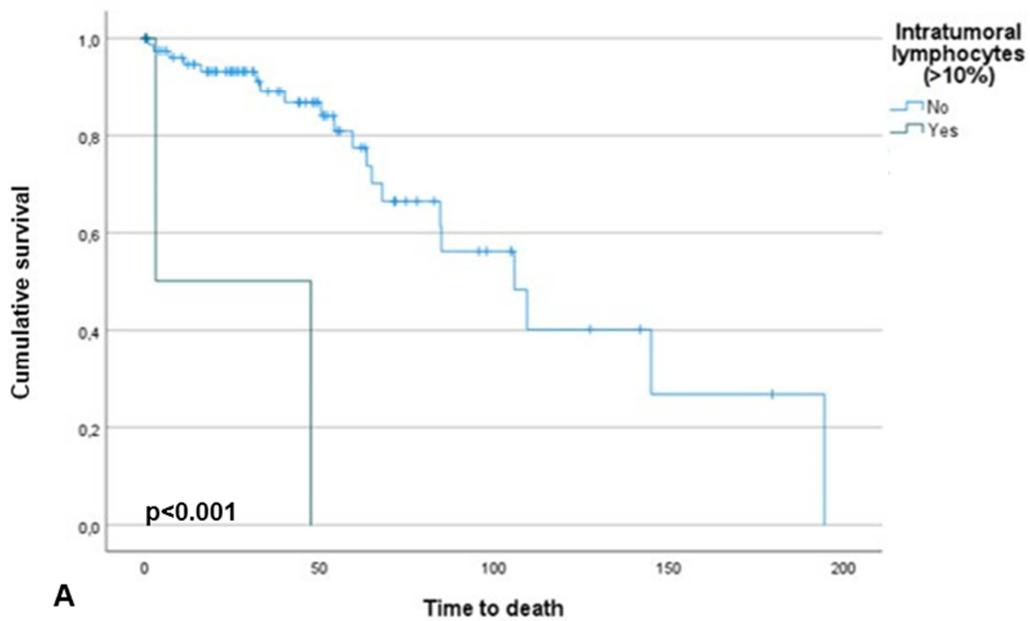


FIGURE 2. Kaplan-Meier curves. (A) Overall survival of patients with and without high infiltration by intratumoral lymphocytes on HES slides (log-rank). (B) Disease-specific survival of patients with absent or focal infiltration by CD4+ lymphocytes (log-rank).

REFERENCES

1. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1–100.
2. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Annals of Oncology.* 2003 Dec 1;14:v128–49.
3. Goyal LK, Suh JH, Mohan DS, Prayson RA, Lee J, Barnett GH. Local control and overall survival in atypical meningioma: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jan 1;46(1):57–61.
4. Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW. Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas. *J Neurosurg.* 2010 Aug;113(2):202–9.
5. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery.* 2009 Jan;64(1):56–60; discussion 60.
6. Marciscano AE, Stemmer-Rachamimov AO, Niemierko A, Larvie M, Curry WT, Barker FG, et al. Benign meningiomas (WHO Grade I) with atypical histological features: correlation of histopathological features with clinical outcomes. *J Neurosurg.* 2016 Jan;124(1):106–14.
7. Holleczek B, Zampella D, Urbschat S, Sahm F, von Deimling A, Oertel J, et al. Incidence, mortality and outcome of meningiomas: A population-based study from Germany. *Cancer Epidemiol.* 2019 Oct;62:101562.
8. Walcott BP, Nahed BV, Brastianos PK, Loeffler JS. Radiation Treatment for WHO Grade II and III Meningiomas. *Front Oncol.* 2013 Sep 2;3:227.
9. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby LS, Modi JM, et al. Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg.* 2018 Jul;129(1):35–47.
10. Wang C, Kaprelian TB, Suh JH, Kubicky CD, Ciporen JN, Chen Y, et al. Overall survival benefit associated with adjuvant radiotherapy in WHO grade II meningioma. *Neuro Oncol.* 2017 Sep 1;19(9):1263–70.
11. Hemmati SM, Ghadjar P, Grün A, Badakhshi H, Zschaeck S, Senger C, et al. Adjuvant radiotherapy improves progression-free survival in intracranial atypical meningioma. *Radiat Oncol.* 2019 Sep 2;14(1):160.
12. Pereira BJA, de Almeida AN, Paiva WS, Teixeira MJ, Marie SKN. Impact of radiotherapy in atypical meningioma recurrence: literature review. *Neurosurg Rev.* 2019 Sep;42(3):631–7.

13. Galon J. Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome. *Science*. 2006 Sep 29;313(5795):1960–4.
14. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011 Mar;144(5):646–74.
15. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jan 16;348(3):203–13.
16. Halama N, Michel S, Kloor M, Zoernig I, Pommerencke T, von Knebel Doeberitz M, et al. The localization and density of immune cells in primary tumors of human metastatic colorectal cancer shows an association with response to chemotherapy. *Cancer Immun*. 2009 Feb 19;9:1.
17. Galon J, Lanzi A. Immunoscore and its introduction in clinical practice. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jun;64(2):152–61.
18. Garzon-Muvdi T, Bailey DD, Pernik MN, Pan E. Basis for Immunotherapy for Treatment of Meningiomas. *Front Neurol*. 2020;11:945.
19. Luzzi S, Giotta Lucifero A, Brambilla I, Magistrali M, Mosconi M, Savasta S, et al. Adoptive immunotherapies in neuro-oncology: classification, recent advances, and translational challenges. *Acta Biomed*. 2020 Jun 30;91(7-S):18–31.
20. Du Z, Abedalthagafi M, Aizer AA, McHenry AR, Sun HH, Bray M-A, et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget* [Internet]. 2015 Mar 10 [cited 2020 Apr 5];6(7). Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/3082>
21. Han SJ, Reis G, Kohanbash G, Shrivastav S, Magill ST, Molinaro AM, et al. Expression and prognostic impact of immune modulatory molecule PD-L1 in meningioma. *J Neurooncol*. 2016 Dec;130(3):543–52.
22. Domingues P, González-Tablas M, Otero Á, Pascual D, Miranda D, Ruiz L, et al. Tumor infiltrating immune cells in gliomas and meningiomas. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016 Mar;53:1–15.
23. Rapp C, Dettling S, Liu F, Ull AT, Warta R, Jungk C, et al. Cytotoxic T Cells and their Activation Status are Independent Prognostic Markers in Meningiomas. *Clin Cancer Res*. 2019 Sep 1;25(17):5260–70.
24. Fang L, Lowther DE, Meizlish ML, Anderson RCE, Bruce JN, Devine L, et al. The immune cell infiltrate populating meningiomas is composed of mature, antigen-experienced T and B cells. *Neuro-Oncology*. 2013 Nov 1;15(11):1479–90.
25. Ding Y, Qiu L, Xu Q, Song L, Yang S, Yang T. Relationships between tumor microenvironment and clinicopathological parameters in meningioma. :7.
26. Yguel C, Clauzon D, Lacomme S, Lomazzi S, Lardenois E, Pouget C, et al. Utilisation du logiciel PELICAN pour la saisie et l'export de comptes rendus standardisés dans les

- tumeurs du système nerveux central: application aux méningiomes. *Annales de Pathologie*. 2019 Dec;39(6):414–24.
27. Huang RY, Wen PY. Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria and Clinical Endpoints. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016 Nov;24(4):705–18.
 28. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*. 2015 Feb;26(2):259–71.
 29. Meta R, Boldt HB, Kristensen BW, Sahm F, Sjursen W, Torp SH. The Prognostic Value of Methylation Signatures and NF2 Mutations in Atypical Meningiomas. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 12;13(6):1262.
 30. Nassiri F, Mamatjan Y, Suppiah S, Badhiwala JH, Mansouri S, Karimi S, et al. DNA methylation profiling to predict recurrence risk in meningioma: development and validation of a nomogram to optimize clinical management. *Neuro Oncol*. 2019 Jul 11;21(7):901–10.
 31. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Scheffy S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):682–94.
 32. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018 Mar;555(7697):469–74.
 33. Sato E, Olson SH, Ahn J, Bundy B, Nishikawa H, Qian F, et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Dec 20;102(51):18538–43.
 34. Li YD, Veliceasa D, Lamano JB, Lamano JB, Kaur G, Biyashev D, et al. Systemic and local immunosuppression in patients with high-grade meningiomas. *Cancer Immunol Immunother*. 2019 Jun;68(6):999–1009.
 35. Rutland JW, Gill CM, Loewenstern J, Arib H, Pain M, Umphlett M, et al. NF2 mutation status and tumor mutational burden correlate with immune cell infiltration in meningiomas. *Cancer Immunol Immunother*. 2021 Jan;70(1):169–76.
 36. Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, Wunderlich JR, Dudley ME, White DE, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood*. 2009 Aug 20;114(8):1537–44.
 37. Gooden MJM, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):93–103.
 38. Liu F, Lang R, Zhao J, Zhang X, Pringle GA, Fan Y, et al. CD8⁺ cytotoxic T cell and FOXP3⁺ regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Nov;130(2):645–55.

39. Ma J, Zheng B, Goswami S, Meng L, Zhang D, Cao C, et al. PD1Hi CD8+ T cells correlate with exhausted signature and poor clinical outcome in hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 29;7(1):331.
40. Mazzaschi G, Madeddu D, Falco A, Bocchialini G, Goldoni M, Sogni F, et al. Low PD-1 Expression in Cytotoxic CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes Confers an Immune-Privileged Tissue Microenvironment in NSCLC with a Prognostic and Predictive Value. *Clin Cancer Res*. 2018 Jan 15;24(2):407–19.
41. Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer*. 2020 Nov;20(11):662–80.
42. Du Z, Abedalthagafi M, Aizer AA, McHenry AR, Sun HH, Bray M-A, et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget*. 2015 Mar 10;6(7):4704–16.
43. Saleh R, Elkord E. FoxP3+ T regulatory cells in cancer: Prognostic biomarkers and therapeutic targets. *Cancer Lett*. 2020 Oct 10;490:174–85.
44. Shang B, Liu Y, Jiang S, Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Oct 14;5:15179.
45. Yeung J, Yaghoobi V, Aung TN, Vesely MD, Zhang T, Gaule P, et al. Spatially Resolved and Quantitative Analysis of the Immunological Landscape in Human Meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2021 Jan 20;80(2):150–9.
46. Takashima Y, Kawaguchi A, Kanayama T, Hayano A, Yamanaka R. Correlation between lower balance of Th2 helper T-cells and expression of PD-L1/PD-1 axis genes enables prognostic prediction in patients with glioblastoma. *Oncotarget*. 2018 Apr 10;9(27):19065–78.
47. Ahmadvand S, Faghih Z, Montazer M, Safaei A, Mokhtari M, Jafari P, et al. Importance of CD45RO+ tumor-infiltrating lymphocytes in post-operative survival of breast cancer patients. *Cell Oncol (Dordr)*. 2019 Jun;42(3):343–56.
48. Huang Z, Xie N, Liu H, Wan Y, Zhu Y, Zhang M, et al. The prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2019 Oct;48(9):788–98.
49. Paulsen E-E, Kilvaer T, Khanekkenari MR, Maurseth RJ, Al-Saad S, Hald SM, et al. CD45RO+ Memory T Lymphocytes — a Candidate Marker for TNM-Immunoscore in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Neoplasia*. 2015 Nov 1;17(11):839–48.
50. Hu G, Wang S. Tumor-infiltrating CD45RO + Memory T Lymphocytes Predict Favorable Clinical Outcome in Solid Tumors. *Scientific Reports*. 2017 Sep 4;7(1):10376.
51. Learn CA, Fecci PE, Schmittling RJ, Xie W, Karikari I, Mitchell DA, et al. Profiling of CD4+, CD8+, and CD4+CD25+CD45RO+FoxP3+ T Cells in Patients with Malignant Glioma Reveals Differential Expression of the Immunologic Transcriptome Compared with T Cells from Healthy Volunteers. *Clin Cancer Res*. 2006 Dec 15;12(24):7306–15.

52. Vasquez JC, Huttner A, Zhang L, Marks A, Chan A, Baehring JM, et al. SOX2 immunity and tissue resident memory in children and young adults with glioma. *J Neurooncol.* 2017 Aug;134(1):41–53.
53. Eoli M, Corbetta C, Anghileri E, Di Ianni N, Milani M, Cuccarini V, et al. Expansion of effector and memory T cells is associated with increased survival in recurrent glioblastomas treated with dendritic cell immunotherapy. *Neurooncol Adv.* 2019 Dec;1(1):vdz022.
54. Blanc C, Hans S, Tran T, Granier C, Saldman A, Anson M, et al. Targeting Resident Memory T Cells for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;9:1722.
55. Busch DH, Fräßle SP, Sommermeyer D, Buchholz VR, Riddell SR. Role of memory T cell subsets for adoptive immunotherapy. *Semin Immunol.* 2016 Feb;28(1):28–34.

PARTIE III. DISCUSSION

I. VALEUR PRONOSTIQUE DES TILS DANS LES MENINGIOMES

En accord avec d'autres études (55,64), nous avons retrouvé dans la totalité de nos échantillons des lymphocytes T cytotoxiques, dans des proportions cependant très variables. Les lymphocytes T régulateurs n'étaient retrouvés que de façon éparse, ce qui est en accord avec Li *et al.* et Rapp *et al.* qui retrouvaient des T reg dans une majorité de leurs cas, mais dans de très faibles proportions (62,65). Nous avons mis en évidence que le nombre de lymphocytes T helper, T mémoires et T régulateurs était corrélé au nombre de lymphocytes T cytotoxiques, les plus présents.

Le lien entre le grade et la quantité de l'infiltrat en TILs est controversé (59,60,65), certains auteurs retrouvant une diminution de l'infiltrat en CD4, CD8 et cellules PD-1+ dans les méningiomes de haut grade, d'autres ne retrouvant cette diminution que dans les méningiomes récurrents (62). Dans les méningiomes de haut grade, il existerait une plus grande proportion de lymphocytes T de sous-type régulateur ou exprimant PD-1, qui est généralement considéré comme un marqueur d'inactivation lymphocytaire (55,62,65). En effet, après fixation à ses ligands PD-L1 et PD-L2, PD-1 entraîne l'inactivation fonctionnelle des lymphocytes T. Ceci est associé dans d'autres cancers à des comportements tumoraux agressifs. Chez les patients présentant des méningiomes de haut grade, on retrouve également plus de cellules MDSCs et PD-L1+ dans le sang périphérique, pouvant être révélatrices d'une plus grande immunosuppression systémique chez ces patients (65,66).

Peu de données existent sur le lien entre TILs et pronostic dans les méningiomes. Nous avons montré un mauvais pronostic de l'infiltrat en T helper concernant la survie spécifique, mais il n'existe pas à notre connaissance d'autres données pronostiques liées à cet infiltrat dans la littérature. Une étude des différents sous-types de T helper pourrait permettre d'obtenir plus d'informations sur la valeur pronostique de cet infiltrat (47,67). Une étude a retrouvé une meilleure survie sans progression en cas d'infiltration par les lymphocytes T cytotoxiques (62), d'autres un moins bon pronostic en cas de forte infiltration par les lymphocytes T dans leur globalité (65). Le rôle pronostique de l'infiltrat par les lymphocytes PD1+ est également controversé, certains auteurs l'ayant associé à une meilleure survie sans progression (62,65). Le rôle pronostique favorable des T mémoires a été montré dans de

nombreuses tumeurs solides, mais il n'existe à notre connaissance pas de données par rapport à leur impact pronostique dans les tumeurs cérébrales (68).

Ces résultats discordants peuvent être liés aux méthodes utilisées, l'analyse sur des tissu microarrays (TMA) ne prenant pas en compte l'hétérogénéité intra-tumorale, contrairement à une analyse sur lame entière comme dans notre étude. De plus, il nous semble important de distinguer les différents compartiments intra-tumoraux, comme précisé par Salgado *et al* (50). Certaines tumeurs montrent en effet un infiltrat particulièrement riche au niveau de la zone péri-tumorale, mais pauvre en intra-tumoral, ce qui correspond à un phénotype de tumeur plutôt « froide ». Il nous paraît ainsi important de réaliser des études utilisant une méthodologie standardisée (50), analysant l'état fonctionnel de l'infiltrat (expression de PD-1, Tim-3...) et son organisation spatiale. En effet, il a été montré que le rôle de l'infiltrat pouvait être différent selon sa localisation intra-ou péri-tumorale, et que la colocalisation des cellules tumorales et immunes pouvait avoir un rôle pronostique et/ou prédictif (40,69,70). Cette analyse fine de l'organisation de l'infiltrat est maintenant possible par des techniques d'immunophénotypage multiplex (immunohistochimie ou immunofluorescence), qui sont cependant des techniques peu accessibles, coûteuses et chronophages. Des analyses par lecture d'image informatique pourraient aussi permettre d'obtenir des résultats plus objectifs. Il serait également important de mener des études multicentriques, plus à même de fournir des résultats significatifs concernant ces tumeurs rares.

Le manque de connaissances fondamentales concernant l'infiltrat inflammatoire intra-tumoral (pouvant mener à l'utilisation de marqueurs inappropriés) ou l'existence d'autres facteurs tels que des cytokines pourrait également expliquer ces résultats discordants (47).

La présence de mutations est liée au phénotype de l'infiltrat inflammatoire, les méningiomes NF2 mutés présentant ainsi une plus grande densité de TILs (71). Ces données sont en accord avec nos résultats, retrouvant un plus grand nombre de TILs dans les méningiomes avec délétion NF2. Les méningiomes présentant un caryotype complexe, associés à un plus mauvais pronostic, comportent plus de lymphocytes T cytotoxiques (72). Une étude a aussi retrouvé une association entre un infiltrat lymphocytaire distribué de manière diffuse et une charge mutationnelle élevée (71).

Notre étude est à notre connaissance la première à étudier le lien entre le profil de méthylation et l'infiltrat lymphocytaire, mais nous n'avons pas pu mettre en évidence d'association significative, peut-être à cause du faible nombre de cas analysés.

II. IMMUNOSUPPRESSION DANS LES MENINGIOMES

D'autres facteurs pourraient expliquer l'immunosuppression dans les méningiomes. Il a effectivement été montré que plusieurs protéines impliquées dans les points de contrôle immunitaires étaient exprimées dans les méningiomes, notamment PD-L1, PD-L2, NY-ESO-1, B7-H3, and CTLA-4 (59,60,73–75). Cette expression est parfois associée à certaines mutations, PD-L2 ou B7-H3 étant par exemple plus souvent retrouvés dans les tumeurs présentant des mutations de la voie PI3K/AKT/mTOR (73,76). La présence de ces mutations pourrait ainsi aider à la stratification des patients en vue d'une immunothérapie.

L'expression de PDL-1 est associée à un plus haut grade (60,65,77). Elle est alors prédominante dans les cellules tumorales, mais n'est présente que dans une faible proportion d'entre elles, généralement inférieure à 1% (78). Cette expression est associée dans d'autres types tumoraux à la récurrence, la progression et une moindre survie. Certains auteurs ont mis en évidence son mauvais impact pronostique dans les méningiomes, mais cela reste controversé (35,66).

III. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Les stratégies utilisant l'immunothérapie peuvent se baser sur les anticorps monoclonaux, les interleukines, les inhibiteurs de checkpoint, les vaccins (notamment via des cellules dendritiques) ou les CAR-T cells.

Les essais d'immunothérapie dans les glioblastomes, qui sont des tumeurs « froides » peu infiltrées par les lymphocytes T et présentant une faible charge mutationnelle, n'ont eu que des résultats décevants (79).

Cependant, les méningiomes sont situés à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique, sont des tumeurs « chaudes » et seraient donc susceptibles de répondre à cette thérapie systémique, d'autant plus que les méningiomes de haut grade présentent une plus haute charge mutationnelle que les méningiomes de grade I (19,80). La présence de lymphocytes T cytotoxiques, de lymphocytes T mémoires et la faible infiltration par les lymphocytes T régulateurs sont par ailleurs, dans d'autres types de tumeurs, des facteurs prédictifs de bonne réponse à l'immunothérapie (81–85).

Compte tenu de l'expression de protéines de checkpoint immunitaire, et de la présence de lymphocytes T PD-1+, l'utilisation d'immunothérapies ciblant PD-1, PDL-1, PDL-2, B7-H3, NY-ESO-1 ou CTLA-4 pourrait représenter une perspective intéressante, notamment dans les tumeurs récurrentes ou les méningiomes de haut grade (Figure 4). Il est cependant à noter que l'expression de PD-L1 reste faible dans ces tumeurs, ce qui pourrait limiter l'impact de l'immunothérapie. Cependant, d'autres thérapies inhibitrices de checkpoint, ciblant par exemple Tim-3 ou LAG3, des molécules de co-stimulation inhibitrices des lymphocytes T, font l'objet de recherches (86).

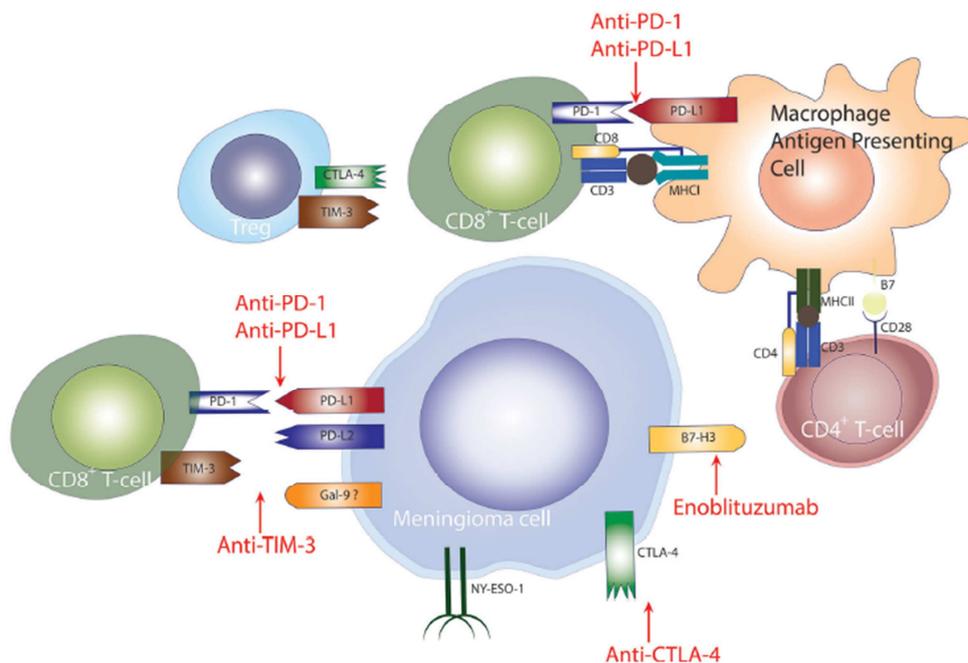


Figure 4. Inhibiteurs de checkpoint dans les méningiomes. Source : Garzon-Muvdi T, Bailey DD, Pernik MN, Pan E. Basis for Immunotherapy for Treatment of Meningiomas. *Front Neurol.* 2020;11:945.

L'utilisation combinée de biomarqueurs prédictifs (caractérisation moléculaire, TILs, expression de protéines inhibitrices de checkpoint) pourrait permettre de prédire au mieux la réponse à l'immunothérapie.

La diminution de l'infiltrat lymphocytaire dans les méningiomes récurrents démontrée par Rapp *et al.* serait en faveur d'une utilisation précoce d'une immunothérapie au cours de la prise en charge. Cependant, nous avons montré que cet infiltrat pouvait être plus élevé lors de la récurrence. De plus, les méningiomes sont souvent de plus haut grade lors de la récurrence, ce qui pourrait être associé à une plus haute charge mutationnelle et donc à une potentielle efficacité accrue du traitement par immunothérapie.

L'utilisation d'un anti-PD-1 associé à des cellules NK hautement actives (HaNK) a été associée à une survie augmentée dans un modèle animal (87). Des case reports ont rapporté l'évolution favorable de méningiomes chez des patients traités par thérapie anti-checkpoint pour d'autres cancers, notamment dans un méningiome présentant une déficience du système MMR (DNA mismatch repair) (88,89). Cependant, un cas rapportant l'apparition d'un méningiome atypique chez un patient traité par nivolumab (anti-PD1) pour un carcinome rénal a été rapporté (90).

Plusieurs essais thérapeutiques évaluant l'immunothérapie dans les méningiomes de haut grade sont en cours (Tableau 2). Certains essais utilisent une combinaison de radiothérapie et d'immunothérapie. Il a en effet été montré que la radiothérapie avait un impact ambivalent sur le microenvironnement tumoral, en augmentant la population de lymphocytes T régulateurs et de macrophages immunosuppresseurs, mais en favorisant aussi la présentation antigénique et le recrutement de lymphocytes T circulants, notamment des T mémoires (49). De plus, en détruisant les cellules tumorales, la radiothérapie pourrait augmenter la charge en néoantigènes. Les tumeurs post-radiothérapie exprimeraient aussi plus fortement PD-L1 (57). Une combinaison avec l'immunothérapie pourrait ainsi s'avérer intéressante, si elle pouvait inhiber l'effet immunosuppresseur de la radiothérapie. Une combinaison avec une chimiothérapie pourrait également être envisagée (91).

Une de ces études, un essai de phase II utilisant le nivolumab chez 35 patients présentant des méningiomes de haut grade récurrents, a conclu à une survie sans progression à 6 mois à 42,4 %, avec une survie globale à 30,9 mois (92), et serait donc à considérer comme une thérapie efficace selon l'INCa (93).

Les CAR T-cells sont des lymphocytes T modifiés afin de cibler spécifiquement un antigène exprimé par la prolifération tumorale, et sont actuellement utilisées dans certains types de lymphomes. Une étude a utilisé des CAR T-cells dirigées contre B7H3 dans un méningiome anaplasique récurrent, via un dispositif local intracrânien, avec pour résultat un ralentissement de la progression tumorale en regard du dispositif en comparaison aux autres tumeurs à distance (94). Des essais de phase I et II utilisant l'immunothérapie adoptive dans les méningiomes de grade II sont en cours (95).

Study title	Drug(s)	Phase	Estimated enrollment	Study sites	Primary completion date	Trial registration number
An open-label phase II study of nivolumab in adult participants with recurrent high-grade meningioma	Nivolumab +/- ipilimumab	II	50	Dana-Farber Cancer Institute	February 2020	NCT02648997
A trial of pembrolizumab for refractory atypical and anaplastic meningioma	Pembrolizumab	II	25	Rabin Medical Center	February 2020	NCT03016091
Neoadjuvant avelumab and hypofractionated proton radiation therapy followed by surgery for recurrent radiation-refractory meningioma	Avelumab	Ib	12	Washington University School of Medicine	July 2020	NCT03267836
Phase II trial of pembrolizumab in recurrent or residual high grade meningioma	Pembrolizumab	II	26	Massachusetts General Hospital	March 2021	NCT03279692
Immune checkpoint inhibitor nivolumab in people with select rare CNS cancers	Nivolumab	II	180	National Cancer Institute	December 2020	NCT03173950
A Phase I/II Study of Nivolumab Plus or Minus Ipilimumab in Combination With Multi-Fraction Stereotactic Radiosurgery for Recurrent High-Grade Radiation-Relapsed Meningioma	Nivolumab +/- Ipilimumab	II	15	Duke University - Duke Cancer Institute LAO	December 2021	NCT03604978

Tableau 2. Essais en cours utilisant l'immunothérapie anti-checkpoint dans les méningiomes. Source : Garzon-Muvdi et al. (38) et Al-Rashed et al. (96)

IV. CONCLUSION

Par notre analyse sur lame entière, permettant une analyse extensive de l'organisation de l'infiltrat inflammatoire, nous avons démontré qu'une importante infiltration des méningiomes atypiques par les TILS, évaluée sur lame HES, était corrélée à un mauvais pronostic et à un statut NF2 muté. L'évaluation de ce critère en routine diagnostique pourrait être un élément intéressant sur le plan pronostique, facile à évaluer et reproductible, n'engendrant pas de surcoût. Nous avons également objectivé qu'un nombre élevé de lymphocytes T helper était corrélé à une mauvaise survie spécifique. L'infiltrat inflammatoire plus marqué dans les tumeurs récurrentes que dans les tumeurs primitives pourrait être un argument plaidant pour l'utilisation de l'immunothérapie lors des récurrences. Notre étude a aussi révélé une importante infiltration par les lymphocytes T mémoires, qui n'ont été que peu étudiés dans les tumeurs cérébrales, mais qui pourraient jouer un rôle pronostique et prédictif important.

D'autres études basées sur une méthodologie standardisée et analysant notamment les lymphocytes T mémoires, les sous-types de lymphocytes T helper, l'état fonctionnel de l'infiltrat, et leur association avec les données moléculaires, seraient donc intéressantes afin de pouvoir proposer un traitement le plus personnalisé et adapté possible pour ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010 Sep;99(3):307–14.
2. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1–100.
3. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc.* 1998 Oct;73(10):936–42.
4. Walcott BP, Nahed BV, Brastianos PK, Loeffler JS. Radiation Treatment for WHO Grade II and III Meningiomas. *Front Oncol.* 2013 Sep 2;3:227.
5. Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW. Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas. *J Neurosurg.* 2010 Aug;113(2):202–9.
6. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Annals of Oncology.* 2003 Dec 1;14:v128–49.
7. Gabeau-Lacet D, Aghi M, Betensky RA, Barker FG, Loeffler JS, Louis DN. Bone Involvement Predicts Poor Outcome in Atypical Meningioma. *J Neurosurg.* 2009 Sep;111(3):464–71.
8. Liu N, Song S-Y, Jiang J-B, Wang T-J, Yan C-X. The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in meningioma: A systematic review with meta-analysis. *Medicine.* 2020 Feb;99(9):e18644.
9. Olar A, Wani KM, Sulman EP, Mansouri A, Zadeh G, Wilson CD, et al. Mitotic index is an independent predictor of recurrence-free survival in meningioma. *Brain Pathol.* 2015 May;25(3):266–75.
10. Ling C, Pouget C, Rech F, Pflaum R, Treffel M, Bielle F, et al. Endothelial Cell Hypertrophy and Microvascular Proliferation in Meningiomas Are Correlated with Higher Histological Grade and Shorter Progression-Free Survival. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 2016 Dec 1;75(12):1160–70.
11. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg.* 2006 Aug;105(2):163–73.
12. Peyre M, Kalamarides M. Molecular genetics of meningiomas: Building the roadmap towards personalized therapy. *Neurochirurgie.* 2018 Mar;64(1):22–8.
13. Youngblood MW, Günel M. Molecular genetics of meningiomas. *Handb Clin Neurol.* 2020;169:101–19.

14. Liu F, Qian J, Ma C. MPscore: A Novel Predictive and Prognostic Scoring for Progressive Meningioma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Mar 5 [cited 2021 May 29];13(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7961759/>
15. Birzu C, Peyre M, Sahm F. Molecular alterations in meningioma: prognostic and therapeutic perspectives. *Current Opinion in Oncology*. 2020 Nov;32(6):613–22.
16. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science*. 2013 Mar 1;339(6123):1077–80.
17. Joachim T, Ram Z, Rappaport ZH, Simon M, Schramm J, Wiestler OD, et al. Comparative analysis of the NF2, TP53, PTEN, KRAS, NRAS and HRAS genes in sporadic and radiation-induced human meningiomas. *Int J Cancer*. 2001 Oct 15;94(2):218–21.
18. Cordova C, Kurz SC. Advances in Molecular Classification and Therapeutic Opportunities in Meningiomas. *Curr Oncol Rep*. 2020 Jul 3;22(8):84.
19. Harmancı AS, Youngblood MW, Clark VE, Coşkun S, Henegariu O, Duran D, et al. Integrated genomic analyses of de novo pathways underlying atypical meningiomas. *Nat Commun*. 2017 Apr;8(1):14433.
20. Domingues PH, Sousa P, Otero Á, Gonçalves JM, Ruiz L, de Oliveira C, et al. Proposal for a new risk stratification classification for meningioma based on patient age, WHO tumor grade, size, localization, and karyotype. *Neuro Oncol*. 2014 May;16(5):735–47.
21. Vasudevan HN, Braunstein SE, Phillips JJ, Pekmezci M, Tomlin BA, Wu A, et al. Comprehensive Molecular Profiling Identifies FOXM1 as a Key Transcription Factor for Meningioma Proliferation. *Cell Rep*. 2018 Mar 27;22(13):3672–83.
22. Patel AJ, Wan Y-W, Al-Ouran R, Revelli J-P, Cardenas MF, Oneissi M, et al. Molecular profiling predicts meningioma recurrence and reveals loss of DREAM complex repression in aggressive tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Oct 22;116(43):21715–26.
23. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):682–94.
24. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP. Incidental findings on brain MRI in the general population. 2007;
25. Huang RY, Bi WL, Weller M, Kaley T, Blakeley J, Dunn I, et al. Proposed response assessment and endpoints for meningioma clinical trials: report from the Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Neuro-Oncology*. 2019 Jan 1;21(1):26–36.
26. Hasseleid BF, Meling TR, Rønning P, Scheie D, Helseth E. Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal: clinical article. *J Neurosurg*. 2012 Dec;117(6):999–1006.

27. Palma L, Celli P, Franco C, Cervoni L, Cantore G. Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases. *J Neurosurg.* 1997 May;86(5):793–800.
28. Hammouche S, Clark S, Wong AHL, Eldridge P, Farah JO. Long-term survival analysis of atypical meningiomas: survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment. *Acta Neurochir (Wien).* 2014 Aug;156(8):1475–81.
29. Paldor I, Awad M, Sufaro YZ, Kaye AH, Shoshan Y. Review of controversies in management of non-benign meningioma. *J Clin Neurosci.* 2016 Sep;31:37–46.
30. Sun SQ, Hawasli AH, Huang J, Chicoine MR, Kim AH. An evidence-based treatment algorithm for the management of WHO Grade II and III meningiomas. *Neurosurg Focus.* 2015 Mar;38(3):E3.
31. Delgado-López PD, Corrales-García EM. Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review. *Clin Transl Oncol.* 2021 Feb;23(2):205–21.
32. Yoon. Atypical meningioma: Randomized trials are required to resolve contradictory retrospective results regarding the role of adjuvant radiotherapy [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 14]. Available from: <https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2015;volume=11;issue=1;spage=59;epage=66;aulast=Yoon>
33. Choi Y, Lim DH, Yu JI, Jo K, Nam D-H, Seol HJ, et al. Prognostic Value of Ki-67 Labeling Index and Postoperative Radiotherapy in WHO Grade II Meningioma. *Am J Clin Oncol.* 2018 Jan;41(1):18–23.
34. Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2017 Jul 20;35(21):2439–49.
35. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 2011 Mar;144(5):646–74.
36. Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer. *Respirology.* 2016 Jul;21(5):821–33.
37. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev.* 2017 Mar;54:58–67.
38. Garzon-Muvdi T, Bailey DD, Pernik MN, Pan E. Basis for Immunotherapy for Treatment of Meningiomas. *Front Neurol.* 2020;11:945.
39. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017 Jan;541(7637):321–30.
40. Galon J. Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome. *Science.* 2006 Sep 29;313(5795):1960–4.

41. Gooden MJM, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):93–103.
42. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *The Lancet Oncology*. 2016 Dec;17(12):e542–51.
43. Halama N, Michel S, Kloor M, Zoernig I, Pommerencke T, von Knebel Doeberitz M, et al. The localization and density of immune cells in primary tumors of human metastatic colorectal cancer shows an association with response to chemotherapy. *Cancer Immun*. 2009 Feb 19;9:1.
44. Kuwahara T, Hazama S, Suzuki N, Yoshida S, Tomochika S, Nakagami Y, et al. Intratumoural-infiltrating CD4 + and FOXP3 + T cells as strong positive predictive markers for the prognosis of resectable colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2019 Oct 15;121(8):659–65.
45. Ino Y, Yamazaki-Itoh R, Shimada K, Iwasaki M, Kosuge T, Kanai Y, et al. Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2013 Mar 5;108(4):914–23.
46. Ahn SG, Jeong J, Hong S, Jung WH. Current Issues and Clinical Evidence in Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer. *J Pathol Transl Med*. 2015 Sep;49(5):355–63.
47. Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer*. 2020 Nov;20(11):662–80.
48. Shang B, Liu Y, Jiang S, Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Oct 14;5:15179.
49. Hu G, Wang S. Tumor-infiltrating CD45RO+ Memory T Lymphocytes Predict Favorable Clinical Outcome in Solid Tumors. *Sci Rep*. 2017 04;7(1):10376.
50. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*. 2015 Feb;26(2):259–71.
51. Gupta S, Bi WL, Dunn IF. Medical management of meningioma in the era of precision medicine. *Neurosurgical Focus*. 2018 Apr;44(4):E3.
52. Grund S, Schittenhelm J, Roser F, Tatagiba M, Mawrin C, Kim YJ, et al. The microglial/macrophagic response at the tumour-brain border of invasive meningiomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2009 Feb;35(1):82–8.
53. Pinton L. Immunosuppressive activity of tumor-infiltrating myeloid cells in patients with meningioma. :32.
54. Ding Y, Qiu L, Xu Q, Song L, Yang S, Yang T. Relationships between tumor microenvironment and clinicopathological parameters in meningioma. :7.

55. Fang L, Lowther DE, Meizlish ML, Anderson RCE, Bruce JN, Devine L, et al. The immune cell infiltrate populating meningiomas is composed of mature, antigen-experienced T and B cells. *Neuro-Oncology*. 2013 Nov 1;15(11):1479–90.
56. Chen X, Tian F, Lun P, Feng Y. Profiles of immune infiltration and its relevance to survival outcome in meningiomas. *Bioscience Reports*. 2020;9.
57. Kuranari Y, Tamura R, Tsuda N, Kosugi K, Morimoto Y, Yoshida K, et al. Prognostic Significance of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Meningiomas. *Front Oncol*. 2020;10:592470.
58. Lohr J, Ratliff T, Huppertz A, Ge Y, Dictus C, Ahmadi R, et al. Effector T-cell infiltration positively impacts survival of glioblastoma patients and is impaired by tumor-derived TGF- β . *Clin Cancer Res*. 2011 Jul 1;17(13):4296–308.
59. Du Z, Abedalthagafi M, Aizer AA, McHenry AR, Sun HH, Bray M-A, et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget*. 2015 Mar 10;6(7):4704–16.
60. Han SJ, Reis G, Kohanbash G, Shrivastav S, Magill ST, Molinaro AM, et al. Expression and prognostic impact of immune modulatory molecule PD-L1 in meningioma. *J Neurooncol*. 2016 Dec;130(3):543–52.
61. Domingues P, González-Tablas M, Otero Á, Pascual D, Miranda D, Ruiz L, et al. Tumor infiltrating immune cells in gliomas and meningiomas. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016 Mar;53:1–15.
62. Rapp C, Dettling S, Liu F, Ull AT, Warta R, Jungk C, et al. Cytotoxic T Cells and their Activation Status are Independent Prognostic Markers in Meningiomas. *Clin Cancer Res*. 2019 Sep 1;25(17):5260–70.
63. Berghoff AS, Kresl P, Rajky O, Widhalm G, Ricken G, Hainfellner JA, et al. Analysis of the inflammatory tumor microenvironment in meningeal neoplasms. *Clin Neuropathol*. 2020 Dec;39(6):256–62.
64. Domingues P, González-Tablas M, Otero Á, Pascual D, Miranda D, Ruiz L, et al. Tumor infiltrating immune cells in gliomas and meningiomas. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016 Mar;53:1–15.
65. Li YD, Veliceasa D, Lamano JB, Lamano JB, Kaur G, Biyashev D, et al. Systemic and local immunosuppression in patients with high-grade meningiomas. *Cancer Immunol Immunother*. 2019 Jun;68(6):999–1009.
66. Kempuraj D, Devi RS, Madhappan B, Conti P, Nazer MY, Christodoulou S, et al. T lymphocyte subsets and immunoglobulins in intracranial tumor patients before and after treatment, and based on histological type of tumors. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2004 Apr;17(1):57–64.
67. Takashima Y, Kawaguchi A, Kanayama T, Hayano A, Yamanaka R. Correlation between lower balance of Th2 helper T-cells and expression of PD-L1/PD-1 axis genes enables prognostic prediction in patients with glioblastoma. *Oncotarget*. 2018 Apr 10;9(27):19065–78.

68. Hu G, Wang S. Tumor-infiltrating CD45RO + Memory T Lymphocytes Predict Favorable Clinical Outcome in Solid Tumors. *Scientific Reports*. 2017 Sep 4;7(1):10376.
69. Posselt R, Erlenbach-Wünsch K, Haas M, Jeßberger J, Büttner-Herold M, Haderlein M, et al. Spatial distribution of FoxP3+ and CD8+ tumour infiltrating T cells reflects their functional activity. *Oncotarget*. 2016 Sep 13;7(37):60383–94.
70. Giraldo NA, Nguyen P, Engle EL, Kaunitz GJ, Cottrell TR, Berry S, et al. Multidimensional, quantitative assessment of PD-1/PD-L1 expression in patients with Merkel cell carcinoma and association with response to pembrolizumab. *J Immunother Cancer*. 2018 Oct 1;6(1):99.
71. Rutland JW, Gill CM, Loewenstern J, Arib H, Pain M, Umphlett M, et al. NF2 mutation status and tumor mutational burden correlate with immune cell infiltration in meningiomas. *Cancer Immunol Immunother*. 2021 Jan;70(1):169–76.
72. Domingues PH, Teodósio C, Otero Á, Sousa P, Ortiz J, Macias M del CG, et al. Association between Inflammatory Infiltrates and Isolated Monosomy 22/del(22q) in Meningiomas. *PLoS One* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2021 Feb 15];8(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3788099/>
73. Proctor DT, Huang J, Lama S, Albakr A, Van Marle G, Sutherland GR. Tumor-associated macrophage infiltration in meningioma. *Neurooncol Adv*. 2019 Dec;1(1):vdz018.
74. Yeung J, Yaghoobi V, Aung TN, Vesely MD, Zhang T, Gaule P, et al. Spatially Resolved and Quantitative Analysis of the Immunological Landscape in Human Meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2021 Jan 20;80(2):150–9.
75. Baia GS, Caballero OL, Ho JSY, Zhao Q, Cohen T, Binder ZA, et al. NY-ESO-1 expression in meningioma suggests a rationale for new immunotherapeutic approaches. *Cancer Immunol Res*. 2013 Nov;1(5):296–302.
76. Hao S, Huang G, Feng J, Li D, Wang K, Wang L, et al. Non-NF2 mutations have a key effect on inhibitory immune checkpoints and tumor pathogenesis in skull base meningiomas. *J Neurooncol*. 2019 Aug;144(1):11–20.
77. Du Z, Abedalthagafi M, Aizer AA, McHenry AR, Sun HH, Bray M-A, et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget*. 2015 Mar 10;6(7):4704–16.
78. Karimi S, Mansouri S, Mamatjan Y, Liu J, Nassiri F, Suppiah S, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in meningioma; prognostic significance and its association with hypoxia and NFKB2 expression. *Sci Rep*. 2020 Aug 24;10(1):14115.
79. Buerki RA, Chheda ZS, Okada H. Immunotherapy of primary brain tumors: facts and hopes. *Clin Cancer Res*. 2018 Nov 1;24(21):5198–205.
80. Bi WL, Wu WW, Santagata S, Reardon DA, Dunn IF. Checkpoint inhibition in meningiomas. *Immunotherapy*. 2016 Jun;8(6):721–31.

81. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(2):97–111.
82. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014 Nov;515(7528):568–71.
83. Blanc C, Hans S, Tran T, Granier C, Saldman A, Anson M, et al. Targeting Resident Memory T Cells for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2018;9:1722.
84. Busch DH, Fräßle SP, Sommermeyer D, Buchholz VR, Riddell SR. Role of memory T cell subsets for adoptive immunotherapy. *Semin Immunol*. 2016 Feb;28(1):28–34.
85. Eoli M, Corbetta C, Anghileri E, Di Ianni N, Milani M, Cuccarini V, et al. Expansion of effector and memory T cells is associated with increased survival in recurrent glioblastomas treated with dendritic cell immunotherapy. *Neurooncol Adv*. 2019 Dec;1(1):vdz022.
86. Granier C, Guillebon ED, Blanc C, Roussel H, Badoual C, Colin E, et al. Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. *ESMO Open*. 2017 Jul 1;2(2):e000213.
87. Giles AJ, Hao S, Padget M, Song H, Zhang W, Lynes J, et al. Efficient ADCC killing of meningioma by avelumab and a high-affinity natural killer cell line, haNK. *JCI Insight*. 2019 Oct 17;4(20):e130688.
88. Gelerstein E, Berger A, Jonas-Kimchi T, Strauss I, Kanner AA, Blumenthal DT, et al. Regression of intracranial meningioma following treatment with nivolumab: Case report and review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017 Mar 1;37:51–3.
89. Dunn IF, Du Z, Touat M, Sisti MB, Wen PY, Umeton R, et al. Mismatch Repair Deficiency in High-Grade Meningioma: A Rare but Recurrent Event Associated With Dramatic Immune Activation and Clinical Response to PD-1 Blockade. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 2018 Nov 27;2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383717/>
90. Abele N, Luchtman M, Donitza A, Janitzky A, Sandalcioglu IE, Skalej M, et al. Rapid development of an atypical meningioma during Nivolumab therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020 Aug;195:105938.
91. Herrera FG, Bourhis J, Coukos G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):65–85.
92. Bi WL, Nayak L, Meredith DM, Driver J, Du Z, Hoffman S, et al. Activity of PD-1 blockade with Nivolumab among patients with recurrent atypical/anaplastic meningioma: Phase II trial results. *Neuro Oncol*. 2021 May 20;noab118.
93. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, McDermott M, Panageas K, Raizer J, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol*. 2014 Jun;16(6):829–40.

94. Tang X, Liu F, Liu Z, Cao Y, Zhang Z, Wang Y, et al. Bioactivity and safety of B7-H3-targeted chimeric antigen receptor T cells against anaplastic meningioma. *Clin Transl Immunology* [Internet]. 2020 Jun 12 ;9(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7292833/>
95. Luzzi S, Giotta Lucifero A, Brambilla I, Magistrali M, Mosconi M, Savasta S, et al. Adoptive immunotherapies in neuro-oncology: classification, recent advances, and translational challenges. *Acta Biomed*. 2020 Jun 30;91(7-S):18–31.
96. Al-Rashed M, Foshay K, Abedalthagafi M. Recent Advances in Meningioma Immunogenetics. *Front Oncol*. 2019;9:1472.

VU

NANCY, le **09 juillet 2021**

Le Président de Thèse

Professeur Luc TAILLANDIER

NANCY, le **12 juillet 2021**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11816C**

NANCY, le **16 juillet 2021**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUMÉ DE LA THESE

Introduction :

Les méningiomes de haut grade sont des tumeurs qui présentent un taux de récurrence élevé, et qui sont parfois résistantes aux traitements habituels. Alors que l'étude du microenvironnement inflammatoire et l'utilisation de l'immunothérapie sont en plein essor dans les tumeurs solides, l'infiltrat immunitaire n'a fait l'objet que de rares études dans les méningiomes atypiques. Notre étude avait donc pour objectif d'étudier l'infiltration par les lymphocytes T cytotoxiques, T helper, T régulateurs et T mémoires dans ces tumeurs, leur corrélation avec les données histologiques et moléculaires, et d'étudier leur impact pronostique sur la survie globale et sans progression.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant porté sur 82 cas de méningiomes de grade II, et 12 méningiomes récurrents appariés. Nous avons étudié sur lame entière l'infiltrat immunitaire, par coloration HES puis en immunohistochimie grâce aux anticorps anti-CD8, CD4, FOXP3 et CD45RO. Nous avons également analysé pour 33 cas la présence d'altérations cytogénétiques, le nombre de copies des gènes NF2, CDKN2A et PTEN, et le profil de méthylation. Une étude de reproductibilité inter-observateur a été conduite sur un échantillon aléatoire de 20 cas.

Résultats :

Il existait un abondant infiltrat de lymphocytes T CD8+ et CD45RO+ (compte médian/mm² : 36 and 17,5, respectivement). Une faible infiltration par les lymphocytes T régulateurs (de 1 à 11 cellules par mm²) était détectée dans 13,4 % des cas. Le compte semi-quantitatif de TILs sur lame HES était corrélé à la survie globale (p<0.001). Le nombre de TILs était associé à une perte de NF2 (p=0.037). Un nombre élevé de lymphocytes T helper (CD4+) était associé à une moins bonne survie spécifique (p=0.032). L'infiltrat lymphocytaire CD8, CD4 et FOXP3 était plus important dans les tumeurs récurrentes que dans les tumeurs primitives (p=0.023, p=0.03 and p=0.018, respectivement).

Discussion :

Cette étude a identifié l'infiltration par les TILs sur lame HES comme un marqueur d'une moins bonne survie globale, et l'infiltration par les lymphocytes T helper comme un marqueur de moins bon pronostic concernant la survie spécifique. L'importante infiltration par les lymphocytes T cytotoxiques et mémoires est en faveur de l'utilisation de l'immunothérapie dans ces tumeurs, notamment dans les tumeurs récurrentes. D'autres études seraient nécessaires afin d'évaluer le rôle pronostique et prédictif de ces TILs dans les tumeurs cérébrales, notamment des T mémoires.

TITRE EN ANGLAIS : Study of the inflammatory microenvironment in atypical meningioma.

THESE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE en Anatomie et Cytologie Pathologiques – Année 2021

MOTS CLES : méningiome atypique, microenvironnement inflammatoire, lymphocytes intra-tumoraux (TILs), lymphocyte T mémoire, immunothérapie

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex