

# UNIVERSITE DE NANTES

---

## FACULTE DE MEDECINE

---

Année : 2019

N° 2019-231 et 232

### THESE

pour le

### DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

**Alexandre LUGAT né le 10 juin 1991 à Mont-de-Marsan (40)**

DES d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques

ET

**Édouard SAMARUT né le 15 septembre 1989 à Agen (47)**

DES de Neurochirurgie

---

Présentée et soutenue publiquement le 4 novembre 2019

---

### **Méningiomes et hormonothérapie :**

Cohorte monocentrique, rétrospective, épidémiologique de 388 patients traités par chirurgie ou radiothérapie pour un méningiome intracrânien à Nantes

---

Président : Monsieur le Professeur Kévin BUFFENOIR-BILLET

Directeurs de thèse :

- Madame le Docteur Delphine DRUI
- Monsieur le Docteur Vincent ROUALDES

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

Professeur Kévin BUFFENOIR-BILLET

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

Docteur Delphine DRUI

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

Docteur Vincent ROUALDES

Vu, le Doyen de la Faculté,  
(tampon et signature)

Professeur Pascale JOLLIET

# **Composition du Jury**

## **Président de Jury**

**Monsieur le Professeur Kévin Buffenoir-Billet**

Neurochirurgie

## **Juges**

**Madame le Docteur Delphine Druï**

Endocrinologie

**Monsieur le Docteur Vincent Roualdès**

Neurochirurgie

**Monsieur le Professeur Hugues Loiseau**

Neurochirurgie

**Monsieur le Professeur Bertrand Cariou**

Endocrinologie

**Monsieur le Professeur Samy Hadjadj**

Endocrinologie

## Remerciements

A notre président de Jury et Juge,

**Monsieur le Professeur Kévin Buffenoir-Billet**  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,  
Chef de Service de Neurotraumatologie et Neurochirurgie,  
CHU de Nantes

*« L'enseignement est ainsi : celui qui le reçoit le recueille comme un don inestimable mais jamais comme une contrainte difficile. » A. Einstein*

*« L'autorité est une relation réciproque qui engage l'assentiment d'autrui. L'autorité vient d'un jugement libre, direct et toujours à refaire [...] en vue d'assurer l'avenir ensemble. » J. Bédard*

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, acceptez pour cela mes plus sincères remerciements. Recevez également toute ma reconnaissance et ma gratitude pour l'enseignement que vous m'avez dispensé et la confiance que vous m'accordez au quotidien. Vous savoir à mes côtés pour mes orientations professionnelles est un véritable atout. Enfin, je ne saurais vous considérer autrement que comme l'un de mes Maîtres.

A nos Juges,

**Monsieur le Professeur Hugues Loiseau**  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Service de Neurochirurgie B,  
CHU de Bordeaux

*« L'homme qui ne change jamais d'opinion, est comparable à l'eau stagnante ; il fomenté les serpents de l'esprit. » W. Blake*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, acceptez pour cela mes sincères remerciements. Recevez également toute ma reconnaissance pour l'enseignement dont vous avez fait preuve lors de mon passage dans le service de Neurochirurgie B. Vos propres questionnements quotidiens et votre volonté de toujours parfaire la prise en charge du patient forcent mon respect. Enfin, je ne saurais vous considérer autrement que comme l'un de mes Maîtres.

**Monsieur le Professeur Bertrand Cariou**  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition,  
CHU de Nantes

Veillez accepter toute ma gratitude pour votre participation à ce jury.

**Monsieur le Professeur Samy Hadjadj**  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition,  
CHU de Nantes

Veillez accepter toute ma gratitude pour votre participation à ce jury et vos conseils avisés dans l'analyse des données.

A nos Directeurs de thèse et Juges,

**Madame le Docteur Delphine Drui**

Praticien Hospitalier  
Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition,  
CHU de Nantes

**Monsieur le Docteur Vincent Roualdès**

Praticien Hospitalier  
Service de Neurotraumatologie et Neurochirurgie,  
CHU de Nantes

*« Le véritable enseignement n'est point de te parler mais de te conduire. »* A. de Saint-Exupéry

Veillez accepter tous mes remerciements et ma reconnaissance pour votre temps passé, votre disponibilité, votre patience, votre engouement dans ce projet et votre bonne humeur permanente. Sans vous rien n'aurait été possible.

Vincent, sois assuré de ma reconnaissance et de ma gratitude pour l'enseignement éclairé que tu m'as apporté. Ton exigence chirurgicale au quotidien contribue à la bonne formation de tes internes.

**A Madame le Docteur Delphine Loussouarn, A Messieurs les Docteur François Thillays, Aymeric Amelot et Emeric Scharborg**

Veillez accepter tous mes remerciements pour votre implication dans ce travail de thèse, de la collecte des données à l'analyse statistique.

**A Monsieur le Docteur Olivier Hamel**

Ancien Professeur des Universités

Anatomie

Neurochirurgie libérale

Toulouse

*« L'enseignement : apprendre à savoir, à savoir faire et à faire savoir. » L. Pauwels.*

Veillez accepter toute ma gratitude pour la rigueur et les enseignements que vous m'avez offerts au début de mon internat, sur une période bien trop courte. Je mesure pleinement votre savoir-faire et votre faire savoir. Malgré la distance, je vous sais toujours à l'écoute et toujours disponible pour apporter votre aide. Enfin, je ne saurais vous considérer autrement que comme l'un de mes Maîtres.

**A Monsieur le Professeur Emmanuel Cuny**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Chef de Service de Neurochirurgie B

CHU de Bordeaux

Veillez accepter tous mes remerciements pour m'avoir permis d'intégrer votre équipe de Neurochirurgie B au CHU de Bordeaux. Vous avez mis à ma disposition un enseignement technique et scientifique de qualité dont j'espère avoir été à la hauteur.

**A Monsieur le Docteur Eric Bord**

Neurochirurgie libérale

Nantes

*« Les vrais hommes de progrès sont ceux qui ont pour point de départ un profond respect du passé. » E. Renan*

*« Un père ne dort jamais des deux yeux à la fois » G. Sand*

Veillez recevoir toute ma gratitude, mon respect et ma reconnaissance pour ce que vous avez apporté, en tant que Chef de Service, à la Neurotraumatologie - Neurochirurgie au CHU de Nantes et à titre personnel. Vous avez toujours veillé sur vos équipes, d'une main de fer dans un gant de velours. Enfin, je ne saurais vous considérer autrement que comme l'un de mes Maîtres.

**A Mesdames les Docteurs Céline Salaud et Sylvie Raoul,  
A Messieurs les Docteurs Tanguy Riem, Stéphane-André Martin et Philippe Cam,**  
Service de Neurotraumatologie et Neurochirurgie  
CHU de Nantes

**A Monsieur le Docteur Luc Terreaux**  
Neurochirurgie libérale  
Nantes

**A Messieurs les Docteurs Pascal Monteil, Guillaume Penchet, Olivier Mollier, Julien Engelhardt,**  
Service de Neurochirurgie B  
CHU de Bordeaux

*« Entendre ou lire sans réfléchir est une occupation vaine ; réfléchir sans livre ni maître est dangereux. » Confucius*

Veillez, tous, recevoir mes remerciements et ma gratitude dans mon éducation à la discipline neurochirurgicale.

M. Riem, soyez assuré de mon respect et de ma gratitude pour la pédagogie et la patience dont vous faites preuve avec vos internes.

M. Martin, peu de mots vous suffisent pour transmettre vos connaissances, ils sont chers, justes et essentiels. Soyez assuré de mon profond respect.

M. Penchet, comme vous me l'avez appris, « la rupture anévrysmale per-opératoire résulte toujours d'une erreur technique ». J'ai rapidement observé que votre justesse technique vous en préservait. Soyez assuré de mon profond respect.

M. Monteil, votre humour s'apprécie autant que les innombrables victuailles que vous partagiez volontiers. Soyez assuré de tout mon respect.

Mme Raoul, soyez assurée de ma gratitude pour votre rôle dans la formation des internes nantais.

Olivier, tu as été la pierre angulaire de ce choix que j'ai dû faire en 2014, sois assuré que la décision que j'ai prise est bonne et reçois toute mon amitié.

Céline, tu as suivi mes débuts d'interne lorsque j'observais ton passage « de l'autre côté » et apprenais à tes côtés. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon amitié.

Julien, cet équilibre entre technicité, humanité et modestie forcent mon admiration et mon amitié.

Luc, tes internes resteront marqués par ton professionnalisme et ta rigueur. Sois assuré de mon respect.

Philippe, pour le plaisir d'être formé à tes côtés.

**Aux équipes qui œuvrent à nos côtés, pour lesquelles ma bienveillance est totale, Secrétaires, IDE, AS, IADE, ASH, IBODE, Kinésithérapeutes, Neuropsychologues, Assistantes Sociales des services de Neurochirurgie nantais et bordelais,**

*« La gaité donne au travail un bel air de santé. » A. Barratin*

**A Messieurs les Docteurs Alain Bourdeaud'hui, Dominique Biscay,  
A Monsieur le Professeur Jacques Rivière,  
Chirurgie Vasculaire libérale  
Bordeaux**

*« L'interminable apprentissage [débuté par] des notions préalables. » S Papert*

Je n'oublierai jamais que la première pince de De Bakey que j'ai tenue venait d'abord de vos mains. Vous avez planté une graine dans mon esprit, celle de la Chirurgie.

**A mes amis,**

*« A l'oiseau le nid, à l'araignée la toile, à l'Homme l'Amitié. » W. Blake*

**Monsieur le Docteur Joseph Cristini,**

Joseph, parce qu'il n'y a pas de titre professionnel entre nous, parce que tu m'as toujours considéré comme ton égal, enjoué par ton dynamisme quotidien débordant et dispensé des enseignements riches. Reçois toute mon amitié et sois assuré du plaisir éprouvé d'une future collaboration au CHU.

**Monsieur le Docteur Alexis Moles,**

Alexis, rien n'entrave l'amitié. Pas même ton clinicat rennais. Ton flegmatisme légendaire, ta curiosité scientifique acérée sont autant d'atouts qui s'ajoutent au plaisir d'une perspective future de collaboration au CHU.

**Mes autres co-internes passés,**

Madame le Docteur Marie Letève, Monsieur le Docteur Matthieu Gahier, Monsieur le Docteur Arthur Renault, Monsieur le Docteur Adrien Gendre, Monsieur le Docteur Hussein Bourgi, Maéva, François, Gabriel, Charlotte, David, Adrien D, Julia, Guillaume, Maxime, Laurianne,

**A mes co-internes de neurochirurgie nantaise,**

Monsieur le Docteur Constantin Moraru, Gaston, Johanna,

**A mes amis de - ou pour - toujours,**

Chloé, autant que je me rappelle, il n'existe que peu de souvenirs de mon enfance heureux sans ta présence. Ton parcours force mon respect avec toute la détermination et le courage dont tu as fait preuve. Je suis fier de te compter parmi mes amis fidèles.

Marine R, nous avons tout de commun : une vision de la Vie, un sens de la Famille, un sens de l'Amitié très forts. Je te connais aussi bien tu me connais. Chérissez avec Edouard, pour moi, Garance, votre merveille.

Monsieur le Docteur Aurélien Mattuizzi,

Aurélien, tu fais partie de ces personnes qui ont un cap, professionnel ou personnel et qui s'accomplissent parfaitement sans jamais renier les principes vertueux qu'ils ont appris. Ces derniers sont nombreux, tu les partages avec Guilhem et je soulignerai votre loyauté, votre fidélité et votre honnêteté en amitié.

Monsieur le Docteur Adrien Rispal,

Adrien, parce que les silences ne sont jamais synonymes d'oubli.

Aude, Florian, Delphine, Olivier, Cécilia, Martin, Virginie, Claire, mes rares amis que la Médecine ne m'a pas enlevés et souvent présents dans mes pensées.

Dahna, Omblin, Tanguy, Chelsy, parce que vous avoir rencontrés est une véritable chance.

Pauline H, Pauline P, Antoine E, Antoine M, parce que certaines amitiés s'imposent à vous avec une évidence folle.

Mon amie de Master 2, Mélanie, pour ta loyauté.

Agnès, je ne saurais mieux te définir que par les mots d'un autre : « Une femme est une panthère, forte d'être sauvage. Capturée, elle devient folle ou se laisse mourir ». Ne laisse personne rabrouer ta spontanéité et ton honnêteté qui font de toi l'amie inestimable que j'ai. Que François reçoive toute mon amitié pour le grand respect avec lequel il te regarde.

Mathilde, qui aurait cru que j'allais, un jour, tutoyer l'Histoire de France ? Ta sensibilité fait de toi cette belle personne que j'ai rencontrée. Sois assurée de mon amitié.

**A ma Famille,**

**Mes Grands-Parents paternels,**

*« Le vrai tombeau des défunts, c'est le cœur des vivants. » J. Cocteau*

**Mes Grands-Parents maternels,**

*« A quoi sert de vivre si nous ne sommes plus nous-mêmes, mais quelque chose de sale et d'infiniment petit ? Que vaut notre génération si nous trahissons tout ce que nos aïeux ont aimé, pour lequel ils ont lutté. » A Perry*

**Mes parents,**

*« Si le soleil et la Lune se mettaient à douter, ils s'éteindraient sur le champ. » W. Blake*

L'un comme l'autre, vous m'avez éclairé. L'un sans l'autre, cela aurait été impossible.

**Mon frère Antoine, ma sœur Clotilde,**

*« Peu importent les distances, la vie se charge de les anéantir et le temps ne connaît pas d'espace. » Y. Naubert*

*« Une infirmité, celle d'être enfant unique. » P. Ohl*

Vous faites ma fierté d'aîné.

**Mes Parrain et Marraine, Mes oncles et tantes, Mes cousins et cousines,**

*« L'oiseau ne vole jamais trop haut s'il vole de ses propres ailes. » W. Blake*

Vous m'y avez tous aidé.

**A Alexandre,**

# Table des matières

<b>Tables des figures et tableaux</b> .....	<b>16</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>17</b>
<b>PARTIE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE</b> .....	<b>18</b>
<b>I. Les méningiomes</b> .....	<b>19</b>
1. Épidémiologie .....	19
2. Facteurs de risque .....	19
3. Anato-mo-cyto-pathologie et biologie moléculaire.....	23
4. Clinique.....	26
5. Neuro-imagerie.....	28
6. Diagnostics différentiels .....	31
7. Prise en charge d'une lésion suspecte d'être un méningiome .....	31
8. Contrôle local de la maladie et résultats fonctionnels .....	40
9. Surveillance après traitement initial.....	42
<b>II. Acétate de cyprotérone</b> .....	<b>44</b>
1. Pharmacologie et mode d'action.....	44
2. Indications .....	45
3. Volumes de prescriptions .....	45
4. Un lien entre méningiomes et acétate de cyprotérone ?.....	46
<b>PARTIE 2 : ARTICLE</b> .....	<b>48</b>
<b>I. Introduction</b> .....	<b>49</b>
<b>II. Patients et méthode</b> .....	<b>51</b>
1. Objectifs.....	51
2. Patients.....	51
3. Données collectées.....	51
4. Analyses statistiques .....	53
<b>III. Résultats</b> .....	<b>54</b>
1. Caractéristiques des patients inclus .....	54
2. Patients exposés à l'acétate de cyprotérone.....	58
3. Patients ayant une exposition hormonale à l'exclusion de l'acétate de cyprotérone .....	61
4. Patients sans exposition hormonale retrouvée .....	62
5. Comparaison des caractéristiques des patients .....	63
<b>IV. Discussion</b> .....	<b>65</b>
1. L'acétate de cyprotérone crée-t-il les méningiomes ? .....	65
2. Le volume tumoral augmente-t-il par effet angiogénique ou par effet mitogène de l'acétate de cyprotérone ? .....	67
3. Quel est l'impact des autres traitements hormonaux sur les méningiomes ? .....	68
4. Quelle prise en charge peut-on proposer pour les méningiomes diagnostiqués chez des patients traités par acétate de cyprotérone ?.....	69
<b>Bibliographie</b> .....	<b>74</b>

## Tables des figures et tableaux

Tableau I : Classification anatomopathologique OMS des méningiomes .....	23
Tableau II : Score de Simpson, adapté de Simpson et al. (1957) .....	33
Tableau III : Score de Simpson, adapté de Simpson et al. (1957) .....	52
Tableau IV : Évolution des méningiomes après traitement par chirurgie ou radiothérapie, en valeur absolue avec pourcentage de l'effectif .....	55
Tableau V : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude, valeurs exprimées en moyennes avec écart-types ou en valeur absolue avec pourcentage de l'effectif .....	57
Tableau VI : Caractéristiques des patients exposés à l'acétate de cyprotérone, valeurs exprimées en moyennes avec écart-types ou en valeur absolue avec pourcentage de l'effectif .....	58
Tableau VII : Symptômes ayant conduit au diagnostic de méningiomes chez les patients exposés à l'acétate de cyprotérone .....	60
Tableau VIII : Caractéristiques des patients exposés aux autres hormones, valeurs exprimées en moyennes avec écart-types ou en valeur absolue avec pourcentage de l'effectif .....	61
Tableau IX : Caractéristiques des patients sans exposition hormonale retrouvée, valeurs exprimées en moyennes avec écart-types ou en valeur absolue avec pourcentage de l'effectif .....	62
Tableau X : Comparaison statistique des caractéristiques des patients exposés à l'acétate de cyprotérone, des patients exposés à d'autres hormones et des patients non exposés. ....	64
Figure 1 : Critères de malignité d'après Durand A. Thèse, Méningiomes de grade II et III : étude des facteurs pronostiques 2007 .....	24
Figure 2 : Répartition des principales mutations tumorales selon la localisation sur la base du crâne, d'après Clark et al. Science 2013 .....	26
Figure 3 : a,b : TDM avec lésion temporopolaire de densité graisseuse ; c : lésion hyperintense T1, hypodense (d) en saturation du signal de la graisse ; e : lésion hyperintense en T2 ; f :réhaussement en T1 Gadolinium ; g : blush vasculaire à l'angiographie. Chapitre 8, Neuro-imagerie diagnostique, Dieteman et al. 2018 .....	29
Figure 4 : Angiographie avec visualisation du blush artériel du méningiome frontal Manuel de Neurochirurgie, Campus de Neurochirurgie .....	34
Figure 5 : Molécule d'acétate de cyprotérone .....	44
Figure 6 : Volume de prescription de l'Acétate de Cyprotérone sur les 5 principaux marchés européens, d'après Rapport Final Etude Acétate de Cyprotérone et Risque de Méningiome, GIS ANSM CNAM Juin 2019 .....	45
Figure 7 : Nombre de femmes exposées à l'acétate de cyprotérone en 2017 par classes d'âge, d'après Rapport Final Etude Acétate de Cyprotérone et Risque de Méningiome, GIS ANSM CNAM Juin 2019	46
Figure 8 : Diagramme de flux de l'étude .....	54
Figure 9 : Nombre de patients en fonction du nombre de méningiomes.....	55
Figure 10 : Répartition en pourcentage des traitements hormonaux .....	56
Figure 11 : IRM d'un patient exposé à l'acétate de cyprotérone présentant de multiples méningiomes .....	59
Figure 12 Logigramme de prise en charge des méningiomes découverts dans un contexte de prise d'AdC selon le mode de révélation et la localisation. AdC : acétate de cyprotérone, VCS : ventriculo-cisternostomie endoscopique, IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire. ....	72

## Liste des abréviations

<b><sup>18</sup>F-FDG</b>	2-désoxy-2-( <sup>18</sup> F)fluoro-D-glucose
<b><sup>68</sup>Ga-DOTATOC</b>	<sup>68</sup> Ga-(DOTA <sup>0</sup> -Phe <sup>1</sup> -Tyr <sup>3</sup> )octreotide
<b>ADC</b>	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AEM</b>	Agence Européenne des Médicaments
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>CNAM</b>	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
<b>CHU</b>	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>DMD</b>	<i>Duchenne Muscular Dystrophy</i>
<b>EGF</b>	<i>Epidermal Growth Factor</i>
<b>GNEDS</b>	Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé
<b>Gy</b>	Gray
<b>HBPM</b>	Héparine de Bas Poids Moléculaire
<b>ICO</b>	Institut de Cancérologie de l'Ouest
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire
<b>KLF4</b>	<i>Krüppel-like factor 4</i>
<b>NEM1</b>	Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 1
<b>mTOR</b>	<i>mechanistic Targets of Rapamycin complex</i>
<b>NF2</b>	Neurofibromatose de type 2
<b>NOMAC</b>	Acétate de nomegestrol
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PDGF</b>	<i>Platelet-derived growth factor</i>
<b>PGDS</b>	Prostaglandine-D2-synthase
<b>PIK3CA</b>	Sous unité alpha de la phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate kinase
<b>PMA</b>	Procréation médicalement assistée
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>PS</b>	Performance status
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristique du Produit
<b>RR</b>	Risque Relatif
<b>SHH</b>	<i>Sonic HedgeHog</i>
<b>SMO</b>	<i>Smoothened</i>
<b>SOPK</b>	Syndrome des Ovaires Polykystiques
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TRAF7</b>	<i>Tumor necrosis factor Receptor TNF-R Associated Factor</i>
<b>TERT</b>	<i>Telomerase reverse Transcriptases</i>
<b>VEGF</b>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

## **PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE**

# **I. Les méningiomes**

Les méningiomes sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes. Bien que ces dernières soient majoritairement bénignes, leur localisation au niveau du système nerveux central est responsable d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables.

## **1. Épidémiologie**

Ces tumeurs comptent pour un tiers des tumeurs primitives cérébrales et rachidiennes (1).

L'incidence s'établit à 8 cas pour 100 000 personnes-année et elle augmente avec l'âge (0.14/100 000 <20 ans et 49/100 000 >85 ans, avec un âge médian de découverte de 65 ans). Ils sont rares chez l'enfant (2), en dehors des antécédents de neurofibromatose de type 2 (NF2) et d'exposition à des rayonnements ionisants.

Les méningiomes sont plus fréquents chez la femme, avec un sexe-ratio de 2 à 3 femmes pour 1 homme (3–5). En ce qui concerne les méningiomes spinaux représentant 10% de la pathologie méningiomateuse, le sexe-ratio est encore plus déséquilibré : 9 femmes pour 1 homme. Cette prédominance féminine est plus marquée chez les adultes d'âge moyen (35-54 ans) mais quasi-absente dans le cadre des méningiomes atypiques ou anaplasiques, des méningiomes de l'enfant et des méningiomes radio-induits.

## **2. Facteurs de risque**

### **a. L'exposition aux radiations ionisantes**

Il s'agit du facteur de risque acquis le plus important de développer un ou plusieurs méningiomes (6,7). Les méningiomes radio-induits sont souvent multiples et atypiques en comparaison avec les méningiomes sporadiques. Le risque de développer un méningiome radio-induit perdure après une longue période suivant l'irradiation.

Les situations les plus à risque correspondent aux irradiations thérapeutiques dans le cadre d'une lésion maligne du système nerveux, de la tête et du cou et des irradiations cranio-

spinales dans le cadre de certaines hémopathies (leucémies, lymphomes) ou tumeurs solides (médulloblastomes, astrocytomes) à haut risque de rechute au niveau du système nerveux central.

Même si le risque absolu associé n'est pas connu, la période de latence est de plus de 20 ans dans la plupart des cas. Les suivis au long cours des études épidémiologiques ont montré que l'incidence augmente, même après plusieurs décades suivant l'exposition aux radiations ionisantes, d'autant plus chez les patients traités à un âge jeune (5,8–11). Dans une cohorte de plus de 4000 patients pris en charge pour cancer dans l'enfance, le risque cumulatif de méningiome était de 5.6% à l'âge de 40 ans, de 10% pour les patients irradiés avant l'âge de 5 ans, avec une pondération selon la dose reçue et le sexe (10). Une autre étude fait état d'un risque cumulé 40 ans après l'irradiation crâniale dans l'enfance de 12% (11).

Concernant les autres types d'expositions aux radiations ionisantes, les risques de développer un méningiome sont augmentés :

- après irradiation à faible dose pour une teigne du cuir chevelu (traitement des années 1950) avec une latence moyenne de 36 ans (4,9) ,
- après tomodensitométries (TDM) crâniennes multiples à visée diagnostique dans l'enfance (13,14)
- après exposition dans le cadre d'une irradiation accidentelle (bombe atomique ou assimilés), notamment au Japon (15,16) avec une incidence d'autant plus importante que la dose reçue était élevée ou le jeune âge lors de l'exposition précoce (17).

## **b. Les prédispositions génétiques**

L'association méningiomes - NF2 - Schwannomatose est bien connue. Les patients au diagnostic de Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 1 (NEM1) ont aussi un risque augmenté de développer des méningiomes, qui reste cependant plus faible que celui associé à la NF2 (18).

### **NF2**

Il s'agit d'une pathologie autosomique dominante prédisposant à de multiples tumeurs du système nerveux, causée par la mutation du gène *NF2*, suppresseur de tumeur, porté par

le chromosome 22. La moitié des patients mutés développent des méningiomes, le plus souvent encéphaliques et multiples (19). Les localisations spinales existent aussi. Le risque de développer ce type de tumeurs augmente avec l'âge et peut dépasser plus de 75%. La survenue de ces méningiomes est plus précoce et l'histologie atypique voire anaplasique, en comparaison avec les méningiomes sporadiques (20,21).

### ***Schwannomatose***

Méningiomes et schwannomes peuvent co-exister dans l'expression phénotypique de la mutation germinale du gène suppresseur de tumeur *SMARCB1*.

#### **c. Facteurs hormonaux**

Les facteurs hormonaux pourraient jouer un rôle dans le développement des méningiomes. L'incidence de ces derniers est plus élevée chez la femme en période de procréation et les récepteurs tumoraux à la progestérone et aux androgènes sont présents chez les deux tiers des patients alors que les récepteurs aux œstrogènes ont été identifiés dans environ 10% des cas (22–24). Certains épisodes de la vie génitale d'une femme peuvent entraîner une accélération de la croissance tumorale. Ainsi, une aggravation des symptômes neurologiques peut être observée durant la phase lutéale du cycle et surtout au cours de la grossesse, en particulier pour les méningiomes de la région sellaire. Ces variations sont attribuées à des modifications de la vascularisation influencée par les sécrétions hormonales.

Les hormones stéroïdes ont été étudiées dans la croissance des méningiomes. Il a été démontré que le tissu arachnoïdien normal exprime à un taux faible les récepteurs à la progestérone. Dans les méningiomes, il s'agit de récepteurs actifs mais leur régulation est encore mal connue. Le tissu méningé normal n'exprime pas de récepteurs aux œstrogènes. Les résultats d'études récentes ont montré que le niveau d'expression des récepteurs à la progestérone est en relation avec le grade tumoral et la récurrence (25). L'index de prolifération cellulaire dans les méningiomes ayant des récepteurs à la progestérone positifs semble être plus bas que dans ceux n'en exprimant pas. Le rôle des récepteurs aux œstrogènes est encore mal défini ainsi que le lien entre les hormones stéroïdes et les anomalies génétiques (25). Cependant, l'expression seule des récepteurs à la progestérone semble être un facteur

pronostique favorable pour le devenir clinique. Une faible ou l'absence d'expression de récepteurs à la progestérone ou la présence de récepteurs aux œstrogènes sont corrélés à des accumulations quantitatives et qualitatives d'anomalies du caryotype, surtout sur les chromosomes 14 et 22 et à une évolution clinique défavorable (agressivité, récurrence, malignité).

### ***Traitements hormonaux substitutifs et contraceptifs***

De nombreuses études observationnelles ont exploré les relations de causalité entre traitements hormonaux de substitution ou contraceptifs et risque de méningiomes, avec des résultats très disparates (26–29). Une méta-analyse de six études prospectives cas-témoins avec un total de 1600 cas de méningiomes met en évidence que la prescription d'un traitement hormonal serait faiblement associée à un risque de développement de méningiome (RR 1.35 95% 1.2-1.5), avec une distinction entre œstrogènes seuls (RR 1.31) et oestroprogestatifs combinés. Cela représente 2 cas de méningiomes pour 10 000 patients sous traitement sur une durée totale de 5 ans. (30).

L'implication de l'acétate de cyprotérone (AdC) comme facteur de risque hormonal fera l'objet d'un paragraphe spécifique.

### ***Cancer du sein***

Une augmentation modérée du risque de développer un méningiome dans les suites d'un cancer du sein a été démontée, tout comme le corollaire inverse. (1,31). Cependant, même si les facteurs de risques hormonaux sont communs à ces deux types de pathologies tumorales, les mécanismes ne sont pas totalement élucidés. En effet, à l'inverse du cancer du sein, la présence de récepteurs aux œstrogènes est rare dans le cas des méningiomes.

### ***Obésité***

Une association positive entre méningiomes et obésité a été démontrée dans de nombreuses études avec des odds-ratio allant de 1.4 à 2.1 (26,29,32–37). Ce lien s'explique par les niveaux d'œstrogènes endogènes (aromatization des androgènes dans le tissu adipeux) et autres facteurs de croissance élevés. L'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC)

est corrélée avec une augmentation d'incidence d'autres pathologies tumorales par ailleurs (œsophage, endomètre, colon, sein) (38).

### **Autres**

De nombreuses études se sont intéressées à l'impact des traumatismes crâniens sur la survenue de telles tumeurs crâniennes mais les résultats sont discordants, du fait de biais méthodologiques (39). Par ailleurs, aucun lien, pour l'heure, n'a été mis en évidence entre méningiomes et ondes électromagnétiques. Cependant, un suivi clinique à long terme reste nécessaire (1).

## **3. Anatomico-cyto-pathologie et biologie moléculaire**

### **a. Histologie**

Tableau 1 : Classification anatomopathologique OMS des méningiomes

<b>Grade OMS</b>	<b>Types architecturaux histologiques</b>	<b>Critères morphologiques de haut grade</b>
I	Méningothéliaux, fibroblastiques, transitionnels, psammomateux, angiomateux, microkystiques, sécrétants, lymphoplasmocytaires, métaplasiques	Aucun
II	Atypiques, chordoïdes, à cellules claires	Activité mitotique plus élevée que les grade I (4 ou plus mitoses pour 10 champs à fort grossissement), invasion du parenchyme cérébral ou trois ou plus des critères suivants : cellularité élevée, petites cellules au rapport nucléoplasmique élevé, nucléoles proéminentes, nécrose, croissance folliculaire ou ininterrompue
III	Rhabdoïdes, anaplasiques, papillaires	20 mitoses pour 10 champs à fort grossissement et/ou des caractéristiques de cellules malignes carcinomateuses, sarcomateuse ou mélanocytaires, perte des patterns de croissance classique, infiltration marquée du parenchyme cérébral adjacent, abondantes mitoses avec formes aberrantes et foyers de nécrose multiples

Les méningiomes sont classés selon la classification internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), basée uniquement sur des critères morphologiques (40). Les méningiomes sont ainsi répartis en trois groupes (tableau 1).

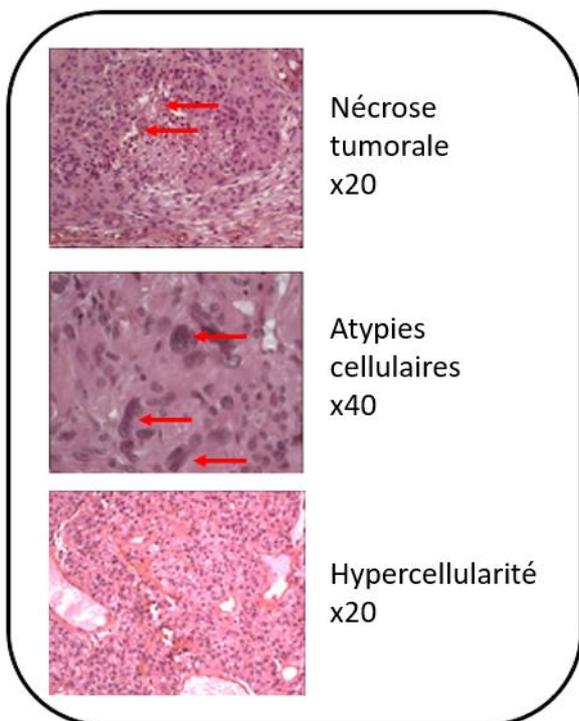


Figure 1 : Critères de malignité d'après Durand A. Thèse, Méningiomes de grade II et III : étude des facteurs pronostiques 2007

La classification de l'OMS met en corrélation histologie et prise en charge thérapeutique, au regard de l'évolution des différents types de méningiomes. Les méningiomes de grade II ou III présentent systématiquement des critères de pathologie localement invasive, à risque de récurrence locale élevée à la suite du traitement initial avec une survie globale plus courte que dans le cadre des méningiomes de grade I.

Selon les séries, les pourcentages de récurrence des méningiomes de grade I, II ou III sont respectivement de 7 à 25%, 30 à 50% et 50 à 94% (38–45). 80 à 85% des méningiomes sont de grade I, 15 à 18% de grade II et 1 à 3% de grade III (46).

Bien que les méningiomes de grade III soient malins, les métastases à distance sont rares (1% des cas) et la récurrence est souvent locale et nécessite un traitement adjuvant à la chirurgie, leur évolution pouvant être létale (47). Les méningiomes sont aussi capables de disséminer dans l'axe cranio-spinal par le biais du liquide cérébro-spinal. Ils peuvent aussi, de manière rare, métastaser par voie hématogène dans un organe autre à la suite d'une chirurgie encéphalique, comme illustré par ce cas de métastase pulmonaire d'un méningiome de grade I. (48).

Parmi les méningiomes de grade I, la présence de critères d'atypie pourrait avoir une importance dans l'évaluation pronostique, bien que les données scientifiques soient limitées. Dans une étude de 147 patients ayant été pris en charge chirurgicalement pour un méningiome de grade I, la récurrence à 5 ans était statistiquement plus élevée pour les tumeurs avec un ou deux critères d'atypie en comparaison avec les méningiomes sans atypie cellulaire (31% contre 14%), et ce, indépendamment à la qualité d'exérèse (49).

## **b. Biologie moléculaire et génomique**

Désormais, de plus en plus de recherches sont effectuées autour de la biologie moléculaire des méningiomes. Une classification autour de la méthylation de l'ADN tumoral avec la détermination d'un « paysage biomoléculaire » systématique permettra d'affiner le pronostic, en plus des critères histologiques usuels (50).

De nombreuses altérations moléculaires génétiques ont été identifiées et sont associées à des méningiomes plus agressifs dont la morbi-mortalité est augmentée. Il s'agit des mutations des TERT (*telomerase reverse transcriptases*) au niveau des promoteurs et de l'inactivation du gène de la dystrophine (*Duchenne Muscular Dystrophy*). (51–54)

L'altération génétique la plus connue dans la genèse des méningiomes correspond à la perte du chromosome 22, qui est, dans de nombreux cas, associée aux mutations du gène de la NF2, situé sur le bras long du chromosome 22. A noter que, dans la moitié des cas de méningiomes sporadiques, des mutations du gène *NF2* sont retrouvées, majoritairement pour les méningiomes transitionnels, fibroblastiques ou de haut grade (55).

Des séquençages génomiques ont identifié plusieurs mutations oncogéniques dans un sous-type particulier de méningiomes non *NF2* mutés ouvrant des perspectives de traitements spécifiques. Dans deux études distinctes, les mutations du gène *SMO* (*smoothened*), un activateur de la voie SHH (*Sonic HedgeHog*), retrouvées dans de nombreux cas de carcinomes basocellulaires ont été trouvées dans 5% des méningiomes et les mutations de *AKT1* (*v-akt murine thymoma viral oncogene homolog*), un activateur des PI3Kinases (*phosphatidylinositol 3-kinases*) ont été trouvées dans 7 à 13% des tumeurs (56–58). Enfin, des mutations du *TRAF7* (*tumor necrosis factor receptor TNF-R associated factor*) impliqué dans la régulation des MAPKinases et NfKB ont été identifiées dans 25% des tumeurs (57). Le rôle de ces mutations dans la genèse de la maladie méningée n'est pas élucidé à l'heure actuelle.

La prévalence de ces mutations est augmentée pour les méningiomes de l'étage antérieur de la base du crâne. Dans une série de 62 méningiomes de l'étage antérieur de la base du crâne, des mutations de SMO étaient retrouvées dans 11% des cas (61 méningiomes olfactifs) et des mutations du gène AKT1 étaient retrouvées dans 12% des cas (59). D'autres études suggèrent que les mutations de PI3KA prédominent au niveau des méningiomes de la base du crâne et sont sur-exprimées dans les tumeurs survenant dans un contexte de traitement par progestatifs macro-dosés. (59,60)

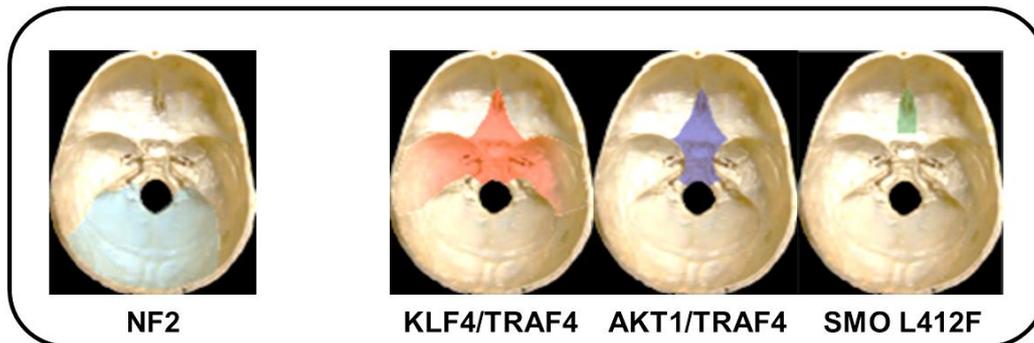


Figure 2 : Répartition des principales mutations tumorales selon la localisation sur la base du crâne, d'après Clark et al. Science 2013

Enfin, une activation de la voie mTOR (*mechanistic targets of rapamycin complex1*) semble être répandue dans les méningiomes, ouvrant également des perspectives de traitements spécifiques (61).

#### 4. Clinique

La localisation des méningiomes peut concerner tout le névraxe. Au niveau de l'encéphale, 35% des méningiomes sont localisés au niveau de la convexité hémisphérique, 30% au niveau de la base du crâne et 8% au niveau de la fosse postérieure. Ils peuvent être localisés au niveau des replis duraux dans 25% des cas (faux cérébrale, sinus, tente du cervelet). Moins fréquemment, ils peuvent atteindre : la gaine des nerfs optiques ou les plexus choroïdes. Environ 10% des méningiomes sont spinaux, et des localisations extra durales restent possibles pour 2% des cas.

Ainsi, les symptômes sont déterminés par la localisation de la tumeur et par la cinétique de croissance. Les méningiomes ont une croissance très lente et sont souvent asymptomatiques.

### **a. Tumeurs asymptomatiques**

La plupart des méningiomes sont asymptomatiques ou pauci-symptomatiques et leur découverte est alors fortuite lors d'une imagerie cérébrale réalisée dans un autre contexte ou lors d'une autopsie (62–66). Des suivis à long terme de patients porteurs de méningiomes asymptomatiques suggèrent que leur taille reste stable ou augmente très lentement, de quelques millimètres par an (67,68).

Dans une méta-analyse ayant inclus plus de 20 000 patients (adultes et enfants), la découverte fortuite d'un méningiome à l'imagerie concerne 0,29% des examens (69). La prévalence de ces incidentalomes augmente avec l'âge. Chez les adultes volontaires sains (âge moyen de 65 à 70 ans), des méningiomes ont été identifiés sur 2,5% des IRM réalisées (70,71). Pour 62% des cas, le méningiome était développé aux dépens de la dure-mère de la convexité, pour 15% au niveau de la faux (70).

### **b. Épilepsie**

Un contexte comitial est mis en évidence en préopératoire dans 30% des cas de méningiomes intracrâniens (72). Le risque d'épilepsie est plus important pour les méningiomes de la convexité en comparaison avec les méningiomes de la base du crâne, tout comme les méningiomes para-sagittaux ou falciques. L'œdème péri-tumoral est aussi un facteur pourvoyeur de comitialité.

### **c. Déficits focaux**

Les déficits visuels restent sous-diagnostiqués dans le cadre des méningiomes avec retentissement sur le tractus optique :

- Altération du champ visuel (hémianopsie bitemporale par compression du chiasma optique des lésions sellaires et para-sellaires
- Atrophie optique (suivant l'œdème papillaire) appelé syndrome de Foster des méningiomes fronto-basaux ou para-sellaires
- Cécité unilatérale progressive des méningiomes de la gaine des nerfs optiques
- Ophthalmoplégie des méningiomes du sinus caverneux

Des troubles de l'olfaction pouvant aller jusqu'à l'anosmie par atteinte de la 1<sup>ère</sup> paire crânienne sont généralement causés par des méningiomes olfactifs ou par les méningiomes sphénoïdaux dans leur variant interne.

Des troubles des fonctions supérieures (troubles cognitifs, confusion, tableaux pseudo-psychiatriques) peuvent être causés par de volumineux méningiomes sous-frontaux ou sphénoïdaux.

Des troubles moteurs divers selon le site d'implantation tumorale peuvent survenir (déficit des membres inférieurs par atteinte para-sagittale bilatérale, tétraplégie pour les méningiomes du foramen magnum ou paraplégie pour les méningiomes spinaux plus caudaux).

Enfin, les hydrocéphalies obstructives mono, bi, tri ou quadri ventriculaires sont causées par de volumineux méningiomes des plexus et de la fosse postérieure selon le cas, avec tableau classique de céphalées matinales et œdème papillaire pour les tableaux cliniques les plus progressifs ou coma pour les décompensations aiguës.

## **5. Neuro-imagerie**

### **a. Imagerie morphologique**

Les méningiomes présentent des caractéristiques assez spécifiques, autant sur les TDM que sur l'Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire (IRM).

Un méningiome typique est une lésion extra-axiale, avec un raccordement méningé net, en iso voire hyposignal en comparaison à la substance grise en pondération T1 et en iso voire hypersignal en pondération T2 et densité de protons. La prise de contraste est nette et homogène. Le raccordement à la méninge est souvent qualifié « en queue de comète » en raison du rehaussement fin de la méninge adjacente périphérique. L'isodensité avec le parenchyme adjacent peut rendre le diagnostic difficile sans séquence injectée.

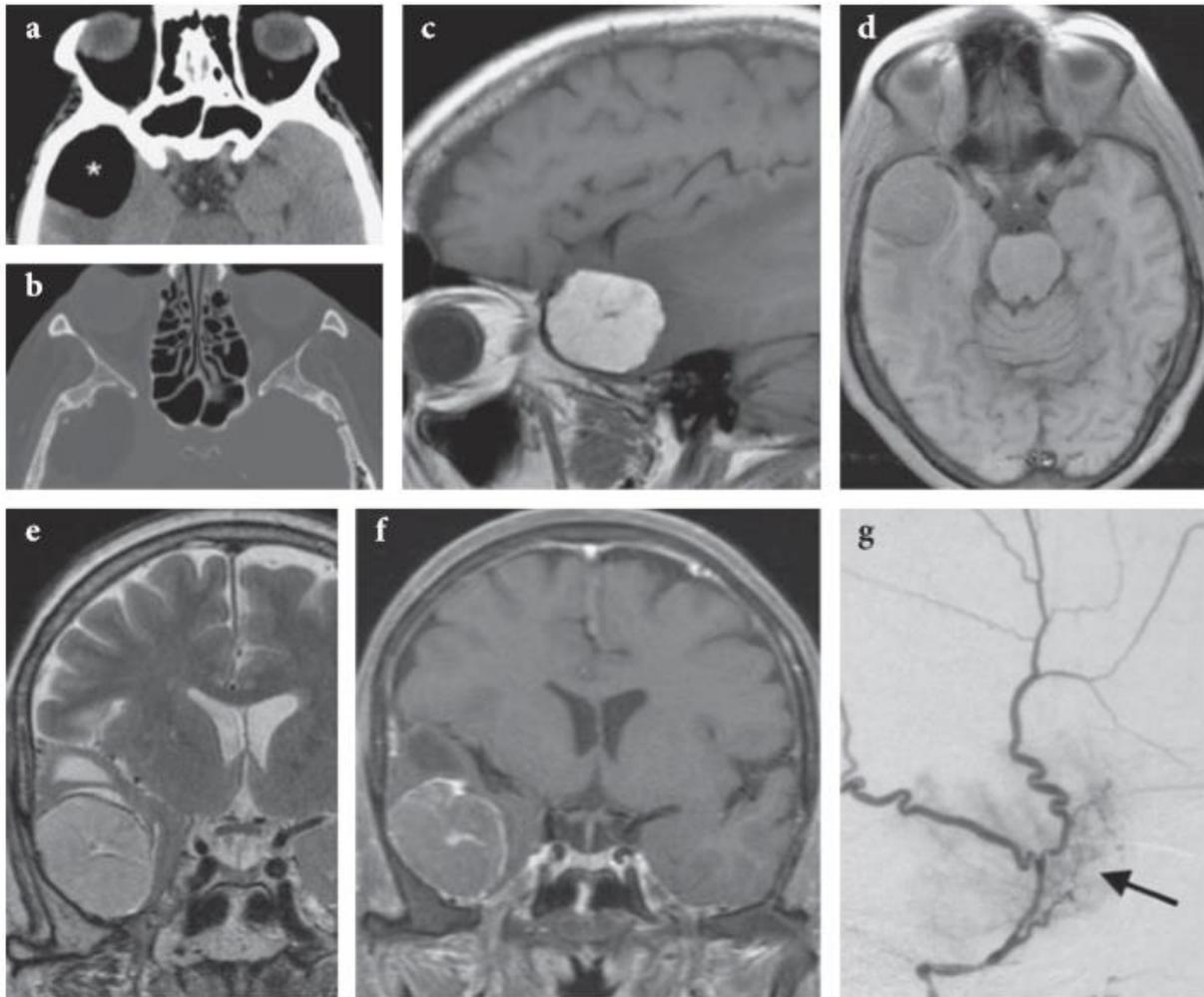


Figure 3 : a,b : TDM avec lésion temporopolaire de densité grasseuse ; c : lésion hyperintense T1, hypodense (d) en saturation du signal de la graisse ; e : lésion hyperintense en T2 ; f : réhaussement en T1 Gadolinium ; g : blush vasculaire à l'angiographie. Chapitre 8, Neuro-imagerie diagnostique, Dieteman et al. 2018

Sur la TDM, des calcifications intra-tumorales peuvent être remarquées sur les coupes osseuses. L'étude de l'os adjacent peut permettre de mettre en évidence une sclérose réactive, une invasion ou une lyse. Ces réactions osseuses sont assez rares dans le cadre des méningiomes de la convexité mais existent dans 50% des cas de méningiomes de la base du crane (73).

Différencier un méningiome de bas grade d'un méningiome de haut grade à l'imagerie n'est pas aisé, en se basant uniquement sur des données obtenues à l'IRM ou à la TDM. Cependant, certaines caractéristiques peuvent suggérer le développement d'une tumeur de haut grade :

- Remaniements kystiques intra-tumoraux
- Lyse osseuse ou hyperostose adjacente
- Extension extra-crânienne, au travers de la base du crane
- Œdème péri tumoral majeur
- Rehaussement lepto-méningé
- Restriction du coefficient de diffusion (ADC) par hyper-cellularité (réduction de l'espace interstitiel et donc réduction de la quantité d'eau libre)
- Augmentation de la perfusion cérébrale locale

Mais, aucun de ces critères morphologiques n'est spécifique. Puisque l'approche thérapeutique reste chirurgicale dans la majorité des cas, seule l'analyse histologique permet le diagnostic définitif.

#### **b. Imagerie fonctionnelle**

L'apport de l'imagerie fonctionnelle peut aider au diagnostic de malignité mais la littérature dans le domaine reste limitée. Il apparait que les méningiomes de haut grade sont hypermétaboliques sur la tomographie par émission de positons (TEP) au  $^{18}\text{F}$ -FDG (74). De nouveaux traceurs, notamment le Gallium-68 couplé à un analogue de la somatostatine ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC), peuvent être utilisés du fait de la surexpression de récepteurs à la somatostatine par les méningiomes mais ne sont pas encore accessibles à la pratique clinique (75,76).

Concernant l'IRM de spectroscopie en plein développement dans le cadre des méningiomes, des niveaux d'alanine, de glutamine/glutamate et de choline ont été trouvés dans les méningiomes. Shino suggère que les méningiomes de haut grade ont des niveaux élevés de lactate et de choline/créatine et peuvent également avoir un signal de méthylène (77).

Enfin, l'angiographie tumorale peut suggérer le diagnostic de méningiome par la mise en évidence d'une participation de la vascularisation artérielle méningée à celle de la tumeur au niveau du pédicule d'insertion, notamment par le blush vasculaire, caractéristique de ces lésions. Cependant, l'apport de l'angiographie reste limité à une optique thérapeutique d'embolisation première. Il faut souligner les difficultés anatomopathologiques à classer les méningiomes ayant bénéficié d'une embolisation qui provoque des phénomènes de nécrose, difficiles à différencier de la nécrose tumorale. Ces constatations doivent être prises en compte dans la détermination du grade histologique (78).

## **6. Diagnostics différentiels**

Les principaux diagnostics différentiels du méningiome incluent un large panel de lésions néoplasiques ou non. En effet, bien que les méningiomes soient les lésions appendues à la méninge les plus fréquentes, d'autres processus tumoraux ou non, peuvent envahir les espaces méningés ou sous-duraux avec des caractéristiques à l'IRM ou à la TDM commune. Il s'agit des lymphomes, plasmocytomes, carcinomes métastatiques, néoplasies mélanocytiques, tumeurs fibreuses solitaires, gliosarcomes, lésions inflammatoires (sarcoïdoses, granulomatoses avec polyangéite associée) ou de lésions infectieuses (tuberculoses notamment) (76,79–82).

## **7. Prise en charge d'une lésion suspecte d'être un méningiome**

La prise en charge des patients avec une lésion pouvant être compatible en imagerie avec un diagnostic de méningiome obéit à une balance bénéfices-risques entre exérèse de la lésion et déficit neurologique (iatrogénique et/ou tumoral). Le traitement optimal doit être décidé à la lumière de l'état général du patient, de la localisation tumorale, de l'histologie définitive et de la symptomatologie.

Ainsi, en fonction de ces critères, une surveillance simple, une chirurgie seule, une chirurgie complétée par une radiothérapie adjuvante ou une radiothérapie seule constituent les recours thérapeutiques possibles. Concernant les patients dont le traitement initial consiste en une surveillance simple ou une radiothérapie d'emblée, un bilan systémique peut

être nécessaire pour exclure toute alternative étiologique, notamment pour les lésions présentant des aspects atypiques à l'imagerie.

#### **a. Tumeurs de petite taille**

La majorité des méningiomes est découverte de manière fortuite, et leur croissance se révèle très lente avec une taille stable ou modérée sur une longue période. Ainsi, les patients au diagnostic de méningiome de petite taille (<2cm, avec pondération en fonction de la localisation anatomique) peuvent, en premier lieu, être surveillés. Cependant, en cas de majoration de la vitesse de croissance, ou d'apparition de symptômes en lien avec la localisation tumorale, un traitement peut être proposé (66,68,83,84). De nombreux patients ne nécessiteront jamais de prise en charge spécifique. Une méta-analyse de 20 études rétrospectives (2130 méningiomes de découverte fortuite, asymptomatiques) a permis d'établir qu'au terme d'un suivi de 4 an en moyenne, 8% des patients devenaient symptomatiques (facteurs de risque : taille tumorale > 3cm, œdème pérítumoral) et 25% avaient nécessité une chirurgie (7.5-48 IC 95%). L'intervention avait eu lieu en moyenne 25 mois après le diagnostic à l'imagerie. Parmi le 316 tumeurs réséquées, 94% étaient des méningiomes de grade I selon l'OMS (66).

Un patient ayant une lésion compatible avec un méningiome en imagerie, asymptomatique, dont la taille <2cm peut être suivi selon le schéma suivant : IRM dans les 6 premiers mois suivants la découverte de la lésion, puis annuelle pendant les 3 à 5 années suivante puis tous les deux à trois ans, tant que le patient reste asymptomatique et que la croissance reste lente. Il faut cependant avoir à l'esprit que plus la découverte d'une telle tumeur est précoce dans la vie d'un patient, plus le risque que la tumeur nécessite un traitement chirurgical sur la durée est grand. (85).

## b. Tumeurs symptomatiques ou de grande taille

Les méningiomes symptomatiques ou asymptomatiques mais de taille importante, avec œdème péri-lésionnel, à vitesse de croissance élevée, avec infiltration adjacente doivent être réséquées, selon les considérations anatomiques. Une exérèse complète (tumeur avec dure-mère adjacente) reste la méthode thérapeutique de choix pour les méningiomes accessibles. Les progrès techniques en neurochirurgie (microchirurgie, imagerie peropératoire et guidage peropératoire, technique endonasale endoscopique) permettent une résection tumorale satisfaisante et aux risques chirurgicaux mesurés (86).

Concernant les lésions de grade II ou III selon l’OMS, une double approche thérapeutique doit être considérée, au regard d’un risque de récurrence élevé, même en cas de résection en marges saines.

## c. Qualité de l’exérèse

La résection complète est associée à un meilleur contrôle local de la maladie avec augmentation de la période de rémission en comparaison avec les résections partielles, et ce, indépendamment du grade histologique de l’OMS (49,87–89). Nous considérons la résection complète par résection de la masse tumorale et de la base d’insertion méningée.

La qualité de la résection a pu être standardisée par l’échelle de résection de Simpson (90) :

Tableau II : Score de Simpson, adapté de Simpson et al. (1957)

Score de Simpson	Définition
1	Résection macroscopique complète de la tumeur avec excision de la dure-mère et de l’os anormal en regard.
2	Résection macroscopique complète de la tumeur avec coagulation simple de la dure-mère.
3	Résection macroscopique complète de la tumeur sans résection ou coagulation de la dure-mère.
4	Résection subtotale
5	Biopsie

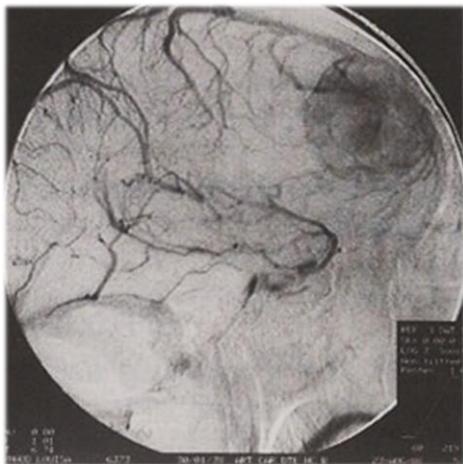
Les études montrent une survie plus longue et de meilleure qualité pour les patients ayant un méningiome bénin lorsque la chirurgie est complète ou couplée avec une radiothérapie conformationnelle sur un éventuel reliquat tumoral (90–92). Les techniques moderne de radiothérapie permettent d’obtenir des résultats sur le contrôle de la maladie comparables à ceux d’une chirurgie agressive tout en diminuant les risques de déficits neurologiques post opératoires.

En effet, les paradigmes actuels de prise en charge d’un méningiome prennent en considération la localisation de la tumeur afin de diminuer tout déficit causé par la chirurgie.

Ainsi, pour les méningiomes de la convexité, olfactifs, du tiers antérieur du sinus sagittal et certains tentoriels et de la fosse postérieure, une résection complète est attendue (Simpson 1-2).

Pour des lésions moins accessibles (région pétroclivale, des 2/3 postérieurs du sinus sagittal, variant interne sphénoïdal, extension dans le sinus caverneux), une résection subtotale ou partielle prenant en compte les enjeux fonctionnels peut être proposée avec radiothérapie conformationnelle adjuvante.

#### **d. Angiographie et embolisation pré opératoire**



*Figure 4 : Angiographie avec visualisation du blush artériel du méningiome frontal  
Manuel de Neurochirurgie, Campus de Neurochirurgie*

Les méningiomes sont des tumeurs très richement vascularisée, et, dans certains cas, une embolisation (alcool polyvinyle, gélatine, coils, collagène microfibrillaire) d’une afférence artérielle dont le contrôle per opératoire premier peut s’avérer difficile, peut être nécessaire (base du crâne, méningiomes géants de la convexité) (93–95). Cependant, aucune étude bien conduite prospective ne le confirme. L’une des plus importantes séries, rétrospective, avec plus de 200 patients fait état de complications de l’embolisation pré-opératoire dans 3 à 13% des cas, le plus souvent mineures et réversibles (96). Les risques majeurs aux conséquences sur le long terme peuvent être le remaniement hémorragique intra-tumoral, l’ischémie cérébrale par embolies à distance

du matériel d'embolisation. A cet égard, une embolisation pré opératoire doit être réalisé au plus proche de la date opératoire, idéalement la veille.

Enfin, l'embolisation palliative a été décrite comme alternative thérapeutique chez des patients non opérables. Dans ces cas, la morbidité est corrélée avec la taille et la localisation de la tumeur, l'œdème péri lésionnel et le score de Karnofski préopératoire (94,97).

#### **e. Morbidité opératoire**

Le déficit neurologique focal reste une complication post-opératoire qui peut être dûe à la chirurgie. Des tels déficits sont rapportés entre 2 et 30% des patients selon les séries mais cette grande variabilité doit être interprétée en fonction de la localisation tumorale. Des lésions corticales peuvent être créés à la suite de micro-infarctus en cas d'électrocoagulation d'anastomoses cortico-piales. Concernant les méningiomes de la base du crâne, une attention particulière devra être portée aux nerfs crâniens dont le monitoring per-opératoire peut être nécessaire.

La grande variabilité concernant la morbi-mortalité de telles chirurgie peut aussi être expliquée par la grande variabilité des patients pris en charge. Les facteurs associés à une augmentation de la mortalité sont : une altération de l'état général, l'effet de masse tumoral, un âge avancé, une résection partielle et des remaniements hémorragiques post-opératoires nécessitant une reprise chirurgicale (92).

A l'heure actuelle, les séries chirurgicales de patients âgés (80 ans ou plus) font état de complications post-opératoires dans 9% des cas, avec une sélection attentive des candidats à une telle prise en charge thérapeutique (98,99).

#### **f. Prise en charge péri opératoire**

##### ***Épilepsie***

Il s'agit d'un symptôme fréquent menant au diagnostic à l'imagerie du méningiome. L'épilepsie peut également survenir en post-opératoire. Les thérapies prophylactiques ne sont pas indiquées chez les patients sans épisode de comitialité. Dans certaines pratiques, dans les jours précédents l'exérèse d'un méningiome supra-tentorial, la chirurgie est encadrée par des

anti-convulsivants dont le sevrage devra débuter en post opératoire, de manière progressive (100).

### ***Œdème cérébral***

Les glucocorticoïdes peuvent être prescrits en préopératoire pour réduire l'œdème péri tumoral chez les patients symptomatiques. En peropératoire, divers recours sont possibles afin de contrôler la pression intracrânienne dans le cas de tumeurs volumineuses : glucocorticoïdes, osmothérapie, hypocapnie. Le sevrage des glucocorticoïdes devra être débuté en post opératoire et la période de sevrage sera corrélée à la dose et la durée de prescription depuis l'introduction afin d'éviter tout effet rebond ou toute insuffisance corticotrope.

### ***Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires***

Ces complications sont connues pour être associées aux chirurgies encéphaliques. Par ailleurs, l'expression de facteurs tissulaires par les méningiomes favorisant des contextes d'hypercoagulabilité peropératoire de type CIVD-like ont été mis en évidence (101–104). Une série de 275 résections de méningiomes avec scintigraphie de ventilation-perfusion et échographie veineuse des membres inférieurs systématiques en post-opératoire rapporte 4% d'embolies pulmonaires et 26% de thromboses veineuses des membres inférieurs. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs d'une telle complication étaient l'âge > 65ans et un indice de performance-status (PS) post opératoire dégradé. L'anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est donc recommandée en post-opératoire des craniotomies d'exérèse de telles tumeurs avec contention veineuse jusqu'à la récupération d'un statut ambulatoire par le patient (105).

### **g. Radiothérapie**

Les études observationnelles indiquent que la radiothérapie réalisée rapidement en post opératoire d'une résection subtotale d'un méningiome atypique ou de grade III augmente de manière significative la survie sans récurrence en comparaison avec la résection seule.

Une radiothérapie adjuvante réalisée dans le cadre d'une résection incomplète d'un méningiome de grade I améliore également le contrôle local de la maladie mais la majorité des patients, du fait du profil tumoral, ne progressera pas ou lentement à la suite de la chirurgie, et ce, même en dehors de toute irradiation adjuvante. La progression locale d'un méningiome de grade I après résection subtotale est évaluée à 40 à 50% des cas après 5 ans de suivi (106). Ainsi, la réalisation d'une telle prise en charge doit être sélective et réservée aux cas de méningiomes de localisation à risque (base du crâne, à proximité du sinus sagittal supérieur dans son tiers postérieur) (107).

La délimitation du reliquat tumoral post opératoire, par le biais des techniques de neuroimagerie modernes, est l'un des critères d'efficacité de la radiothérapie adjuvante. La maladie résiduelle des méningiomes de grade I est traitée par des doses allant généralement de 50 à 54 Gy (ou 1.8 à 2 Gy par fraction). Pour les méningiomes de grade II et III, les doses sont plus élevées. Aucune amélioration du contrôle de la maladie locale n'est rapportée pour les méningiomes de grade I en comparaison avec une chirurgie seule (108).

La radiothérapie joue un rôle important pour le contrôle des méningiomes dont la proximité avec des structures cérébrales critiques en contre-indique la chirurgie (méningiomes de la base du crâne, méningiomes de la gaine des nerfs optiques) (109). La taille tumorale est un facteur important dans la décision d'une radiothérapie seule, du fait du risque d'œdème péri lésionnel pouvant en majorer les effets : déficit neurologique, comitialité, engagements cérébraux.

Les techniques actuelles de radiothérapie conformationnelle comme la radiochirurgie stéréotaxique, la radiothérapie stéréotaxique fractionnée, la radiothérapie en intensité modulée, l'arcthérapie avec modulation d'intensité volumétrique et la proton-thérapie réduisent les doses reçues par le parenchyme sain à proximité de la tumeur en comparaison avec les anciennes techniques de radiothérapie. Cela représente un intérêt particulier pour les lésions à proximité des paires crâniennes ou de l'hypophyse.

### ***Radiochirurgie***

Cette technique, par l'utilisation de plusieurs faisceaux convergents, permet de délivrer sur le site tumoral, une dose unique élevée de photons X avec une dose délivrée aux structures voisines très faible. La précision du ciblage repose sur l'utilisation d'un système de localisation stéréotaxique externe (cadre, masque, avec boîte Z ou fiduciaires collés). Cette technique de radiothérapie représente une alternative équivalente à la chirurgie pour les petites lésions dont la localisation grève la chirurgie d'une morbi-mortalité importante (110–114). 3 séries concernant environ 400 patients porteurs d'un méningiome du sinus caverneux traités par radiochirurgie à des doses comprises entre 12 et 14 Gy, rapportent un contrôle tumoral entre 94 et 98% à 5 ans. Une étude de toxicité de doses recommande de ne pas dépasser 18Gy pour éviter tout effet délétère sur les paires crâniennes (110,115,116).

### ***Radiothérapie stéréotaxique fractionnée***

Le principe général reste le même que celui de la radiochirurgie, cependant, le fractionnement de dose en constitue la principale différence. La tolérance des tissus sains périphérique en est donc meilleure et la dose totale délivrée peut être supérieure. Les indications de choix sont les méningiomes de la gaine des nerfs optiques ou les lésions à proximité du chiasma (117), les lésions dont le volume est plus important que celui des lésions traitées par radiochirurgie. Il s'agit d'une technique qui peut être utilisée également en adjuvant d'une chirurgie d'exérèse sub-totale. Concernant les méningiomes de la gaine des nerfs optique, les nombreuses séries (faibles effectifs cependant) rapportent, en plus du contrôle tumoral, une stabilisation voire une amélioration de l'acuité visuelle dans 80% des cas (118).

### ***Radiothérapies avec intensité modulée et arcthérapie***

Ces techniques d'irradiation d'intensité modulée, couplée ou non à l'arcthérapie sont particulièrement adaptées au traitement des méningiomes étendus de la base du crâne (119).

## **Radiothérapie particulière**

La radiothérapie par particules lourdes, comme les protons ou ions carbone reste très confidentielle et peu répandue mais voit son utilisation de plus en plus fréquente. Le rationnel de recours à ce type de thérapie repose sur la diminution des effets secondaires à long terme de la radiothérapie standard à photons X par épargne des tissus sains environnants du fait des propriétés de libération énergétique ultra-focale (120,121). Néanmoins, les cyclotrons médicaux restent trop peu nombreux en Europe, ce qui explique la concurrence avec la radiothérapie conformationnelle classique.

## **h. Chimiothérapies**

De nombreux protocoles de chimiothérapie ont été étudiés dans le traitement des méningiomes atypiques et anaplasiques. Ces traitements visent à proposer au patient une alternative thérapeutique quand les thérapies conventionnelles ont échoué.

La mifepristone, agent anti progestatif, a été utilisée pour traiter les méningiomes bénins qui ne peuvent être réséqués. Les résultats ont été négatifs dans une étude de phase III, menée en double aveugle, randomisée, avec un groupe témoin impliquant 193 patients (78).

L'interféron  $\alpha$ -2B a été utilisé dans une petite série de 6 patients avec un méningiome récidivant de grade I, II ou III. Cinq patients ont montré une réponse positive et une stabilisation du volume tumoral entre 6 et 14 mois (78).

D'autres travaux étudiant l'hydroxyurée et le témozolomide, sur des méningiomes de grade I II ou III n'ont apporté aucun résultat probant (122–124).

D'autres molécules agissant sur les récepteurs des facteurs de croissance des méningiomes sont en cours d'évaluation. Le PDGF (*Platelet-derived growth factor*) et ses récepteurs (particulièrement PDGFA, PDGF-B et PDGF- $\beta$ -receptor) sont exprimés dans les méningiomes. Leur surexpression provoque une augmentation de la division cellulaire et de la prolifération tumorale. Ces constats permettent de rechercher de nouvelles voies thérapeutiques. Le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et ses récepteurs sont aussi exprimés dans les méningiomes. Ils jouent un rôle dans l'angiogenèse. Cette expression est

augmentée dans les méningiomes de grade II et III par rapport aux méningiomes de grade I. Le PDGF et l'EGF (*epidermal growth factor*) augmentent l'expression de VEGF. Ainsi les molécules anti-PDGF, anti-EGF et anti-VEGF peuvent aider au contrôle de la prolifération tumorale par une action anti-angiogénique (125). L'expression des récepteurs à la somatostatine dans les méningiomes pourrait les rendre sensibles à des thérapeutiques associant une molécule chimiotoxique ou radioélément et un analogue de la somatostatine (126,127).

#### **i. Cas particuliers des patients âgés**

La radiothérapie seule représente une alternative pour le traitement des méningiomes chez les patients âgés, notamment pour les petites tumeurs profondes ou en zone fonctionnelle critique. Dans une étude rétrospective de 121 patients au diagnostic à l'imagerie de méningiome (âge médian 73 ans, 70 à 85 ans), la radiothérapie stéréotaxique fractionnée était associée à un contrôle de la maladie > 90% avec une survie à 5 ans associée à une très faible toxicité sans nouveau déficit neurologique. Les 2/3 des tumeurs traitées étaient des méningiomes sphénoïdaux (variant interne), pétroclivaux, fronto-basaux. Cependant, la taille tumorale doit impérativement être considérée, et toute lésion dont l'effet de masse est important devrait être contre-indiquée du fait des réactions œdémateuses induites par la radiothérapie.

### **8. Contrôle local de la maladie et résultats fonctionnels**

La décision thérapeutique doit être adaptée à chaque patient, au regard de l'état général, de l'histoire médicale personnelle et des caractéristiques tumorales (localisation anatomique et volume). Trois grands groupes de méningiomes selon leur localisation peuvent être individualisés :

### **a. Les méningiomes de la convexité**

Les méningiomes de la convexité, le plus souvent de grade OMS I sont associés à un excellent pronostic sur le long terme à la suite d'une résection complète. Les pourcentages de récurrences pour les méningiomes réséqués sont de 3 à 10% avec un score Simpson 1-2, (87,89,128,129), 10 à 25% avec un score de Simpson 3 et 33 à 50% avec un score de Simpson 4. Une augmentation de l'index de prolifération MIB-1 ainsi que des atypies histologiques majorent ce risque de récurrence (49,89,130). Les complications chirurgicales surviennent dans 8 à 10% des cas, dont 2% de déficit moteur aggravé pour les tumeurs dont la taille excède 4 cm de grand axe (130).

### **b. Les méningiomes de la base du crâne**

La prise en charge de ces méningiomes reste difficile et de diagnostic tardif en raison d'une évolution généralement indolente (131). Du fait de la proximité avec les structures vasculaires, les paires crâniennes et le tronc cérébral, des résections complètes sont difficiles et grevées de risques majeurs. En raison de ces limites techniques, la fréquence de récurrence locale de ces méningiomes est plus importante que celle des méningiomes de la convexité. Une série concernant 100 méningiomes de la base du crâne (131) rapporte des données de contrôle local de la maladie et de complications associées à la surveillance seule, chirurgie complétée par radiothérapie ou radiothérapie seule (radiochirurgie, radiothérapie conformationnelle fractionnée). Le paradigme de prise en charge est le suivant : surveillance seule pour les lésions de taille stable et asymptomatiques, chirurgie pour les lésions symptomatiques, croissantes rapidement ou associées à un œdème péri-lésionnel ou un effet de masse, avec ou sans radiothérapie adjuvante selon le reliquat et radiothérapie seule pour les patients récusés pour une prise en charge chirurgicale. 15 patients ont bénéficié d'une surveillance seule, 72 méningiomes ont été opérés dont 27 avec radiothérapie adjuvante et 13 irradiés sans chirurgie. Au terme d'un suivi médian de 5 ans, seulement un patient a récidivé localement. Aucun décès n'est rapporté. Les complications chirurgicales majeures recensées sont des cas d'hémiplégie (2.8%), déficit des paires crâniennes de novo (2.8%) et ostéomyélite septique (1.4%). Une autre série de 101 méningiomes de la base du crâne (66

avec radiothérapies seule ou 35 en adjuvant d'une chirurgie) rapporte après un suivi médian de 5 ans, un contrôle dans 95% des cas à 5 ans et 92% entre 10 et 15 ans (132).

### **c. Méningiomes de la gaine des nerfs optiques**

La radiothérapie, conventionnelle ou stéréotaxique peut être le traitement de première ligne pour ces localisations tumorales (118,133–135). Les données de tolérance et de contrôle de la maladie dans une première série de 34 patients (134) permettent d'établir une amélioration ou stabilisation de la vision dans 41% et 50% des cas respectivement, et la survenue de complications dans moins de 40% des cas (syndrome sec oculaire, cataracte et rétinopathies radio-induites). Les données d'une seconde étude (32 patients dont 25 avec radiothérapie en première intention et 7 en adjuvant d'une chirurgie) font état, après 4,5 ans de suivi médian d'une stabilité dans 81% des cas et une réponse partielle dans 19% des cas. La symptomatologie visuelle a été améliorée pour 38% des patients avec un seul cas d'aggravation secondaire (133).

### **d. Méningiomes radio-induits**

Les données de la littérature restent très limitées dans ce domaine mais il apparaîtrait que les paradigmes de prise en charge des méningiomes sporadiques ou autres soient applicables. Cependant, en cas de traitement par radiothérapie première, sans preuve histologique, du fait des atypies et des index de prolifération plus élevés classiquement retrouvés, les doses délivrées devraient être plus élevées (136,137).

## **9. Surveillance après traitement initial**

La preuve de récurrence ou de progression de la maladie résiduelle doit être apportée par l'imagerie cérébrale. A l'heure actuelle, l'IRM reste l'imagerie de référence pour établir ce diagnostic. Aucune étude ne définit la fréquence de ce suivi. Cependant, il est admis que, quelle que soit la prise en charge (surveillance active, traitement chirurgical ou radiothérapie) ce schéma peut être suivi : IRM dans les 6 premiers mois suivants la découverte de la lésion

ou la prise en charge, puis annuelle pendant les 3 à 5 années suivantes puis tous les deux à trois ans.

En cas de récurrence avérée à l'imagerie, le paradigme de prise en charge restera le même que celui de la découverte d'un méningiome de novo.

## II. Acétate de cyprotérone

### 1. Pharmacologie et mode d'action

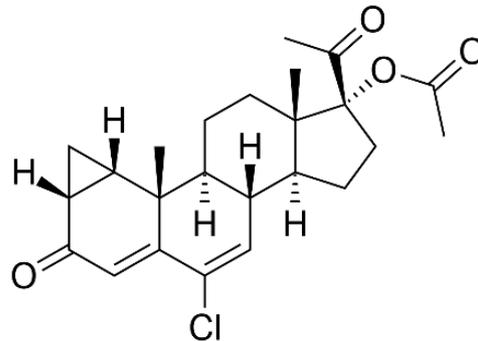


Figure 5 : Molécule d'acétate de cyprotérone

L'acétate de 6-chloro-17 $\alpha$ -hydroxy-1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ -méthylènegna-4,6-diène-3,20-dione ou acétate de cyprotérone (AdC) est un stéroïde de synthèse dérivé de l'acétate de 17-hydroxyprogesterone (138):

L'AdC possède deux actions distinctes conduisant à la baisse des androgènes plasmatiques :

- L'une périphérique, par inhibition compétitive aux récepteurs des androgènes. En particulier la liaison de la dihydrotestostérone (sous-actif de la testostérone dont l'effet est plus marqué sur les variantes sexuelles reproductives) et son récepteur.
- L'autre, centrale. Etant un puissant progestatif (activité relative de 1200), l'AdC exerce une forte inhibition de l'hormone lutéinisante (LH) par rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Ainsi, l'AdC inhibe la sécrétion d'androgène par son effet anti-gonadotrope et diminue l'action de ceux-ci par son effet d'inhibiteur compétitif à leurs récepteurs. Cette double action explique l'intérêt porté à ce médicament chez la femme comme traitement de l'hirsutisme mais aussi comme traitement palliatif du cancer de prostate ou des pulsions sexuelles chez l'homme. (138).

## 2. Indications

En France, son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) limite son indication et son remboursement aux cas suivant :

- Chez l'homme : comme « traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate » (200 à 300 mg par jour) et la « réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique » (instauration à 100mg par jour)
- Chez la femme : comme traitement de « l'hirsutisme féminin majeur d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) avec retentissement grave psychoaffectif et social » (instauration à 50mg par jour, puis dose d'entretien entre 25 et 50mg par jour avec association à un oestrogénique, les 20 premiers jours du cycle) (139)

## 3. Volumes de prescriptions

En Europe, les volumes de prescriptions les plus importants sont rapportés en France, depuis 2014 (figure 6), avec un pic de prescription pour les femmes entre 20 et 30 ans (figure 7).

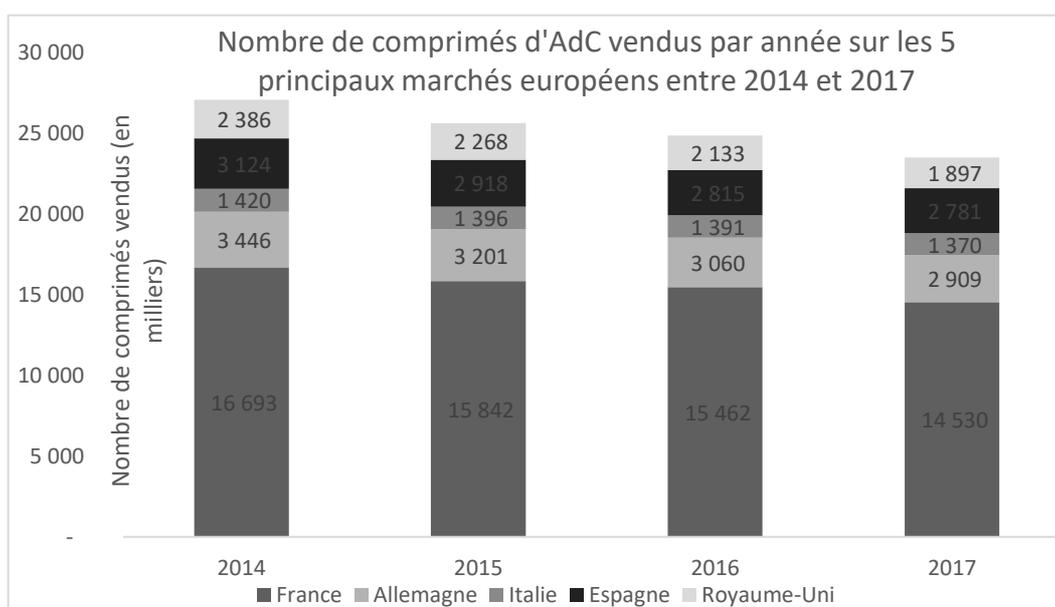


Figure 6 : Volume de prescription de l'Acétate de Cyprotérone sur les 5 principaux marchés européens, d'après Rapport Final Etude Acétate de Cyprotérone et Risque de Méningiome, GIS ANSM CNAM Juin 2019

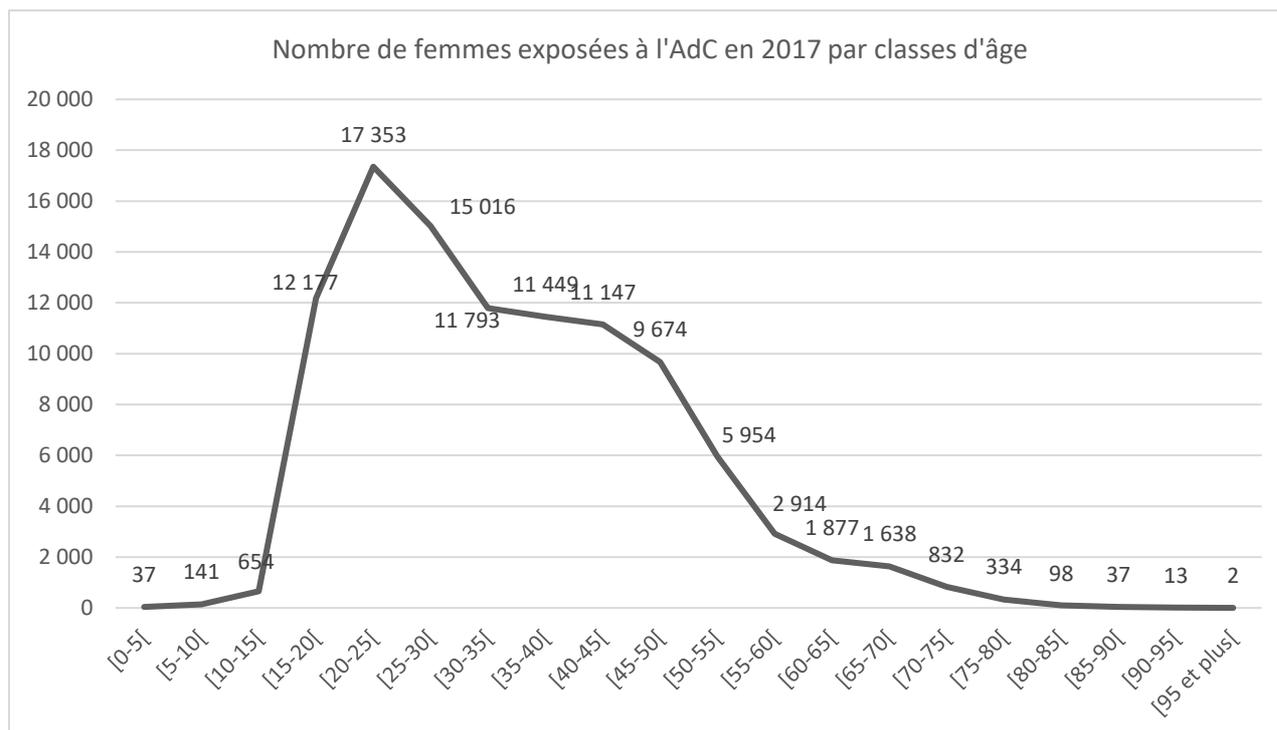


Figure 7 : Nombre de femmes exposées à l'acétate de cyprotérone en 2017 par classes d'âge, d'après Rapport Final Etude Acétate de Cyprotérone et Risque de Méningiome, GIS ANSM CNAM Juin 2019

#### 4. Un lien entre méningiomes et acétate de cyprotérone ?

En 2009, les autorités sanitaires françaises alertent l'Agence européenne des médicaments (AEM) suite à la publication affichée de Froelich *et al.* (Congrès Européen d'Endocrinologie, Berlin, 2008) qui met en évidence une association entre l'exposition à l'AdC et la survenue de méningiome. La communauté scientifique commence également à communiquer et rapporter divers cas de méningiomes diagnostiqués dans un contexte de prise d'AdC : En 2007, Gazeri *et al.* (140) ont rapporté le cas d'une patiente transgenre (*male-to-female*) de 28 ans traitées par AdC pendant 5 ans ayant développé un méningiome méningo-épithélial géant grade I de la gouttière olfactive, puis Cebula *et al.* ont montré la régression d'un méningiome après l'arrêt de ce traitement chez une autre patiente transgenre (141), phénomène confirmé plus tard par une série de 12 patients de Bernat *et al.* (142) et Shimizu *et al.* (143).

En résulte alors un travail européen autour de cette association entraînant alors la modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament et de la notice

avec ajout du risque de méningiome en contre-indication, précautions d'emploi et effets indésirables.

Une étude de cohorte de type exposés/non-exposés est mise en place par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) qui constitue la première étude nationale sur l'association entre méningiomes et AdC. Les résultats, fin 2018, confirment ce risque déjà connu (comités d'experts indépendants et multidisciplinaires : endocrinologues, médecins généralistes, gynécologues, dermatologues et neurochirurgiens). Un fort effet dose est mis en évidence : au-delà de 6 mois d'utilisation à forte dose, le risque de développer un méningiome est multiplié par 7, et s'élève à 20 au-delà de 5 ans d'utilisation à 50mg par jour ou 10 ans à 25mg par jour, soit une dose cumulée de 60 grammes.

Des recommandations générales sont alors éditées :

- Indications hors AMM à proscrire
- Durée de prescription limitée, à dose minimale efficace
- Réévaluation de la balance bénéfices/risques régulière
- Surveillance IRM :
  - à l'initiation du traitement puis à 5 ans en cas de normalité puis tous les deux ans
  - aucune IRM systématique en cas d'arrêt du traitement
  - arrêt définitif du traitement en cas de découverte d'un méningiome

Fin 2018, une attestation annuelle d'informations aux patients a été créée dont dépendront la prescription et la délivrance du traitement.

## **PARTIE 2 : ARTICLE**

# Méningiomes et hormonothérapie : cohorte monocentrique, rétrospective, épidémiologique de 388 patients traités par chirurgie ou radiothérapie pour un méningiome intracrânien.

## Auteurs :

Edouard SAMARUT<sup>1</sup> et Alexandre LUGAT<sup>2</sup>, Aymeric AMELOT<sup>3</sup>, Emeric SCHARBARG<sup>2</sup>, Samy HADJADJ<sup>2</sup>, Bertrand CARIOU<sup>2</sup>, Delphine LOUSSOUARN<sup>4</sup>, François THILLAYS<sup>5</sup>, Kevin BUFFENOIR<sup>1</sup>, Delphine DRUI<sup>2</sup> et Vincent ROUALDES<sup>1</sup>.

- 1- Service de Neurotraumatologie, Neurochirurgie, CHU de Nantes
- 2- Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, CHU de Nantes
- 3- Service de Neurochirurgie, AP-HP, Pitié-Salpêtrière
- 4- Service de d'Anatomopathologie, CHU de Nantes
- 5- Service de Radiothérapie, ICO René Gauducheau

## I. Introduction

Les méningiomes sont des tumeurs intracrâniennes, extra-parenchymateuses développées à partir de cellules non neuro-épithéliales : les cellules arachnoïdiennes (3). Ce sont les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes représentant 20 à 30% des tumeurs du système nerveux central (1,46,145).

La plupart des méningiomes sont bénins, se développant lentement avec une longue période asymptomatique. La découverte peut être fortuite sur une imagerie cérébrale ou bien révélée par des symptômes neurologiques comme une crise comitiale, un déficit sensitivomoteur focal ou des céphalées (146). Mais les méningiomes peuvent être plus agressifs : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les classe en 3 grades : histologie bénigne pour le grade I, plus agressif avec un développement rapide pour le grade II et grade III si le comportement local est agressif ou s'il y a une dissémination métastatique (40).

Actuellement, seulement deux facteurs de risque de méningiomes ont été mis en évidence : l'antécédent d'exposition à des rayonnements ionisants, qu'elle soit thérapeutique (147) ou accidentelle (148) et certains syndromes de prédisposition génétique en particulier la Neurofibromatose de type 2 (NF2) (88).

La prévalence des méningiomes est de 50,4 à 70/100 000 et l'incidence chez la femme est deux à trois fois plus élevée que chez l'homme (149). Étant donnée cette prédominance féminine et la découverte de l'expression de récepteurs à la progestérone par les

méningiomes dès 1993 par Carroll *et al.* (150) , les auteurs se sont intéressés à l'influence de l'exposition hormonale comme facteur de risque de méningiomes.

Les premières études apportaient des conclusions contradictoires concernant l'exposition à une contraception orale (151–153). En 2007, Gazzeri *et al.* ont rapporté le cas d'une patiente transgenre (*male-to-female*) de 28 ans traitées par acétate de cyprotérone (AdC) pendant 5 ans ayant développé un méningiome méningo-épithélial géant grade I de la gouttière olfactive (140), puis Cebula *et al.* ont montré la régression d'un méningiome après l'arrêt de ce traitement chez une autre patiente transgenre (141), phénomène confirmé plus tard par une série de 12 patients (142). Enfin, une cohorte rétrospective de 2011 a montré un risque augmenté de méningiomes chez les patients exposés à de forte dose d'AdC (144).

L'AdC est un médicament anti-androgénique dérivé de l'hydroxyprogestérone avec une activité progestative relative de 1200 (138). Ce médicament n'est pas autorisé aux États-Unis par la *Food and Drug Administration* (FDA) mais il est largement prescrit dans les autres pays. En France, son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) limite son indication à l'hirsutisme sévère idiopathique et au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) à la dose de 50mg/j ainsi que dans le traitement palliatif de l'adénocarcinome prostatique ou pour des troubles des conduites sexuelles à la dose de 100 à 300 mg/j mais il est fréquemment prescrit hors-AMM à visée contraceptive ou comme traitement de l'acné (139).

Récemment, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a lancé une alerte sur l'AdC basée sur les résultats d'une étude de cohorte de 2006 à 2015 retrouvant un risque de méningiome augmenté de 7 fois après une exposition de 6 mois à l'AdC et de 20 fois si la dose cumulée dépasse les 60 grammes.

Étant donné ce contexte et sachant que la prescription d'AdC en France est importante (89 000 femmes avaient au moins une prescription en 2017), nous avons exploré les potentielles relation entre l'exposition à l'AdC et les méningiomes.

## **II. Patients et méthode**

### **1. Objectifs**

Il s'agissait d'une étude monocentrique, épidémiologique, rétrospective, menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes et à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) René Gauducheau. Les données étaient collectées à partir des observations et courriers des praticiens sur les logiciels Clinicom, Millenium et DXcare.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la prévalence de l'exposition à l'AdC chez les patients ayant eu un ou plusieurs méningiomes intracrâniens traités chirurgicalement ou par radiothérapie. Les objectifs secondaires étaient d'établir une description des patients ayant eu un méningiome intracrânien à Nantes ainsi qu'établir s'il existait une différence dans les caractéristiques intrinsèques et tumorales des patients exposés à l'AdC par rapport aux patients n'ayant pas eu d'exposition hormonale et aux patients ayant été exposés à d'autres hormones.

### **2. Patients**

Les patients éligibles à l'inclusion étaient toutes les personnes ayant été traitées chirurgicalement pour un méningiome intracrânien avec confirmation anatomopathologique au CHU de Nantes ainsi que tous les patients ayant été traités par radiothérapie conformationnelle pour un méningiome à l'ICO René Gauducheau, que nous avons retrouvés à partir des actes codés du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), entre le 1 janvier 2014 et le 31 décembre 2017.

Les critères d'exclusion étaient les méningiomes extra-crâniens et les facteurs de risques déjà connus de méningiomes : la mutation NF2 et l'exposition accidentelle ou thérapeutique préalable à des rayonnements ionisants.

### **3. Données collectées**

Le comité local d'éthique (Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la santé : GNEDS) a approuvé le recueil ainsi que l'exploitation de ces données (avis en date du 12 novembre 2018).

A partir des comptes rendus de consultations d’anesthésie, de consultations de neurochirurgie ou de consultations de radiothérapie nous avons recueilli : l’âge au diagnostic, le sexe (homme, femme, transgenre), l’Indice de Masse Corporelle (IMC), le mode de découverte (fortuit ou symptomatique), le nombre de méningiomes, l’évolution après le premier traitement, le type de radiothérapie conformationnelle (fractionnée ou radiochirurgie), la dose cumulée et le nombre de séances. Nous avons aussi recherché pour les femmes : l’antécédent de SOPK, de cancer du sein, le nombre de grossesses, la prise actuelle ou passée d’AdC, de tamoxifène, de contraception orale, de clomiphène ou d’un traitement hormonal substitutif de la ménopause. Pour les hommes, nous avons recherché : l’antécédent d’un cancer du sein, d’un cancer de prostate, la prise actuelle ou passée d’AdC ou d’une substitution hormonale en androgènes.

A partir des compte-rendus de radiologie, nous avons recueilli la localisation de la tumeur (supra ou infratentorielle) et la taille, si la taille n’était pas décrite, nous avons mesuré la lésion dans son plus grand axe sur la tomodensitométrie (TDM) ou l’Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire (IRM) préopératoire ou pré-radiothérapie.

A partir du compte rendu de neurochirurgie nous avons gradé le score Simpson selon

<b>Score de Simpson</b>	<b>Définition</b>
<b>1</b>	Résection macroscopique complète de la tumeur avec excision de la dure-mère et de l’os anormal en regard.
<b>2</b>	Résection macroscopique complète de la tumeur avec coagulation simple de la dure-mère.
<b>3</b>	Résection macroscopique complète de la tumeur sans résection ou coagulation de la dure-mère.
<b>4</b>	Résection subtotale
<b>5</b>	Biopsie

le tableau III (90).

*Tableau III : Score de Simpson, adapté de Simpson et al. (1957)*

A partir des comptes rendus anatomopathologiques nous avons recueilli les caractéristiques tumorales : le grade OMS et la présence de récepteurs hormonaux (testostérone, progestérone, estradiol).

#### **4. Analyses statistiques**

L'ensemble des données chiffrées a été intégré puis analysé sous Microsoft Excel 2019 v.16.26. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism 7 v7.0a.

Le sexe, l'antécédent de traitement hormonal, de SPOK, de cancer du sein, la découverte fortuite ou symptomatique, le grade OMS, le score de Simpson, la présence de récepteurs hormonaux, le type de radiothérapie conformationnelle, la multiplicité des tumeurs et l'évolution étaient des variables catégorielles. L'âge au diagnostic, l'IMC, le nombre de grossesses, la taille tumorale, le nombre de tumeurs, la dose cumulée en radiothérapie conformationnelle et le nombre de séances étaient des variables continues.

Les résultats sont présentés en moyenne avec l'écart type ou en médiane pour les variables continues et en pourcentage pour les variables catégorielles.

Nous avons effectué les tests de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis pour comparer les variables continues. Nous avons effectué le test exact de Fisher ou du Chi<sup>2</sup> pour les données catégorielles.

Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

### III. Résultats

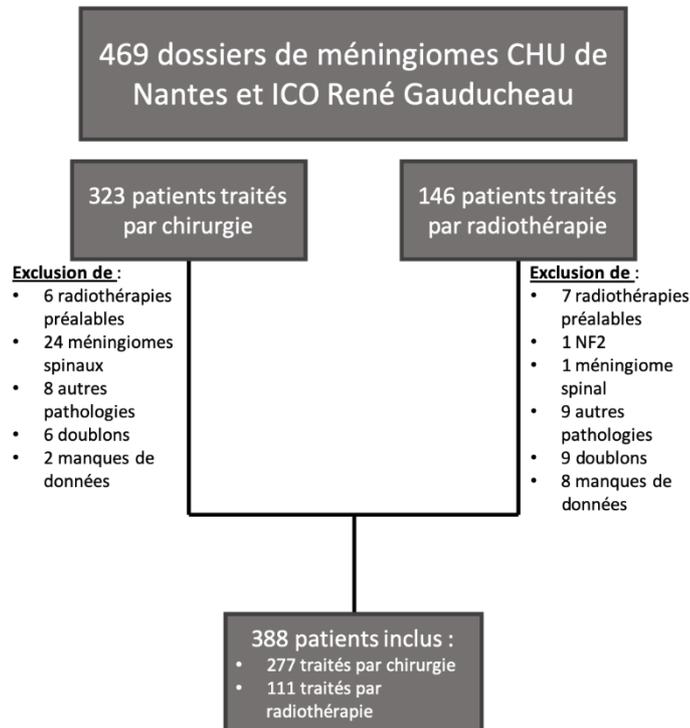


Figure 8 : Diagramme de flux de l'étude

#### 1. Caractéristiques des patients inclus

Nous avons inclus 388 patients, 277 traités chirurgicalement au CHU de Nantes et 111 traités par radiothérapie à l'ICO René Gauducheau. Les principales caractéristiques sont détaillées dans le tableau V. Il y avait 292 femmes (75,3%) pour 96 hommes (24,7%). L'âge moyen au diagnostic était de 60,7 +/- 13,05 ans. L'IMC moyen était de 26,29 +/- 5,64 kg/m<sup>2</sup>. Le nombre moyen de grossesses par femme était de 2,41 +/- 1,7. La découverte était symptomatique dans 88,4% des cas, la localisation était supratentorielle dans 86,6 % des cas. La taille moyenne de la tumeur était de 3,85 cm (+/- 1,66) dans son plus grand axe. Le nombre de patients en fonction du nombre de patients est représenté figure 9. 6,8% des patients avaient 2 méningiomes ou plus.

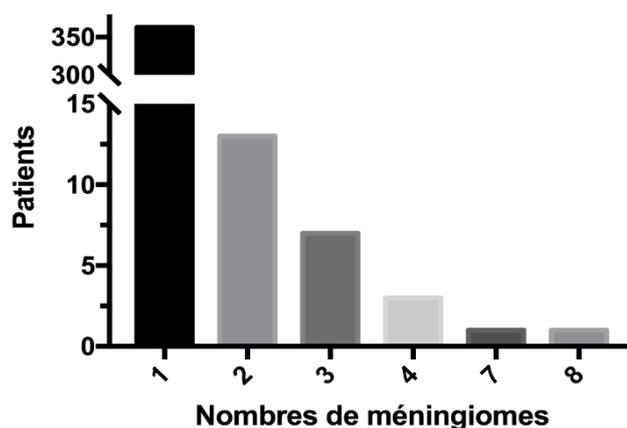


Figure 9 : Nombre de patients en fonction du nombre de méningiomes

Parmi les patients traités chirurgicalement, le grade OMS était de I pour 81,8% des cas, il était plus élevé dans 18,2 % des cas (Grades II et III). 89,5% des patients avaient un score de Simpson <3, il était égal ou supérieur dans 10,5% des cas (Simpson 3,4,5). Pour 73 tumeurs une recherche de récepteurs à la progestérone a été réalisée, elle était positive dans 89% des cas.

Parmi les patients traités par radiothérapie, 94 l'ont été par radiothérapie fractionnée (dose cumulée moyenne 53,2 +/- 4,5 Gy) et 17 par radiochirurgie. 27% avait été opérés en première intention.

L'évolution après le traitement est disponible tableau IV.

Tableau IV : Évolution des méningiomes après traitement par chirurgie ou radiothérapie, en valeur absolue avec pourcentage de l'effectif

Évolution après traitement	Valeurs	Effectif
<b>Évolution après chirurgie</b>		270
• Guérison	231 (85,6%)	-
• Stabilisation	23 (8,5%)	-
• Réévolution	11 (4,1%)	-
• Réduction du volume	5 (1,9%)	-
<b>Évolution après radiothérapie</b>		75
• Guérison	0 (0%)	-
• Stabilisation	52 (69,3%)	-
• Réévolution	7 (9,4%)	-
• Réduction du volume	16 (21,3%)	-

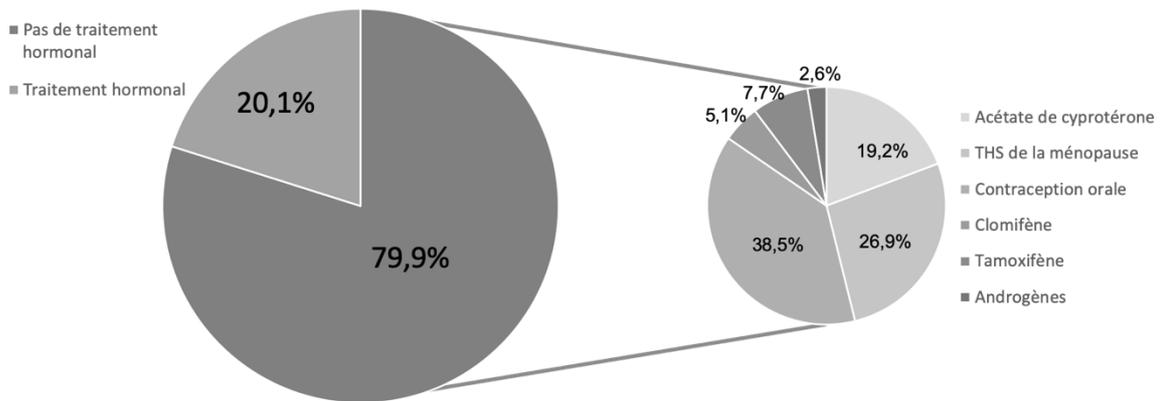


Figure 10 : Répartition en pourcentage des traitements hormonaux

Parmi les 388 patients, la prévalence de l'exposition actuelle ou passée à l'AdC était de 3,9% (15 patients). 16,2% (63 patients) étaient exposés à un autre traitement hormonal. Pour 79,9% (310 patients) nous n'avons pas pu mettre en évidence d'antécédent de prise de traitement hormonal. La répartition des patients selon le traitement hormonal est représentée dans la figure 10.

Tableau V : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude, valeurs exprimées en moyennes avec écart-types ou en valeur absolue avec pourcentage de l'effectif

<b>Caractéristiques</b>	<b>Valeurs</b>	<b>Effectif</b>
<b>Âge au diagnostic (années)</b>	60,7 (17-96)	388
<b>Sex ratio (femmes/hommes)</b>	292/96	-
<b>Découverte symptomatique</b>	343 (88,4%)	-
<b>Nombre de grossesses</b>		242
0	34 (14,0%)	-
1 à 3	165 (68,2%)	-
> 3	43 (17,8%)	-
<b>Grossesses multiples</b>	4 (1,8%)	-
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,3 +/- 5,6	382
< 18.5	11 (2,9%)	-
18.5 – 25	147 (38,5%)	-
> 25	224 (58,6%)	-
<b>Localisation (supra/infra)</b>	336/52	-
<b>Méningiomes multiples (2 ou plus)</b>	25 (6,4%)	388
<b>Taille du plus grand axe tumoral (cm)</b>	4.4 +/- 5	303
• < 1 cm	6 (1,9%)	-
• 1 à 3 cm	82 (27,1%)	-
• 3 à 6 cm	167 (55,1%)	-
• 6 à 9 cm	43 (14,2%)	-
• > 9 cm	5 (1,7%)	-
<b>Score de Simpson</b>		276
• 1	99 (35,9%)	-
• 2	148 (53,6%)	-
• 3	13 (4,7%)	-
• 4	16 (5,8%)	-
<b>Grade OMS</b>		275
• I	225 (81,8%)	-
• II	48 (17,5%)	-
• III	2 (0,7%)	-
<b>Expression des récepteurs à la progestérone</b>		76
	68 (89%)	

## 2. Patients exposés à l'acétate de cyprotérone

Les caractéristiques détaillées des patients exposés à l'AdC sont disponibles tableau VI. 14 ont été traités par chirurgie, 1 par radiochirurgie. 26,7 % des patients avaient des méningiomes multiples, un patient avait 7 méningiomes (figure 11), un autre avait 4 méningiomes. L'évolution après le traitement était disponible pour les 14 patients opérés : 8 patients (57,1%) ont été guéris, 1 patient (7,1%) a eu une diminution du volume tumoral et 5 patients (37,7%) ont été stabilisés après le geste.

Tableau VI : Caractéristiques des patients exposés à l'acétate de cyprotérone, valeurs exprimées en moyennes avec écart-types ou en valeur absolue avec pourcentage de l'effectif

Caractéristiques	Valeurs	Effectif
Âge au diagnostic (années)	48,9 (23-84)	15
Sex ratio (femmes/hommes)	12/3	-
Découverte symptomatique	14 (94%)	-
Prise en charge en urgence	11 (70,6%)	-
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 +/- 7,2	-
Localisation (supra/infra)	13/2	-
Méningiomes multiples (2 ou plus)	4 (26,7%)	-
Taille du plus grand axe tumoral (cm)	4.2 +/- 2.0	14
<b>Score de Simpson</b>		-
• 1	4 (28,6%)	-
• 2	8 (57,1%)	-
• 3	0 (0%)	-
• 4	2 (14,3%)	-
<b>Grade OMS</b>		-
• I	10 (71,4%)	-
• II	4(28,6%)	-
• III	0 (0%)	-
<b>Expression de récepteurs à la progestérone</b>		-
	14 (100%)	

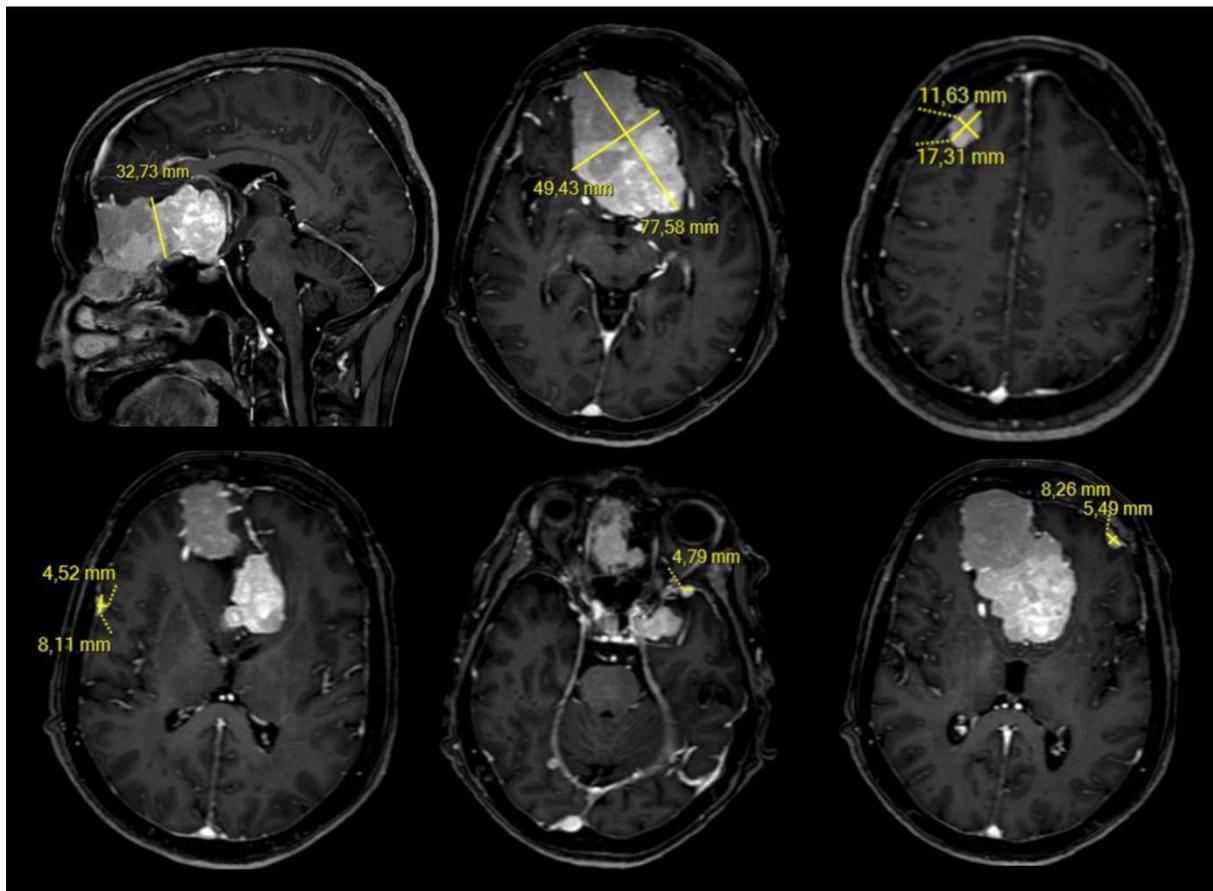


Figure 11 : IRM d'un patient exposé à l'acétate de cyprotérone présentant de multiples méningiomes

L'indication du traitement par AdC était le SOPK pour 4 patientes, à visée contraceptive pour 1 patiente, alopecie pour 1 patiente, comme traitement palliatif du cancer de la prostate pour 1 patient et pour troubles des conduites sexuelles pour 1 patient. Pour les 7 autres patients, l'indication n'était pas clairement établie à partir de nos données. Nous avons pu établir une dose cumulée d'AdC pour 6 patients :  $325,5 \pm 11,7\text{g}$  sur une période de  $17,8 \pm 6,4$  ans.

13 patients ont été pris en charge en urgence pour des symptômes neurologiques comme montré dans le tableau VII.

Tableau VII : Symptômes ayant conduits au diagnostic de méningiomes chez les patients exposés à l'acétate de cyprotérone

<b>Patients</b>	<b>Symptômes</b>
<b>1</b>	Hydrocéphalie
<b>2</b>	Hémi-parésie
<b>3</b>	Cécité brutale
<b>4</b>	Hydrocéphalie
<b>5</b>	Confusion
<b>6</b>	Tuméfaction sous cutanée
<b>7</b>	Aphasie et amnésie
<b>8</b>	Céphalées chroniques
<b>9</b>	Crise convulsive et hémi-parésie
<b>10</b>	Aphasie d'expression
<b>11</b>	Hémi-parésie
<b>12</b>	Coma révélant une hypertension intracrânienne
<b>13</b>	Céphalées chroniques
<b>14</b>	Néuralgie faciale
<b>15</b>	Non connus

### 3. Patients ayant une exposition hormonale à l'exclusion de l'acétate de cyprotérone

Les caractéristiques détaillées des patients ayant eu une exposition hormonale autre sont disponibles tableau VIII. 59 ont été traités par chirurgie et 9 par radiothérapie fractionnée, la dose cumulée moyenne était de 52,9 +/- 4,1 Gy. L'évolution était disponible pour 57 patients : 41 patients (71,9%) ont été guéris, une stabilisation a été obtenue pour 10 patients (17,5%), une réduction du volume tumoral pour 3 patients (5,3%) et enfin 3 patients (5,3%) ont eu une réévolution tumorale.

Tableau VIII : Caractéristiques des patients exposés aux autres hormones, valeurs exprimées en moyennes avec écart-types ou en valeur absolue avec pourcentage de l'effectif

Caractéristiques	Valeurs	Effectif
Âge au diagnostic (années)	57,8 (33-85)	63
Sex ratio (femmes/hommes)	61/2	-
Découverte symptomatique	54 (85,7%)	-
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,9 +/- 4,8	-
Localisation (supra/infra)	57/6	-
Méningiomes multiples (2 ou plus)	2 (3,2%)	-
Taille du plus grand axe tumoral (cm)	3,78 +/- 1,69	48
Score de Simpson		53
• 1	20 (37,7%)	-
• 2	26 (49,1%)	-
• 3	2 (3,8%)	-
• 4	5 (9,4%)	-
Grade OMS		52
• I	43 (82,7%)	-
• II	8 (15,4%)	-
• III	1 (1,9%)	-
Expression de récepteurs à la progestérone		12
	10 (83,3%)	

#### 4. Patients sans exposition hormonale retrouvée

Les caractéristiques détaillées des patients sans exposition hormonale retrouvée sont détaillées tableau IX. 210 patients ont été traités chirurgicalement, 100 par radiothérapie dont 16 par radiochirurgie. Pour les 84 traités par radiothérapie fractionnée, la dose moyenne cumulée était de 53,3 +/- 4,6 Gy. L'évolution était disponible pour 273 patients : 180 patients (65,9%) ont été guéris, une stabilisation a été obtenue pour 61 patients (22,3%), une réduction du volume tumoral pour 17 patients (6,2%) et enfin 15 patients (5,5%) ont eu une réévolution tumorale.

Tableau IX : Caractéristiques des patients sans exposition hormonale retrouvée, valeurs exprimées en moyennes avec écart-types ou en valeur absolue avec pourcentage de l'effectif

Caractéristiques	Valeurs	Effectif
Âge au diagnostic (années)	61,9 (17-96)	310
Sex ratio (femmes/hommes)	219/91	-
Découverte symptomatique	274 (88,4%)	-
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 +/- 5,7	-
Localisation (supra/infra)	266/44	-
Méningiomes multiples (2 ou plus)	19 (6,1%)	-
Taille du plus grand axe tumoral (cm)	3,85 +/- 1,37	241
Score de Simpson		209
• 1	75 (35,9%)	-
• 2	114 (54,5%)	-
• 3	11 (5,3%)	-
• 4	9 (4,3%)	-
Grade OMS		209
• I	172 (82,3%)	-
• II	36 (17,2%)	-
• III	1 (0,5%)	-
Expression de récepteurs à la progestérone		47
	41 (87,2%)	

## 5. Comparaison des caractéristiques des patients

La comparaison détaillée des caractéristiques est disponible tableau X.

En comparaison au groupe non exposé, les patients ayant été exposés à l'AdC avaient des méningiomes à un âge significativement plus jeune ( $p = 0,0005$ ) mais avaient aussi plus de méningiomes multiples ( $p = 0,0115$ ). Les autres caractéristiques n'étaient pas significativement différentes.

Lors de la comparaison entre le groupe exposé à l'AdC et le groupe de patients ayant été exposés à d'autres hormones, les résultats étaient similaires concernant la multiplicité des méningiomes ( $p = 0,0111$ ), l'âge ( $p = 0,015$ ) mais aussi le sexe-ratio ( $p = 0,0463$ ).

Enfin nous avons comparé les patients ayant été exposés à l'AdC à tous les autres patients, une fois de plus nous retrouvions des résultats similaires avec une différence significative en termes de multiplicité des méningiomes ( $p = 0,0113$ ) ainsi que de l'âge des patients ( $p = 0,0008$ ).

Tableau X : Comparaison statistique des caractéristiques des patients exposés à l'acétate de cyprotérone, des patients exposés à d'autres hormones et des patients non exposés. AdC : groupe exposé à l'acétate de cyprotéone, NO : groupe sans exposition hormonale retrouvée, H : groupe avec une exposition hormonale autre que l'acétate de cyprotérone. Les valeurs sont exprimées en moyennes avec écart-types ou en valeur absolue avec pourcentage de l'effectif. NS : non significatif.

Caractéristiques	AdC	NO	H	p AdC vs NO	p AdC vs H	p AdC vs H + NO
Âge au diagnostic (années)	48,9 (23-84)	61,9 (17-96)	57,8 (33-85)	0,0005	0,015	0,0008
Sex ratio (femmes/hommes)	12/3	219/91	61/2	NS	0,0463	NS
Découverte symptomatique	14 (94%)	274 (88,4%)	54 (85,7%)	NS	NS	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 +/- 7,2	26,6 +/- 5,7	24,9 +/- 4,8	NS	NS	NS
Localisation (supra/infra)	13/2	266/44	57/6	NS	NS	NS
Méningiomes multiples (2 ou plus)	4 (26,7%)	19 (6,1%)	2 (3,2%)	0,0115	0,0111	0,0113
Taille du plus grand axe tumoral (cm)	4,2 +/- 2,0	3,85 +/- 1,37	3,78 +/- 1,69	NS	NS	NS
Score de Simpson				NS	NS	NS
• < 3	12 (85,7%)	189 (90,4%)	46 (86,8%)			
• 3 ou plus	2 (14,3%)	20 (9,6%)	7 (13,2%)			
Grade OMS				NS	NS	NS
• I	10 (71,4%)	172 (82,3%)	41 (79,6%)			
• II et III	3 (28,6%)	37 (17,7%)	11 (20,4%)			
Expression de récepteurs à la progestérone	14 (100%)	40 (87,2%)	10 (83,3%)	NS	NS	NS

## IV. Discussion

Cette étude est la première à établir la prévalence de la prise de traitements hormonaux, en particulier de l'AdC au sein d'une cohorte monocentrique, exhaustive, de patients traités pour un ou plusieurs méningiomes. Cette prévalence était de 3,9% pour l'AdC et 16,2% pour les autres traitements hormonaux.

Étant conscients du large débat autour de la suspicion de l'implication de l'AdC dans le développement des méningiomes, les neurochirurgiens du CHU de Nantes ainsi que les radiothérapeutes de l'ICO René Gauducheau interrogeaient systématiquement les patients sur la prise actuelle ou passée de ce traitement depuis 2012 et cette donnée était facilement identifiable dans les dossiers.

L'influence des hormones sur les méningiomes reste un sujet de controverse. Depuis 2007, de nombreuses publications ont rapporté des cas de méningiomes chez des patients traités par AdC (140,141,154–157).<sup>4</sup>

La discussion s'articulera autour de quatre questions distinctes bien que les rôles joués par l'AdC pourraient être croisés :

- L'AdC crée-t-il les méningiomes ?
- Le volume tumoral augmente-t-il par effet angiogénique ou par effet mitogène de l'AdC ?
- Quel est l'impact des autres traitements hormonaux sur les méningiomes ?
- Quelle prise en charge peut-on proposer pour les méningiomes diagnostiqués chez des patients traités par AdC ?

### 1. L'acétate de cyprotérone créé-t-il les méningiomes ?

Comme décrit par Bernat *et al.* dans la plupart des cas rapportés précédemment, les patients exposés à l'AdC présentaient de multiples méningiomes (142), nos résultats sont concordants avec cette observation retrouvant 26,7 % de méningiomes multiples sous AdC contre 5,6 % chez les patients non exposés à l'AdC ( $p = 0,0113$ ) avec des patients présentant 7, 4 et 2 méningiomes.

Nos données nous ont permis de souligner qu'une majorité de méningiomes sous AdC avait une localisation au niveau de l'étage antérieur de la base du crâne. Cette distribution spécifique (75%) est décrite dans la littérature (158,159). L'embryologie des méninges diffère entre la convexité (crêtes neurales) et la base du crâne (mésoderme) (60). De ce fait, une susceptibilité accrue aux progestatifs de la méninge de la base du crâne semblerait exister. Par ailleurs, un paysage mutationnel spécifique dominerait dans cette localisation de méningiomes de la base : 49% de *NF2*, 24% de *AKT1/TRAF7*, *KLF4/TRAF7*, *SMO*, *PIK3CA*, *POLR4* et 47% sans aucune mutation (60,158). Deux mutations semblent accroître la sensibilité méningée aux analogues de la progestérone, elles sont retrouvées dans 35% des cas (*PIK3CA* et *TRAF7*, mutuellement exclusives). La mutation *PIK3CA* est impliquée dans certains méningiomes et les tumeurs malignes hormono-dépendantes, probablement par la voie mTOR. Le mécanisme d'action de la mutation *TRAF7* associée à un progestatif reste à déterminer mais le dénominateur commun pourrait être la prostaglandine-D2-synthase (PGDS), spécifique des progéniteurs méningiomateux dont l'association est possible avec la mutation *SMO* dans méningiomes de l'étage antérieur (160).

Ainsi, la très large prédominance des méningiomes sous AdC au niveau de l'étage antérieur, développés aux dépens d'une méninge différente par nature de celle de la convexité fait soulever l'hypothèse de la co-existence, au sein des diverses cohortes publiées de deux types de méningiomes, indépendamment de leur taille :

- Les néo-méningiomes « médicamenteux » sous AdC, plutôt au niveau de la base du crâne
- Les méningiomes « préexistants » au traitement par AdC au niveau de la convexité, moins sensibles aux progestatifs

A la lumière de ces éléments, l'AdC pourrait être à l'origine des méningiomes, phénomène soulevé par le passé (Société Française de Médecine Interne, « L'Acétate de Cyprotérone favorise-t-il les méningiomes multiples ? » Froelich et al. Versailles 2010) (140).

## **2. Le volume tumoral augmente-t-il par effet angiogénique ou par effet mitogène de l'acétate de cyprotérone ?**

Dans la série de cas précédemment abordée, Bernat *et al.* ont rapporté la stabilisation et la régression des méningiomes après l'arrêt de l'AdC. Dans notre étude, seulement une patiente avec 4 méningiomes sous AdC au diagnostic a arrêté le traitement après la chirurgie du méningiome symptomatique (le plus volumineux) conduisant à la stabilisation des 3 autres (142). Ce phénomène, aussi rapporté par d'autres auteurs (141,143,144) pourrait être un argument supplémentaire pour soulever l'influence de l'AdC sur les méningiomes. De plus, Kalamarides *et al.* ont rapporté deux cas de régression de méningiomes après arrêt de l'AdC avec une diminution de la vascularisation spontanée observée en IRM. Ces observations les ont conduits à émettre l'hypothèse que la croissance des méningiomes sous AdC était un phénomène causé par des changements hémodynamiques similaires à ceux observés dans les cas de méningiomes en phase lutéale du cycle et en cours de grossesse ; il semblerait alors qu'arrêter l'AdC puisse influencer la régression de taille des méningiomes. Ces changements s'opposent à l'hypothèse d'une croissance cellulaire accélérée comme phénomène observé dans le cas des autres tumeurs hormono-dépendantes, en particulier le carcinome mammaire dans lequel la progestérone a un rôle mitogène (161).

Dans notre étude, comme nous avons inclus uniquement des patients ayant des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie, les méningiomes symptomatiques sont sur-représentés : 88,4% étaient symptomatiques alors que 30% des méningiomes nouvellement diagnostiqués dans la pratique courante le sont fortuitement (66). En dehors de l'hypothèse hémodynamique et de la régression tumorale à l'arrêt de l'AdC, aucune étude n'a été en mesure de démontrer un effet mitogène sur les cellules arachnoïdiennes de l'AdC. Comme nous ne sommes pas en mesure de savoir si nos patients avaient ou non un méningiome avant l'initiation de l'AdC et que l'hypothèse de Kalamarides semble actuellement la plus solide, étayée par des modèles animaux (125), l'hypothèse que nous privilégions est celle d'une augmentation de la cinétique de croissance volumique avec des méningiomes asymptomatiques qui deviennent plus rapidement symptomatiques par effet angiogénique plus que par mitogénicité. Nos résultats ne mettent d'ailleurs en évidence aucune différence de taille ( $p = 0,6718$ ) entre les méningiomes selon le contexte hormonal.

### 3. Quel est l'impact des autres traitements hormonaux sur les méningiomes ?

En plus de l'AdC, nous avons étudié les autres expositions hormonales telles que les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, le tamoxifène, le clomiphène, les contraceptifs oraux ainsi que la substitution en androgènes. Nous n'avons pas mis en évidence de différence, que ce soit en termes de taille ou de nombre de méningiomes en comparaison aux autres patients. Les études concernant les autres traitements hormonaux sont contradictoires. Concernant les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, certaines études ne retrouvent pas d'effets (151,152,162) et d'autres retrouvent une augmentation de risque (26–28). Les contraceptifs oraux ne semblent pas avoir d'effet comme le montrent différentes études négatives (27,28,151,162) et une étude a même mis en évidence un potentiel effet protecteur (152). Mais une étude plus récente, qui a étudié les données de 1127 femmes ayant un méningiome intracrânien et 1092 contrôles a mis en évidence une association entre le risque de méningiomes et la prise de contraceptif oral avec un OR de 1,8 IC 95% : 1,1-2,9 alors que la prise de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause n'était pas associée à une augmentation de risque (OR : 1,1, IC 95% : 0,74-1,67) (153). De plus, dans cette étude, les traitements utilisés dans le cadre de la procréation médicalement assistée (PMA) n'étaient pas associés à une augmentation de risque alors qu'en 2019, une étude rétrospective, s'intéressant spécifiquement aux traitements utilisés en PMA chez 206 patientes ayant un méningiome retrouvait que les femmes avec un antécédent de traitement avaient un méningiome à un âge significativement plus jeune (51,8 vs 57,3 ans,  $p = 0,013$ ) et étaient plus à risque de méningiomes multiples (OR : 4,97, IC 95% : 1,4-18,1,  $p = 0,015$ ).

Ces données sont toujours contradictoires, de sorte qu'établir un lien entre traitement hormonal (à l'exclusion de l'AdC) et risque de méningiomes reste compliqué. Récemment, une série de cas de méningiomes avec une autre hormone a attiré notre attention : Passeri *et al.* ont mis en évidence trois cas de méningiomes chez des patientes traitées par acétate de nomegestrol (NOMAC) avec réduction tumorale à l'arrêt du traitement (159). Dans notre étude, 8 patientes étaient sous NOMAC, 6 traitées chirurgicalement, 2 par radiothérapie et une seule avait des méningiomes multiples (3 méningiomes). Le NOMAC partage plusieurs effets biologiques avec l'AdC en tant qu'anti-androgénique et agoniste progestatif. Cette

observation renforce l'idée que les méningiomes et leur croissance ne sont pas liés uniquement à un effet propre de l'AdC mais à un effet spécifique médié par le récepteur à la progestérone. Il est donc nécessaire de conduire des études plus vastes sur le lien spécifique entre analogues de la progestérone et méningiomes.

#### **4. Quelle prise en charge peut-on proposer pour les méningiomes diagnostiqués chez des patients traités par acétate de cyprotérone ?**

La prise en charge des méningiomes n'est pas consensuelle et repose généralement sur les habitudes des services de neurochirurgie. Nous pouvons cependant distinguer trois grands groupes de méningiomes selon leur mode de révélation :

- Les méningiomes intracrâniens asymptomatiques et de petite taille
- Les méningiomes intracrâniens symptomatiques ou asymptomatiques mais de taille > 3cm sans pronostic vital engagé à court terme
- Les méningiomes intracrâniens engageant le pronostic vital à court terme (par hydrocéphalie ou par effet de masse avec engagement)

Nous avons pu estimer, à partir des données de l'étude de Bernat et *al* (142), une régression lésionnelle moyenne de 33 à 39% par rapport au volume lésionnel initial avec une cinétique assez rapide dans les premiers mois (0 à 10 mois). Cette régression peut se poursuivre jusqu'à 5 ans après l'arrêt de l'AdC, date de fin de suivi de l'étude. Une question reste déterminante dans la prise de décision de surveillance active après arrêt de l'AdC, souvent sans réponse : le (ou les) méningiome(s) diagnostiqué(s) pré-existait(ent)-il(s) avant l'introduction d'AdC ? Cette question peut influencer la régression attendue.

En raison de la large médiatisation de l'influence supposée de l'AdC sur les méningiomes, selon nos observations, nous pouvons discuter de la prise en charge des méningiomes découverts dans un contexte de traitement par AdC, selon leur mode de révélation et leur localisation, résumée dans la figure 12 :

- Méningiomes intracrâniens asymptomatiques de petite taille :

Nous proposons, après arrêt de l'AdC, une surveillance clinique et paraclinique par IRM à 6 mois puis 1 ans, et, en cas d'absence d'évolutivité clinique et paraclinique, tous les 2 ans.

- Méningiomes intracrâniens symptomatiques ou asymptomatiques mais de taille > 3cm sans pronostic vital engagé à court terme :

Nous proposons, après arrêt de l'AdC et prescription de traitements anti-œdémateux ou anti-épileptiques les cas échéants, deux attitudes selon la localisation tumorale :

#### Base du crâne :

Une surveillance étroite première peut être mise en place, clinique et paraclinique, tous les 3 à 6 mois. Si les symptômes s'amendent et si la régression de volume dépasse 30%, la surveillance clinique et paraclinique est poursuivie à 6 mois, annuellement jusqu'à stabilisation puis tous les 2 ans. Si les symptômes persistent ou si le volume tumoral reste inchangé voire augmente ou régresse de moins de 30%, une prise en charge chirurgicale d'exérèse ou par radiothérapie doit être proposée.

#### Convexité ou assimilés :

En raison de la faible probabilité supposée d'évolution spontanément favorable par sensibilité moindre à l'arrêt des progestatifs et du recours chirurgical moins risqué pour les patients, nous proposons une chirurgie d'exérèse d'emblée, dont les délais dépendront de la tolérance clinique et du volume lésionnel. En cas de contre-indication chirurgicale, si le volume lésionnel le permet, une prise en charge par radiothérapie pourra être entreprise.

- Méningiomes intracrâniens engageant le pronostic vital à court terme :

En cas d'hydrocéphalie, nous proposons une prise en charge chirurgicale de cette dernière par ventriculo-cisternostomie endoscopique ou dérivation ventriculaire internalisée

puis une poursuite de la prise en charge, commune avec celle des méningiomes de la catégorie précédente (symptomatiques ou asymptomatique mais de taille >3cm). En cas d'absence d'hydrocéphalie mais de pronostic vital mis en jeu par effet de masse et/ou engagement, une exérèse chirurgicale doit être réalisée concomitamment à l'arrêt de l'AdC, en urgence.

Par ailleurs, la biopsie pourrait se discuter théoriquement lors du diagnostic afin de déterminer la présence des mutations favorisantes (*PI3KA*, *AKT1*, *TRAF7* et *SMO*) et une activité de la PGDS, mais elle présente des risques opératoires, notamment hémorragiques dans un contexte de tumeur naturellement hyperhémique, phénomène renforcé par l'effet angiogénique de l'AdC.

De manière plus sûre, des modélisations mathématiques de régression attendue en fonction des localisations et des travaux de recherche fondamentale à plus grande échelle (pathogénicité directe de l'AdC éventuellement réversible, impact sur l'angio-architecture microscopique et sur la mitogénicité) pourraient aider le praticien à envisager une chirurgie.

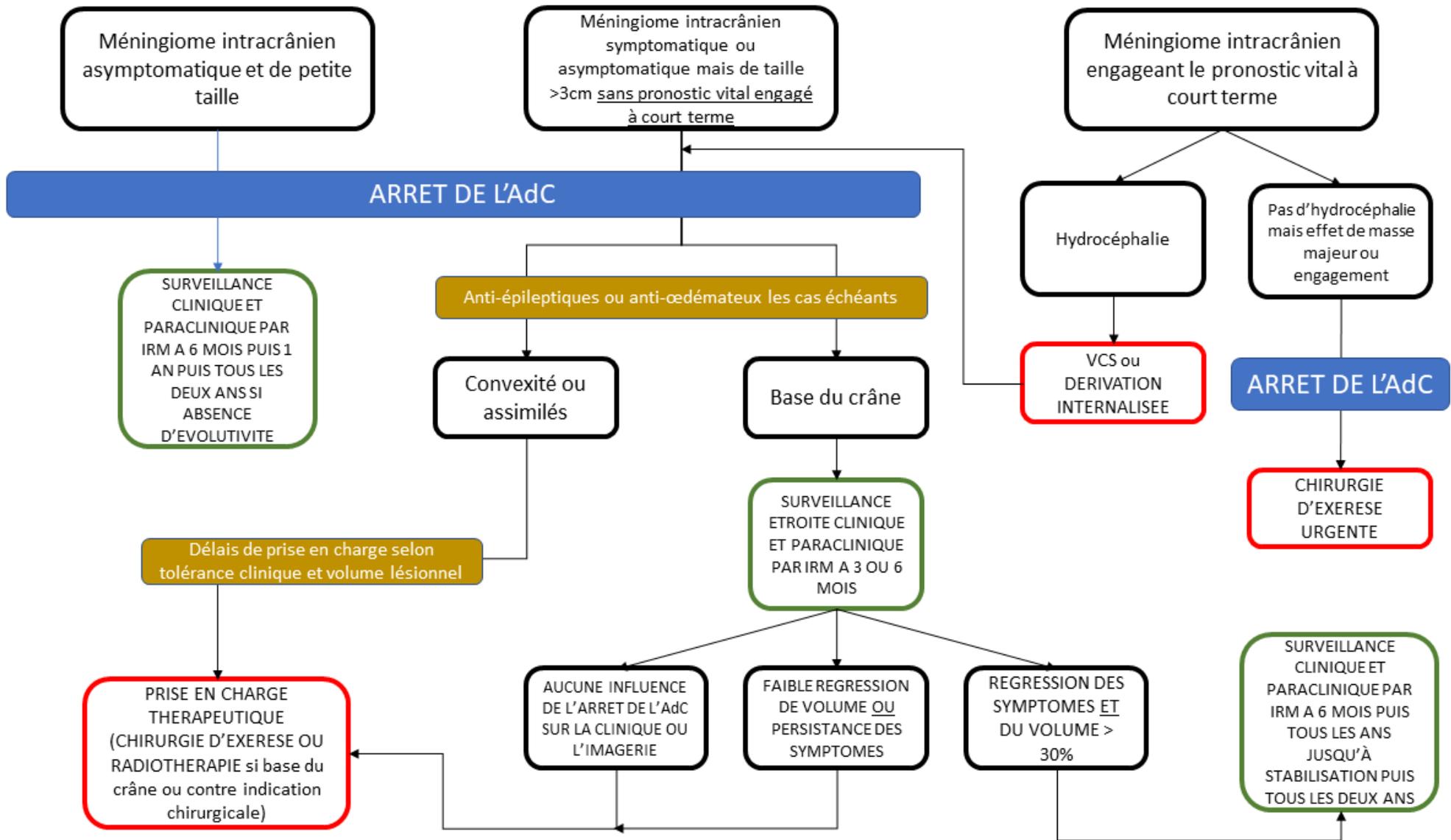


Figure 12 Logigramme de prise en charge des méningiomes découverts dans un contexte de prise d'AdC selon le mode de révélation et la localisation. AdC : acétate de cyprotérone, VCS : ventriculo-cisternostomie endoscopique, IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire.

La principale limite de cette étude réside dans sa conception rétrospective conduisant à un certain nombre de données manquantes. Néanmoins, en tant que CHU, nous étions exhaustifs sur le bassin de population de notre région et l'exposition à une hormonothérapie était une donnée systématiquement colligée dans les dossiers car les praticiens étaient bien conscients de ce débat (les doses et les durées d'exposition aux différents traitements n'étaient pas toujours détaillées). Enfin, puisqu'il n'existe pas au CHU de Nantes de codage PMSI dédié au motif de consultation, nous n'avons pas pu collecter de données sur les méningiomes en surveillance active conduisant inévitablement à un biais que seule une étude prospective aurait pu corriger.

En conclusion, la iatrogénie engendrée potentiellement par l'AdC est un enjeu majeur de santé publique pris en compte par l'ANSM. Des recommandations de bonnes pratiques ont été émises concernant l'utilisation de l'AdC. Nous sommes convaincus que cette large information diminuera fortement la prescription d'AdC dans les années à venir et donc la prévalence des méningiomes sous AdC. Il est imposé, chaque année, le renouvellement d'une attestation d'information aux patients concernant le risque de méningiome conditionnant la prescription et la délivrance du traitement. Une IRM cérébrale doit être systématiquement réalisée avant le début du traitement, à 5 ans puis tous les 2 ans afin de détecter tout méningiome. En dehors de son AMM, la prescription d'AdC est proscrite.

La considération d'impact de l'AdC est aussi à nuancer en fonction des doses reçues par le patient, puisque le seuil d'augmentation significative du risque de développer un méningiome a été fixé à 60 grammes en dose cumulée ou 6 mois à forte dose. Le discours face aux patients et aux autorités de santé doit donc impérativement en tenir compte.

L'implication autour de la recherche sur ce sujet devra être proportionnée puisque le nombre de méningiomes diagnostiqués dans un contexte d'AdC tendra à nettement diminuer. Il nous semble souhaitable que la recherche sur le sujet concerne plus largement tous les progestatifs macrodosés, notamment le NOMAC.

## Bibliographie

1. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* sept 2010;99(3):307-14.
2. Liu Y, Li F, Zhu S, Liu M, Wu C. Clinical features and treatment of meningiomas in children: report of 12 cases and literature review. *Pediatr Neurosurg.* 2008;44(2):112-7.
3. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol.* août 2008;67(2):153-71.
4. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery.* déc 2005;57(6):1088-95; discussion 1088-1095.
5. Banerjee J, Pääkkö E, Harila M, Herva R, Tuominen J, Koivula A, et al. Radiation-induced meningiomas: a shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro-Oncol.* oct 2009;11(5):543-9.
6. Umansky F, Shoshan Y, Rosenthal G, Fraifeld S, Spektor S. Radiation-induced meningioma. *Neurosurg Focus.* 2008;24(5):E7.
7. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro-Oncol.* nov 2012;14(11):1316-24.
8. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 21 juill 2010;102(14):1083-95.
9. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, Stiller CA, et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 déc 2010;28(36):5287-93.
10. Bowers DC, Moskowitz CS, Chou JF, Mazewski CM, Neglia JP, Armstrong GT, et al. Morbidity and Mortality Associated With Meningioma After Cranial Radiotherapy: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mai 2017;35(14):1570-6.
11. Kok JL, Teepen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJE, Neggers SJCMM, van der Pal HJ, et al. Risk of benign meningioma after childhood cancer in the DCOG-LATER cohort: contributions of radiation dose, exposed cranial volume, and age. *Neuro-Oncol.* 19 févr 2019;21(3):392-403.
12. Ron E, Modan B, Boice JD, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med.* 20 oct 1988;319(16):1033-9.
13. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 4 août 2012;380(9840):499-505.
14. Davis F, Il'yasova D, Rankin K, McCarthy B, Bigner DD. Medical diagnostic radiation exposures and risk of gliomas. *Radiat Res.* juin 2011;175(6):790-6.
15. Grant IS. Necrotising fasciitis. *Lancet Lond Engl.* 24 déc 1994;344(8939-8940):1770-1.

16. Plyusnin A, Vapalahti O, Vasilenko V, Henttonen H, Vaheri A. Dobrava hantavirus in Estonia: does the virus exist throughout Europe? *Lancet Lond Engl*. 10 mai 1997;349(9062):1369-70.
17. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst*. 16 oct 2002;94(20):1555-63.
18. Asgharian B, Chen Y-J, Patronas NJ, Peghini PL, Reynolds JC, Vortmeyer A, et al. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 févr 2004;10(3):869-80.
19. Goutagny S, Kalamarides M. Meningiomas and neurofibromatosis. *J Neurooncol*. sept 2010;99(3):341-7.
20. Perry A, Giannini C, Raghavan R, Scheithauer BW, Banerjee R, Margraf L, et al. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. oct 2001;60(10):994-1003.
21. Larson JJ, van Loveren HR, Balko MG, Tew JM. Evidence of meningioma infiltration into cranial nerves: clinical implications for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg*. oct 1995;83(4):596-9.
22. Carroll RS, Zhang J, Dashner K, Sar M, Wilson EM, Black PM. Androgen receptor expression in meningiomas. *J Neurosurg*. mars 1995;82(3):453-60.
23. Blankenstein MA, Verheijen FM, Jacobs JM, Donker TH, van Duijnhoven MW, Thijssen JH. Occurrence, regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma. *Steroids*. nov 2000;65(10-11):795-800.
24. Carroll RS, Zhang J, Black PM. Expression of estrogen receptors alpha and beta in human meningiomas. *J Neurooncol*. avr 1999;42(2):109-16.
25. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg*. août 2006;105(2):163-73.
26. Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg*. nov 2003;99(5):848-53.
27. Wigertz A, Lönn S, Mathiesen T, Ahlbom A, Hall P, Feychting M, et al. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol*. 1 oct 2006;164(7):629-36.
28. Blitshteyn S, Crook JE, Jaekle KA. Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2008;26(2):279-82.
29. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V, Million Women Study Collaborators. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer*. 8 juill 2008;99(1):185-90.
30. Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *Int J Cancer*. 15 mai 2015;136(10):2369-77.

31. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women. *Cancer*. 15 mars 2002;94(6):1626-35.
32. Muskens IS, Wu AH, Porcel J, Cheng I, Le Marchand L, Wiemels JL, et al. Body mass index, comorbidities, and hormonal factors in relation to meningioma in an ethnically diverse population: the Multiethnic Cohort. *Neuro-Oncol*. 18 mars 2019;21(4):498-507.
33. Johnson DR, Olson JE, Vierkant RA, Hammack JE, Wang AH, Folsom AR, et al. Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Neuro-Oncol*. sept 2011;13(9):1011-9.
34. Michaud DS, Bové G, Gallo V, Schlehofer B, Tjønneland A, Olsen A, et al. Anthropometric measures, physical activity, and risk of glioma and meningioma in a large prospective cohort study. *Cancer Prev Res Phila Pa*. sept 2011;4(9):1385-92.
35. Wiedmann M, Brunborg C, Lindemann K, Johannesen TB, Vatten L, Helseth E, et al. Body mass index and the risk of meningioma, glioma and schwannoma in a large prospective cohort study (The HUNT Study). *Br J Cancer*. 9 juill 2013;109(1):289-94.
36. Schildkraut JM, Calvocoressi L, Wang F, Wrensch M, Bondy ML, Wiemels JL, et al. Endogenous and exogenous hormone exposure and the risk of meningioma in men. *J Neurosurg*. avr 2014;120(4):820-6.
37. Niedermaier T, Behrens G, Schmid D, Schlecht I, Fischer B, Leitzmann MF. Body mass index, physical activity, and risk of adult meningioma and glioma: A meta-analysis. *Neurology*. 13 oct 2015;85(15):1342-50.
38. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 25 août 2016;375(8):794-8.
39. Preston-Martin S, Pogoda JM, Schlehofer B, Blettner M, Howe GR, Ryan P, et al. An international case-control study of adult glioma and meningioma: the role of head trauma. *Int J Epidemiol*. août 1998;27(4):579-86.
40. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):803-20.
41. Inskip PD, Mellemkjaer L, Gridley G, Olsen JH. Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark). *Cancer Causes Control CCC*. janv 1998;9(1):109-16.
42. Yang S-Y, Park C-K, Park S-H, Kim DG, Chung YS, Jung H-W. Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2008;79(5):574-80.
43. Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T, Rezvoy N, Villa S, Krengli M, et al. Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2008;71(5):1388-93.
44. 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*. mai 1997;86(5):793-800.

45. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. « Malignancy » in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 1 mai 1999;85(9):2046-56.
46. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro-Oncol*. 01 2018;20(suppl\_4):iv1-86.
47. Hanft S, Canoll P, Bruce JN. A review of malignant meningiomas: diagnosis, characteristics, and treatment. *J Neurooncol*. sept 2010;99(3):433-43.
48. Wende S, Bohl J, Schubert R, Schulz V. Lung metastasis of a meningioma. *Neuroradiology*. 1983;24(5):287-91.
49. 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*. janv 2016;124(1):106-14.
50. 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;18(5):682-94.
51. Juratli TA, McCabe D, Nayyar N, Williams EA, Silverman IM, Tummala SS, et al. DMD genomic deletions characterize a subset of progressive/higher-grade meningiomas with poor outcome. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2018;136(5):779-92.
52. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *J Natl Cancer Inst*. mai 2016;108(5).
53. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol Zurich Switz*. mars 2014;24(2):184-9.
54. Juratli TA, Thiede C, Koerner MVA, Tummala SS, Daubner D, Shankar GM, et al. Intratumoral heterogeneity and TERT promoter mutations in progressive/higher-grade meningiomas. *Oncotarget*. 12 déc 2017;8(65):109228-37.
55. Choy W, Kim W, Nagasawa D, Stramotas S, Yew A, Gopen Q, et al. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg Focus*. mai 2011;30(5):E6.
56. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, Jones RT, McKenna A, Getz G, et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet*. mars 2013;45(3):285-9.
57. 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*. 1 mars 2013;339(6123):1077-80.
58. Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer AA, Merrill PH, Brewster R, Agarwalla PK, et al. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro-Oncol*. 2016;18(5):649-55.

59. Strickland MR, Gill CM, Nayyar N, D'Andrea MR, Thiede C, Juratli TA, et al. Targeted sequencing of SMO and AKT1 in anterior skull base meningiomas. *J Neurosurg.* 2017;127(2):438-44.
60. Peyre M, Gaillard S, de Marcellus C, Giry M, Bielle F, Villa C, et al. Progesterin-associated shift of meningioma mutational landscape. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 01 2018;29(3):681-6.
61. Pachow D, Andrae N, Kliese N, Angenstein F, Stork O, Wilisch-Neumann A, et al. mTORC1 inhibitors suppress meningioma growth in mouse models. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 mars 2013;19(5):1180-9.
62. Mattox A, Hughes B, Oleson J, Reardon D, McLendon R, Adamson C. Treatment recommendations for primary extradural meningiomas. *Cancer.* 1 janv 2011;117(1):24-38.
63. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med.* 1 nov 2007;357(18):1821-8.
64. Annegers JF, Schoenberg BS, Okazaki H, Kurland LT. Epidemiologic study of primary intracranial neoplasms. *Arch Neurol.* avr 1981;38(4):217-9.
65. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llena JF. Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol.* avr 1987;27(4):319-22.
66. Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Srikantharajah N, Mills SJ, Brodbelt AR, et al. Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol.* avr 2019;142(2):211-21.
67. Niiro M, Yatsushiro K, Nakamura K, Kawahara Y, Kuratsu J. Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2000;68(1):25-8.
68. Go RS, Taylor BV, Kimmel DW. The natural history of asymptomatic meningiomas in Olmsted County, Minnesota. *Neurology.* déc 1998;51(6):1718-20.
69. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT, Weber F, Lee Y-C, Tsushima Y, et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 17 août 2009;339:b3016.
70. Bos D, Poels MMF, Adams HHH, Akoudad S, Cremers LGM, Zonneveld HI, et al. Prevalence, Clinical Management, and Natural Course of Incidental Findings on Brain MR Images: The Population-based Rotterdam Scan Study. *Radiology.* nov 2016;281(2):507-15.
71. Cerhan JH, Butts AM, Syrjanen JA, Aakre JA, Brown PD, Petersen RC, et al. Factors Associated With Meningioma Detected in a Population-Based Sample. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(2):254-61.
72. Englot DJ, Magill ST, Han SJ, Chang EF, Berger MS, McDermott MW. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* juin 2016;124(6):1552-61.
73. Pieper DR, Al-Mefty O, Hanada Y, Buechner D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery.* avr 1999;44(4):742-6; discussion 746-747.
74. Rogers L, Gilbert M, Vogelbaum MA. Intracranial meningiomas of atypical (WHO grade II) histology. *J Neurooncol.* sept 2010;99(3):393-405.

75. Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M, Grosu AL, Ganswindt U, Law I, et al. PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro-Oncol.* 29 nov 2017;19(12):1576-87.
76. Nowosielski M, Galldiks N, Iglseder S, Kickingereeder P, von Deimling A, Bendszus M, et al. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro-Oncol.* 29 nov 2017;19(12):1588-98.
77. Shino A, Nakasu S, Matsuda M, Handa J, Morikawa S, Inubushi T. Noninvasive evaluation of the malignant potential of intracranial meningiomas performed using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg.* déc 1999;91(6):928-34.
78. Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. *Neurosurgery.* sept 2005;57(3):538-50; discussion 538-550.
79. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet Lond Engl.* 8 mai 2004;363(9420):1535-43.
80. Johnson MD, Powell SZ, Boyer PJ, Weil RJ, Moots PL. Dural lesions mimicking meningiomas. *Hum Pathol.* déc 2002;33(12):1211-26.
81. Tu P-H, Giannini C, Judkins AR, Schwalb JM, Burack R, O'Neill BP, et al. Clinicopathologic and genetic profile of intracranial marginal zone lymphoma: a primary low-grade CNS lymphoma that mimics meningioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 août 2005;23(24):5718-27.
82. Tan LA, Kasliwal MK, Wewel J, Harbhajanka A, Arvanitis L, Moftakhar R. Neurosarcoidosis mimicking bilateral posterior fossa tentorial meningiomas. *J Neurooncol.* nov 2015;125(2):435-6.
83. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery.* juill 2003;53(1):62-70; discussion 70-71.
84. Yano S, Kuratsu J, Kumamoto Brain Tumor Research Group. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg.* oct 2006;105(4):538-43.
85. Herscovici Z, Rappaport Z, Sulkes J, Danaila L, Rubin G. Natural history of conservatively treated meningiomas. *Neurology.* 28 sept 2004;63(6):1133-4.
86. Gardner PA, Kassam AB, Thomas A, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, et al. Endoscopic endonasal resection of anterior cranial base meningiomas. *Neurosurgery.* juill 2008;63(1):36-52; discussion 52-54.
87. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J Neurosurg.* 2017;126(1):201-11.
88. Kotecha RS, Pascoe EM, Rushing EJ, Rorke-Adams LB, Zwerdling T, Gao X, et al. Meningiomas in children and adolescents: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* déc 2011;12(13):1229-39.
89. Oya S, Kawai K, Nakatomi H, Saito N. Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. *J Neurosurg.* juill 2012;117(1):121-8.

90. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1957;20(1):22-39.
91. 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*. oct 1998;73(10):936-42.
92. Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, Jääskeläinen J. Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. *Neurosurgery*. juill 1992;31(1):2-12.
93. Oka H, Kurata A, Kawano N, Saegusa H, Kobayashi I, Ohmomo T, et al. Preoperative superselective embolization of skull-base meningiomas: indications and limitations. *J Neurooncol*. oct 1998;40(1):67-71.
94. Rosen CL, Ammerman JM, Sekhar LN, Bank WO. Outcome analysis of preoperative embolization in cranial base surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. nov 2002;144(11):1157-64.
95. Carli DFM, Sluzewski M, Beute GN, van Rooij WJ. Complications of particle embolization of meningiomas: frequency, risk factors, and outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. janv 2010;31(1):152-4.
96. Shah AH, Patel N, Raper DMS, Bregy A, Ashour R, Elhammady MS, et al. The role of preoperative embolization for intracranial meningiomas. *J Neurosurg*. août 2013;119(2):364-72.
97. D'Andrea G, Roperto R, Caroli E, Crispo F, Ferrante L. Thirty-seven cases of intracranial meningiomas in the ninth decade of life: our experience and review of the literature. *Neurosurgery*. mai 2005;56(5):956-61; discussion 956-961.
98. Black P, Kathiresan S, Chung W. Meningioma surgery in the elderly: a case-control study assessing morbidity and mortality. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(10):1013-6; discussion 1016-1017.
99. Sacko O, Sesay M, Roux F-E, Riem T, Grenier B, Liguoro D, et al. Intracranial meningioma surgery in the ninth decade of life. *Neurosurgery*. nov 2007;61(5):950-4; discussion 955.
100. Joiner EF, Youngerman BE, Hudson TS, Yang J, Welch MR, McKhann GM, et al. Effectiveness of perioperative antiepileptic drug prophylaxis for early and late seizures following oncologic neurosurgery: a meta-analysis. *J Neurosurg*. 1 avr 2018;1-9.
101. Velez AM, Friedman WA. Disseminated intravascular coagulation during resection of a meningioma: case report. *Neurosurgery*. avr 2011;68(4):E1165-1169; discussion E1169.
102. Brecknell JE, McLean CA, Hirano H, Malham GM. Disseminated intravascular coagulation complicating resection of a malignant meningioma. *Br J Neurosurg*. août 2006;20(4):239-41.
103. Sawaya R, Glas-Greenwalt P. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part II. Hemostatic profile. *J Neurooncol*. oct 1992;14(2):127-34.
104. Bodin D, Martin L, Dubos J, Couvret C, Santini JJ, Mercier C. [Consumption coagulopathy and meningioma]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1986;5(3):308-11.
105. Carrabba G, Riva M, Conte V, Di Cristofori A, Caroli M, Locatelli M, et al. Risk of post-operative venous thromboembolism in patients with meningioma. *J Neurooncol*. juin 2018;138(2):401-6.

106. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg.* janv 2015;122(1):4-23.
107. Taylor BW, Marcus RB, Friedman WA, Ballinger WE, Million RR. The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* août 1988;15(2):299-304.
108. Sanford NN, Yeap BY, Larvie M, Daartz J, Munzenrider JE, Liebsch NJ, et al. Prospective, Randomized Study of Radiation Dose Escalation With Combined Proton-Photon Therapy for Benign Meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 2017;99(4):787-96.
109. Korah MP, Nowlan AW, Johnstone PAS, Crocker IR. Radiation therapy alone for imaging-defined meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2010;76(1):181-6.
110. Lee JYK, Niranjana A, McNerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg.* juill 2002;97(1):65-72.
111. Hakim R, Alexander E, Loeffler JS, Shrieve DC, Wen P, Fallon MP, et al. Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery.* mars 1998;42(3):446-53; discussion 453-454.
112. Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Bricolo A, Gerosa M. Radiosurgical treatment of cavernous sinus meningiomas: experience with 122 treated patients. *Neurosurgery.* nov 2002;51(5):1153-9; discussion 1159-1161.
113. Kondziolka D, Flickinger JC, Perez B. Judicious resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas: outcomes from a multicenter review. *Gamma Knife Meningioma Study Group. Neurosurgery.* sept 1998;43(3):405-13; discussion 413-414.
114. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL. Single-fraction radiosurgery for presumed intracranial meningiomas: efficacy and complications from a 22-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2012;83(5):1414-8.
115. Spiegelmann R, Cohen ZR, Nissim O, Alezra D, Pfeffer R. Cavernous sinus meningiomas: a large LINAC radiosurgery series. *J Neurooncol.* juin 2010;98(2):195-202.
116. Skeie BS, Enger PO, Skeie GO, Thorsen F, Pedersen P-H. Gamma knife surgery of meningiomas involving the cavernous sinus: long-term follow-up of 100 patients. *Neurosurgery.* avr 2010;66(4):661-8; discussion 668-669.
117. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol Lond Engl.* 14 oct 2009;4:42.
118. Arvold ND, Lessell S, Bussiere M, Beaudette K, Rizzo JF, Loeffler JS, et al. Visual outcome and tumor control after conformal radiotherapy for patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2009;75(4):1166-72.
119. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Huber P, Schlegel W, Debus J. Intensity-modulated radiotherapy for complex-shaped meningioma of the skull base: long-term experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2007;68(3):858-63.

120. Combs SE, Hartmann C, Nikoghosyan A, Jäkel O, Karger CP, Haberer T, et al. Carbon ion radiation therapy for high-risk meningiomas. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. avr 2010;95(1):54-9.
121. Halasz LM, Bussi re MR, Dennis ER, Niemierko A, Chapman PH, Loeffler JS, et al. Proton stereotactic radiosurgery for the treatment of benign meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 d c 2011;81(5):1428-35.
122. Mason WP, Gentili F, Macdonald DR, Hariharan S, Cruz CR, Abrey LE. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *J Neurosurg*. ao t 2002;97(2):341-6.
123. Newton HB, Scott SR, Volpi C. Hydroxyurea chemotherapy for meningiomas: enlarged cohort with extended follow-up. *Br J Neurosurg*. oct 2004;18(5):495-9.
124. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology*. 13 avr 2004;62(7):1210-2.
125. Smith JS, Lal A, Harmon-Smith M, Bollen AW, McDermott MW. Association between absence of epidermal growth factor receptor immunoreactivity and poor prognosis in patients with atypical meningioma. *J Neurosurg*. juin 2007;106(6):1034-40.
126. Seystahl K, Stoecklein V, Sch ller U, Rushing E, Nicolas G, Sch fer N, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake. *Neuro-Oncol*. 2016;18(11):1538-47.
127. Dressen MS, Muthukrishnan A, Tragon TR, Lieberman FS, Mountz JM. Complementary Molecular and Metabolic Characterization of Meningiomas With DOTATATE and FDG-PET: Advancing Treatment Planning and Prognostication. *Clin Nucl Med*. janv 2019;44(1):e26-7.
128. Vo  KM, Spille DC, Sauerland C, Suero Molina E, Brokinkel C, Paulus W, et al. The Simpson grading in meningioma surgery: does the tumor location influence the prognostic value? *J Neurooncol*. juill 2017;133(3):641-51.
129. Hasselid BF, Meling TR, R nning P, Scheie D, Helseth E. Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal: clinical article. *J Neurosurg*. d c 2012;117(6):999-1006.
130. Morokoff AP, Zauberman J, Black PM. Surgery for convexity meningiomas. *Neurosurgery*. sept 2008;63(3):427-33; discussion 433-434.
131. Black PM, Villavicencio AT, Rhouddou C, Loeffler JS. Aggressive surgery and focal radiation in the management of meningiomas of the skull base: preservation of function with maintenance of local control. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(6):555-62.
132. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Foote KD, Friedman WA. Radiotherapy alone or after subtotal resection for benign skull base meningiomas. *Cancer*. 1 oct 2003;98(7):1473-82.
133. Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, Debus J, Zabel-du Bois A. Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of primary optic nerve sheath meningiomas. *J Neurooncol*. sept 2009;94(3):419-24.

134. Saeed P, Blank L, Selva D, Wolbers JG, Nowak PJCM, Geskus RB, et al. Primary radiotherapy in progressive optic nerve sheath meningiomas: a long-term follow-up study. *Br J Ophthalmol*. mai 2010;94(5):564-8.
135. Lesser RL, Knisely JPS, Wang SL, Yu JB, Kupersmith MJ. Long-term response to fractionated radiotherapy of presumed optic nerve sheath meningioma. *Br J Ophthalmol*. mai 2010;94(5):559-63.
136. Galloway TJ, Indelicato DJ, Amdur RJ, Swanson EL, Morris CG, Marcus RB. Favorable outcomes of pediatric patients treated with radiotherapy to the central nervous system who develop radiation-induced meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2011;79(1):117-20.
137. Kondziolka D, Kano H, Kanaan H, Madhok R, Mathieu D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for radiation-induced meningiomas. *Neurosurgery*. mars 2009;64(3):463-9; discussion 469-470.
138. Neumann F. The antiandrogen cyproterone acetate: discovery, chemistry, basic pharmacology, clinical use and tool in basic research. *Exp Clin Endocrinol*. 1994;102(1):1-32.
139. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données de SNDS Rapport final. Juin 2019 [Internet].
140. Gazzeri R, Galarza M, Gazzeri G. Growth of a meningioma in a transsexual patient after estrogen-progestin therapy. *N Engl J Med*. 6 déc 2007;357(23):2411-2.
141. Cebula H, Pham TQ, Boyer P, Froelich S. Regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient. *Acta Neurochir (Wien)*. nov 2010;152(11):1955-6.
142. Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, Mandonnet E, Vexiau D, Pocard M, et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. oct 2015;157(10):1741-6.
143. Shimizu J, Matsumoto M, Yamazaki E, Yasue M. Spontaneous regression of an asymptomatic meningioma associated with discontinuation of progesterone agonist administration. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. mai 2008;48(5):227-30.
144. Gil M, Oliva B, Timoner J, Maciá MA, Bryant V, de Abajo FJ. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2011;72(6):965-8.
145. Cea-Soriano L, Wallander M-A, García Rodríguez LA. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. *Neuroepidemiology*. 2012;39(1):27-34.
146. Zouaoui S, Darlix A, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Bauchet F, Bessaoud F, et al. Descriptive epidemiology of 13,038 newly diagnosed and histologically confirmed meningiomas in France: 2006–2010. *Neurochirurgie*. mars 2018;64(1):15-21.
147. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T. Radiation-Induced Meningiomas: An Exhaustive Review of the Literature. *World Neurosurg*. janv 2017;97:635-644.e8.
148. Yonehara S, Brenner AV, Kishikawa M, Inskip PD, Preston DL, Ron E, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of first primary tumors of the central nervous system and related

- organs among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1958-1995. *Cancer*. 1 oct 2004;101(7):1644-54.
149. Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, et al. Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie*. mars 2018;64(1):5-14.
  150. Carroll RS, Glowacka D, Dashner K, Black PM. Progesterone Receptor Expression in Meningiomas. *Cancer Res*. 15 mars 1993;53(6):1312-6.
  151. Custer B, Longstreth W, Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 7 juin 2006;6:152.
  152. Lee E, Grutsch J, Persky V, Glick R, Mendes J, Davis F. Association of meningioma with reproductive factors. *Int J Cancer*. 1 sept 2006;119(5):1152-7.
  153. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females: Clinical article. *J Neurosurg*. mars 2013;118(3):649-56.
  154. Ter Wengel PV, Martin E, Gooren L, Den Heijer M, Peerdeman SM. Meningiomas in three male-to-female transgender subjects using oestrogens/progestogens and review of the literature. *Andrologia*. déc 2016;48(10):1130-7.
  155. Mancini I, Rotilio A, Coati I, Seracchioli R, Martelli V, Meriggiola MC. Presentation of a meningioma in a transwoman after nine years of cyproterone acetate and estradiol intake: case report and literature review. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. juin 2018;34(6):456-9.
  156. Bergoglio MT, Gómez-Balaguer M, Almonacid Folch E, Hurtado Murillo F, Hernández-Mijares A. Symptomatic meningioma induced by cross-sex hormone treatment in a male-to-female transsexual. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. mai 2013;60(5):264-7.
  157. Anda T, Honda M, Ishihara T, Kamei T. Progression of Intracranial Meningioma during Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Treatment for Prostate Cancer: Case Report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54(4):327-30.
  158. Boetto J, Apra C, Bielle F, Peyre M, Kalamarides M. Selective vulnerability of the primitive meningeal layer to prenatal Smo activation for skull base meningotheial meningioma formation. *Oncogene*. sept 2018;37(36):4955-63.
  159. Passeri T, Champagne P-O, Bernat A-L, Hanakita S, Salle H, Mandonnet E, et al. Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019
  160. Peyre M, Salaud C, Clermont-Taranchon E, Niwa-Kawakita M, Goutagny S, Mawrin C, et al. PDGF activation in PGDS-positive arachnoid cells induces meningioma formation in mice promoting tumor progression in combination with Nf2 and Cdkn2ab loss. *Oncotarget*. 20 oct 2015;6(32):32713-22.
  161. Kalamarides M, Peyre M. Dramatic Shrinkage with Reduced Vascularization of Large Meningiomas After Cessation of Progestin Treatment. *World Neurosurg*. mai 2017;101:814.e7-814.e10.

162. Hatch EE, Linet MS, Zhang J, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer*. 1 mai 2005;114(5):797-805.

NOM : LUGAT  
NOM : SAMARUT

PRENOM : Alexandre  
PRENOM : Édouard

**Titre de Thèse :** Méningiomes et hormonothérapie : cohorte monocentrique, rétrospective, épidémiologique de 388 patients traités par chirurgie ou radiothérapie pour un méningiome intracrânien à Nantes.

---

## RESUME

**Introduction :** Les méningiomes sont les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes, représentant 20 à 30 % des tumeurs du système nerveux central. Actuellement, deux facteurs de risque ont été mis en évidence : l'antécédent d'exposition à des rayonnements ionisants et des prédispositions génétiques en particulier la neurofibromatose de type 2 (NF2). Récemment, l'agence nationale de sécurité de médicament a lancé une alerte sur l'acétate de cyprotérone (AdC) basée sur les résultats d'une étude retrouvant un risque augmenté de méningiome de 7 à 20 fois en cas de prise d'AdC.

**Objectifs :** Déterminer la prévalence de l'exposition à l'AdC chez les patients traités pour un méningiome intracrânien et établir s'il existait une différence dans les caractéristiques des patients et des tumeurs parmi les patients exposés à l'AdC et ceux sans exposition hormonale.

**Méthodes :** Étude monocentrique, rétrospective, incluant tous les patients traités par chirurgie ou radiothérapie pour un méningiome intracrânien de 2014 à 2017 à l'exclusion de ceux ayant un antécédent d'exposition à des rayonnements ionisants ou une NF2.

**Résultats :** 388 patients ont été inclus, 277 traités par chirurgie, 111 traités par radiothérapie. 3,9% (15) des patients avaient un antécédent ou une prise actuelle d'AdC, 16,2% (63) prenaient un autre traitement hormonal. En comparaison avec le groupe sans exposition hormonale, le groupe exposé à l'AdC avait des méningiomes significativement plus jeune ( $p = 0,0005$ ) et avaient plus de méningiomes multiples ( $p = 0,0115$ ). Les autres caractéristiques n'étaient pas différentes.

**Conclusion :** Dans notre étude, les patients avaient significativement plus de méningiomes et étaient significativement plus jeunes en cas de prise d'AdC. En raison de la pathogénicité supposée (genèse tumorale et croissance angiogénique), une prise en charge spécifique est proposée.

---

## MOTS-CLES

**Méningiomes · Hormones · Acétate de cyprotérone · Progestatifs**