

# Biologie des méningiomes hormono-dépendants

Pr Matthieu Peyre

Service de Neurochirurgie

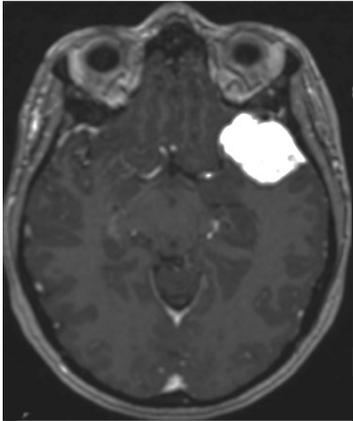
Hôpital Pitié-Salpêtrière



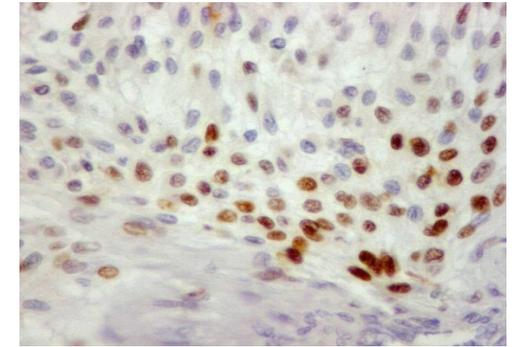
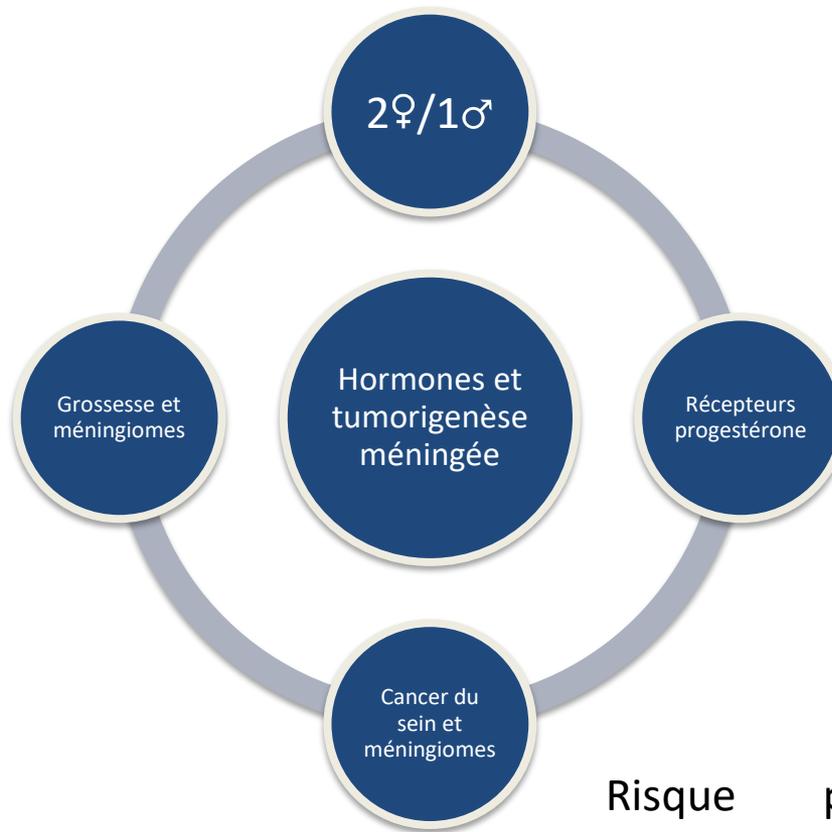
**AP-HP**  
**Pitié-Salpêtrière**  
**Neurochirurgie**

  
**C**ancéropôle  
*Île-de-France*

# I - Liens entre méningiomes et progestatifs



Kerschbaumer,  
2016

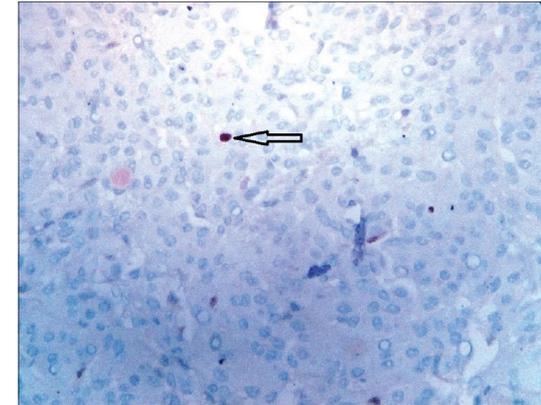


Présence de récepteurs à la progesterone: facteur de bon pronostic *Dora et al. JNS 1997*

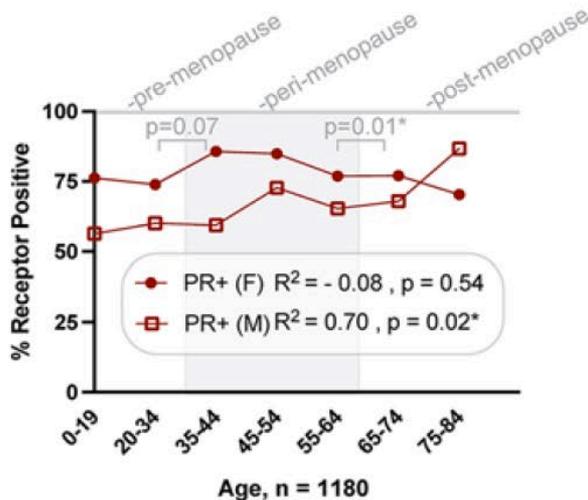
Risque plus élevé de méningiomes chez les patientes atteintes de cancer du sein  
*Custer et al. Cancer, 2002*

# I - Liens entre méningiomes et autres hormones

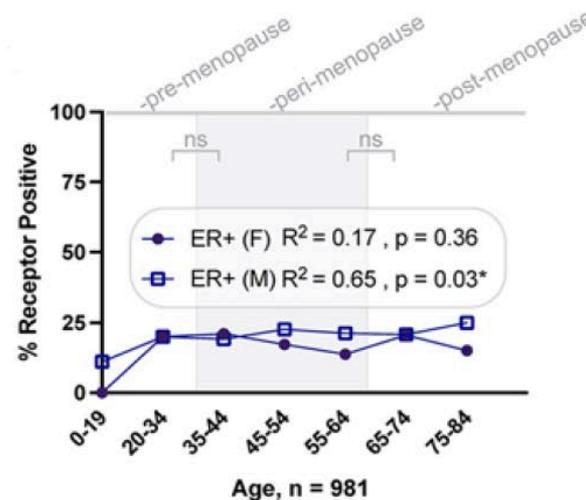
- Marquage rare et faible des récepteurs aux estrogènes
- Marquage variable des récepteurs aux androgènes



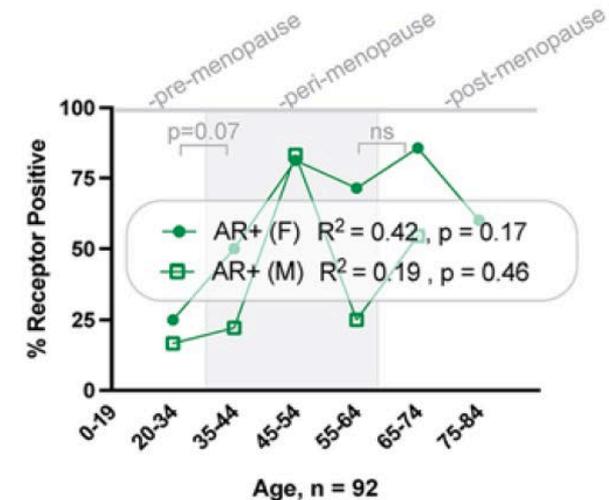
Marquage nucléaire des récepteurs à l'estrogène dans un méningiome



Progesterone



Estrogènes



Androgènes



---

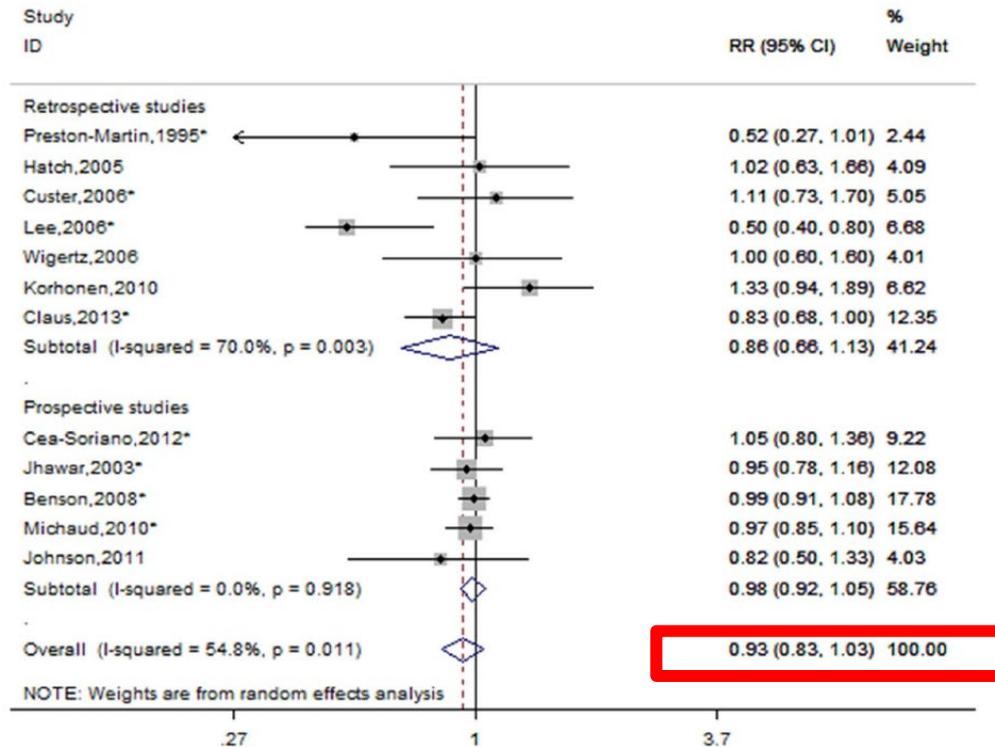
# I - Grossesse et méningiomes

- Etude sur une cohorte de femmes suédoises (2 204 126 personnes)
- Nées entre 1958 et 2000
- Comparaison entre les femmes sans et avec enfants
- Résultats :
  - méningiomes plus fréquents chez les femmes sans enfants
  - pas de sur-détection de méningiomes pendant les grossesses
  - pas de risque plus élevé de diagnostic de méningiomes en post-partum

**Pas de risque de méningiome lié aux grossesses**

# Contraception estro-progestative et méningiomes

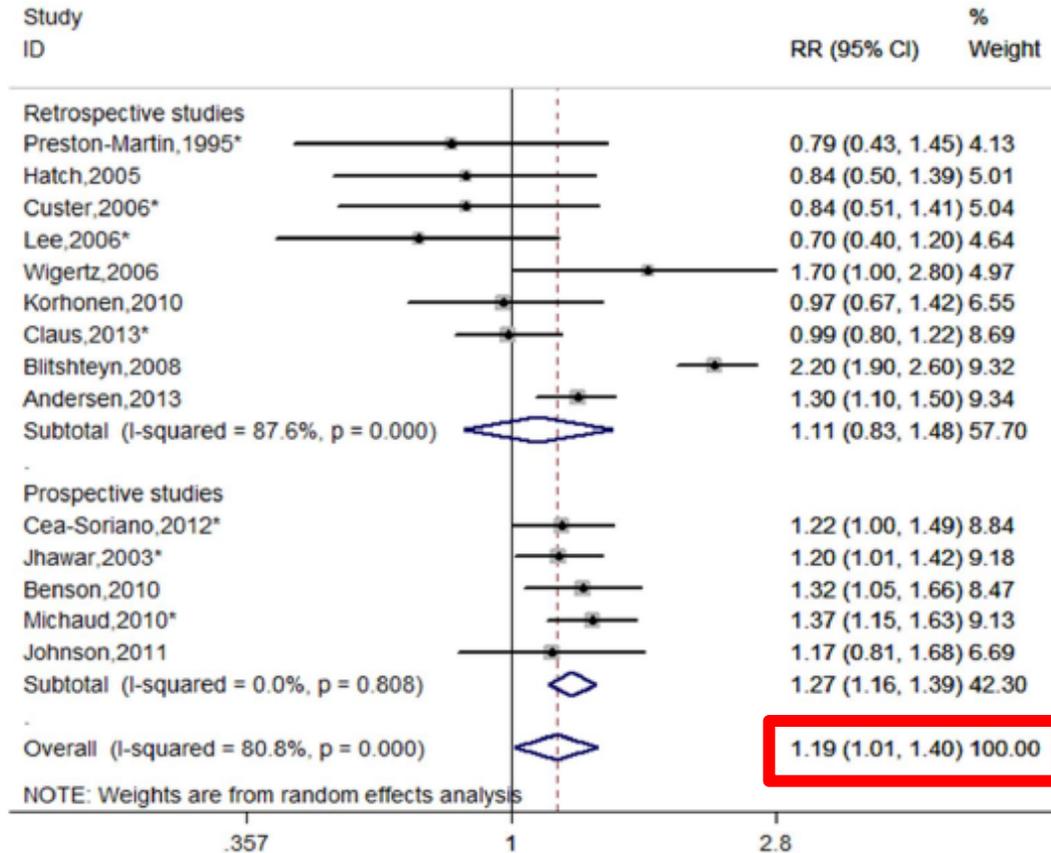
- Méta-analyse
- Définition du risque relatif = risque surajouté lié à la contraception



**Pas de risque de méningiome lié aux contraceptions estro-progestatives**

# Traitement hormonal ménopause et méningiomes

- Méta-analyse
- Définition du risque relatif = risque surajouté lié à la contraception



Impact  
↓  
AGE

Pas de risque de méningiome lié aux traitements de la ménopause

Qi et al Plos one 2013



## II - Progestatifs et méningiomes

- Risque relatif de chirurgie du méningiome
- Utilisation de progestatifs pendant plus d'un an

Molécule (nom commercial)	Risque relatif
Promésgestone (Surgestone)	x 2,7
Médrogestone (Colprone)	x 4,1
Chlormadinone (Luteran)	x 5,5
Médroxy-progestérone (Provera)	x 5,6
Nomégestrol (Lutenyl)	x 7,5
<b>Cyprotérone (Androcur)</b>	<b>x 24,5</b>

---

## II - Autres progestatifs et méningiomes

- Pas de risque surajouté de méningiome pour :
  - la progestérone seule (orale, percutanée, intra-vaginale)
  - la dydrogesterone (Duphaston)
  - les stérilets au levonorgestrel (Mirena)
  
- Pas de conclusion possible pour :
  - dienogest
  - hydroxyprogesterone

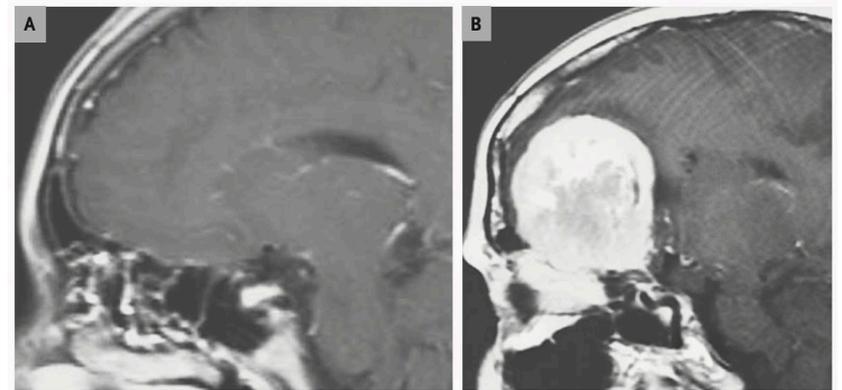
# III – Méningiomes sous progestatifs

- Mode de révélation :
  - troubles visuels
  - céphalées = maux de tête
- Méningiomes essentiellement situés à la base du crâne
  - Etage antérieur
  - Etage moyen } 2/3 des cas
- Méningiomes multiples dans près de la moitié des cas
- Pas de modification du grade histologique :
  - méningiomes majoritairement bénins

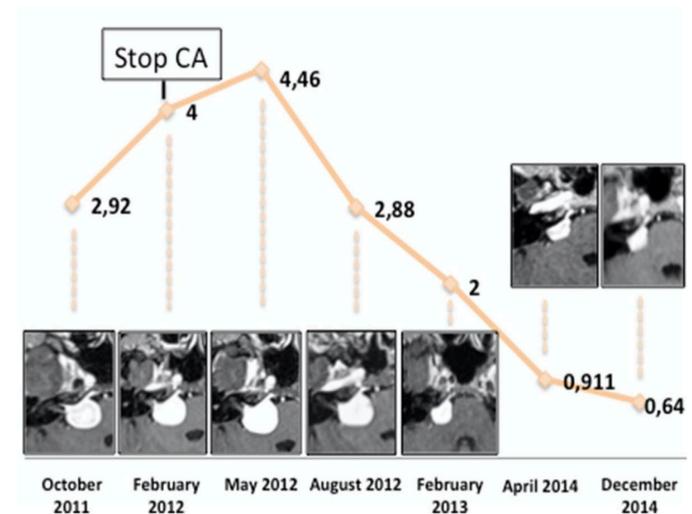


# III – Evolution des méningiomes sous Androcur

- Premier cas de croissance sous traitement rapporté en 2007 chez une jeune transsexuelle de 28 ans
- Série de 262 méningiomes chez 108 patientes
- Décroissance ou stabilisation à l'arrêt du traitement observée 91% des cas
- Après une moyenne de 5 mois
- Vitesses et pourcentages de décroissance variables



Gazzeri et al, NEJM, 2007

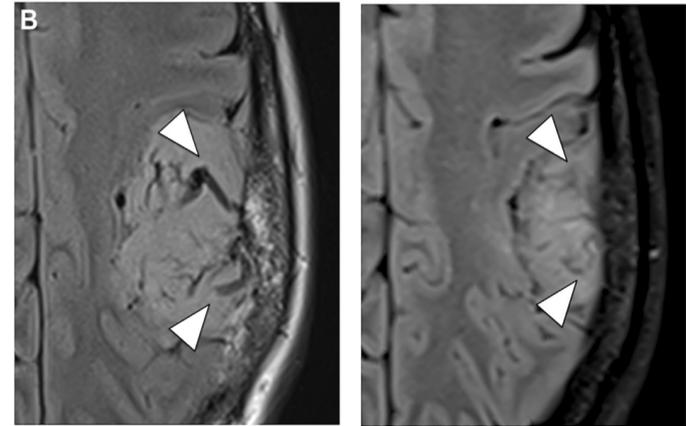


Bernat et al, 2015 – Voormolen, 2021

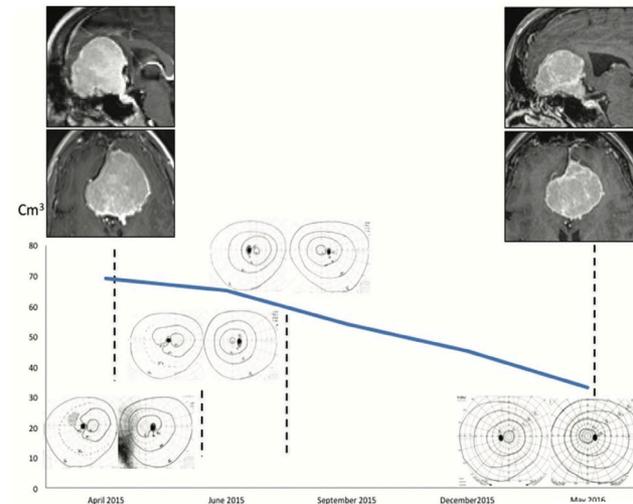


# III – Evolution des méningiomes sous Androcur

- Possibilité de surseoir à la chirurgie même en cas de méningiomes volumineux
- Notamment en raison de leur caractère hypervasculaire
- Possibilité de récupération fonctionnelle à l'arrêt du traitement, notamment sur le plan visuel

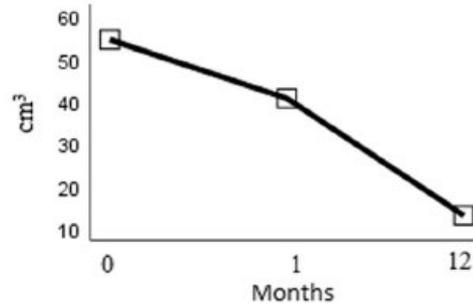
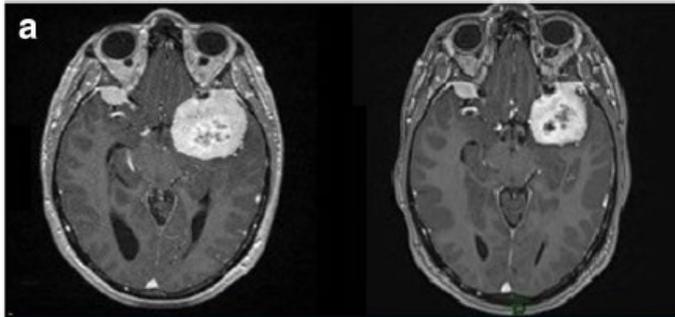


*Peyre, 2017*

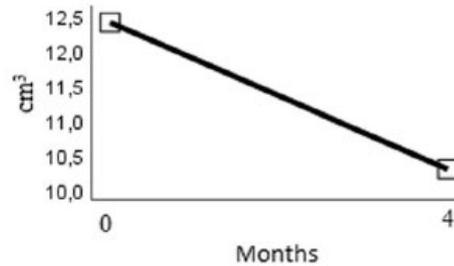
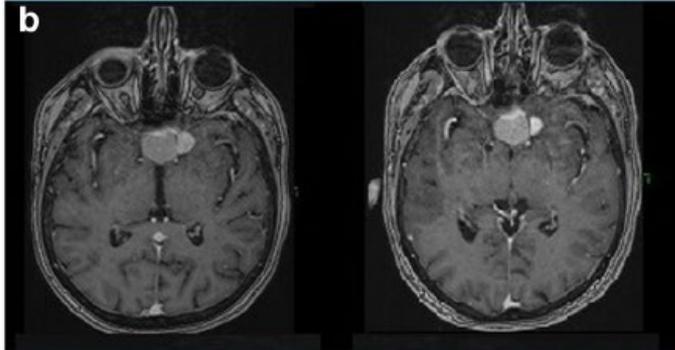


*Bernat, 2018*

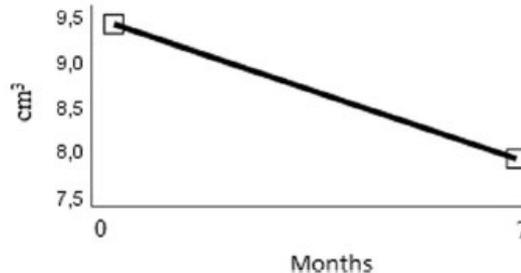
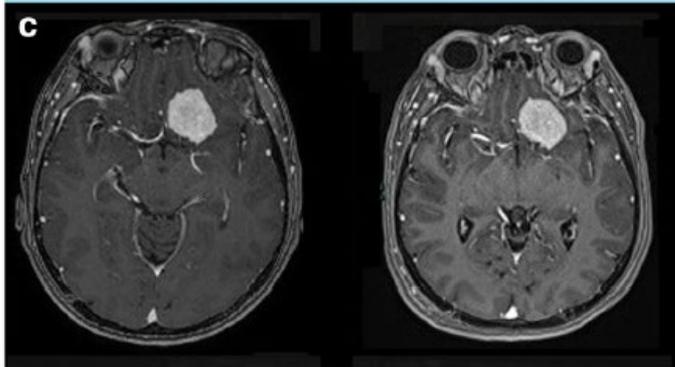
# III – Evolution des méningiomes sous Lutenyl



Femme 37 ans  
20 ans de traitement

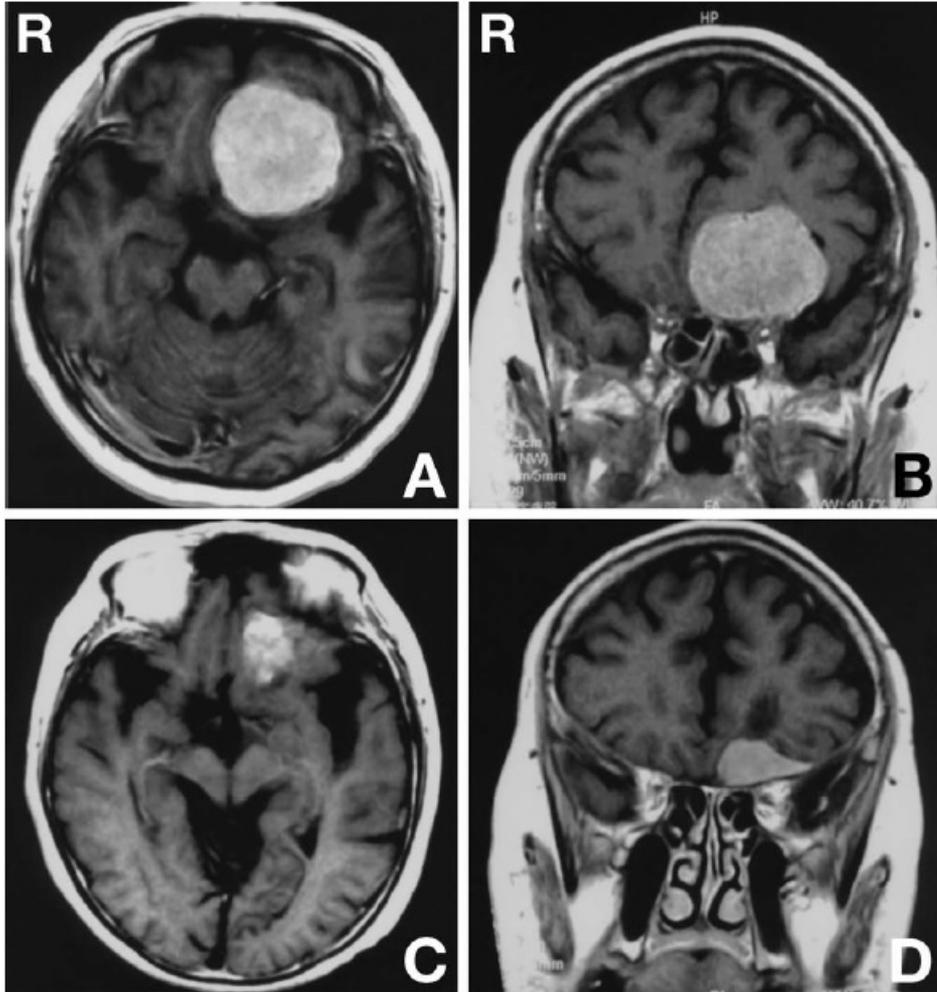


Femme 68 ans  
20 ans de traitement  
En post ménopause



Femme 54 ans  
35 ans de traitement  
Arrêt 1 an avt diagnostic

# III – Evolution des méningiomes sous Luteran



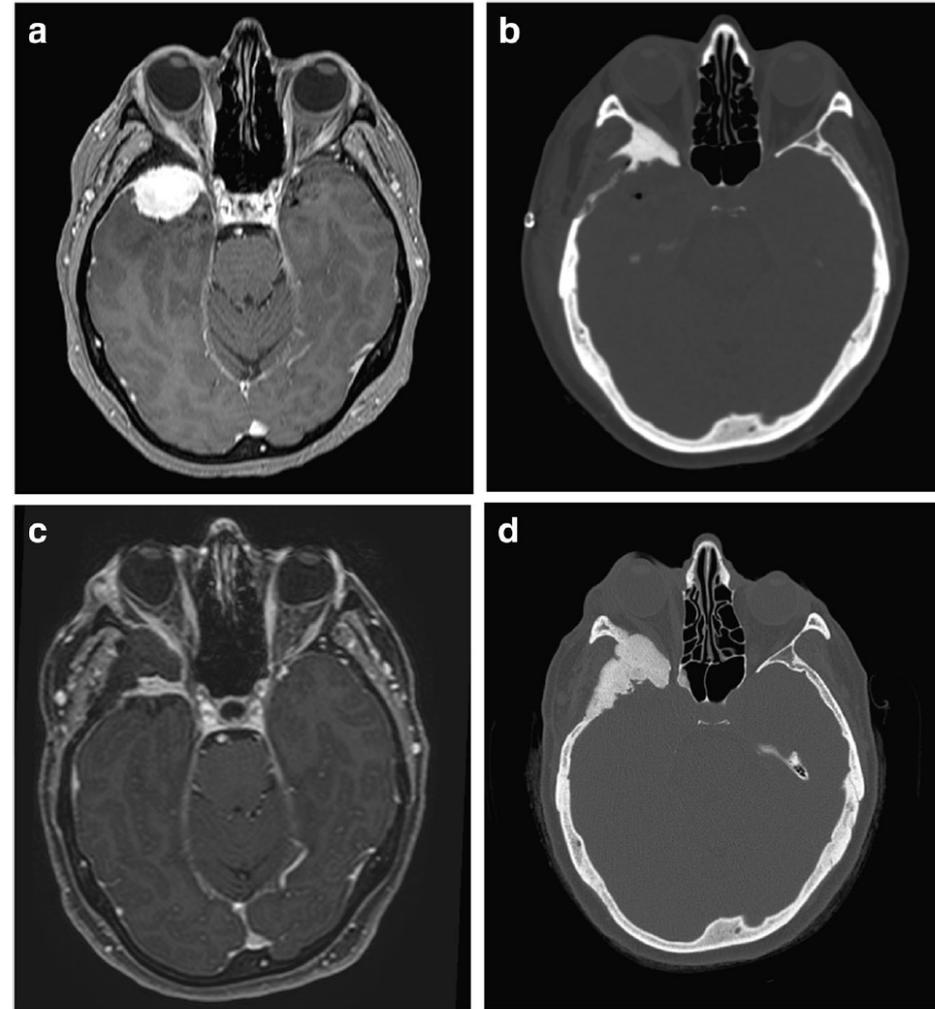
- Homme de 80 ans traité plusieurs années
- Découverte fortuite lors d'un accident de la voie publique
- Méningiome 5 cm
- Arrêt du traitement
- Régression 2 ans et 9 mois

*Shimizu et al Neurol Med Chir 2008*



# III – Evolution des ostéo-méningiomes

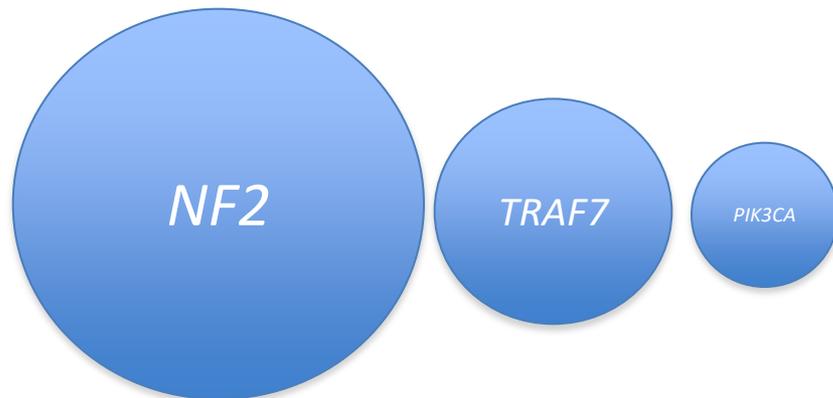
- Poursuite de la croissance à l'arrêt du traitement
- Poursuite de la croissance de la portion osseuse malgré la décroissance de la portion intra-crânienne
- Poursuite de la croissance de la portion osseuse malgré le retrait de la portion intra-crânienne



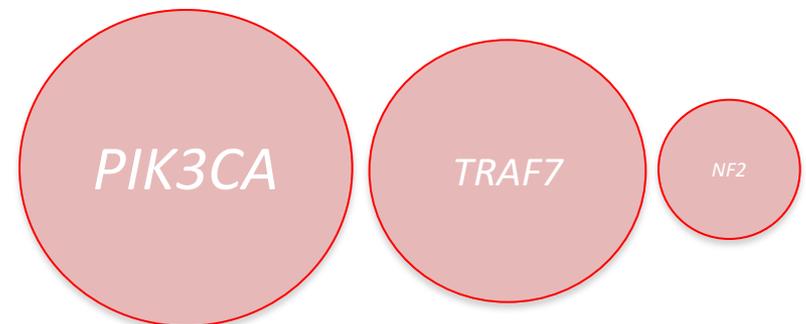
*Abi-Jaoude et al., 2021*

# IV - Génétique somatique des méningiomes

- Cohorte de 40 patientes opérées d'un méningiome
- Après traitement progestatif au long cours (durée moyenne : 15 ans)
  - Acétate de cyprotérone (n=38), de chlormadinone (n=1), de mégestrol (n=1)
- Etude des gènes habituellement mutés dans les méningiomes
- Groupe contrôle: 530 méningiomes sporadiques de la femme



Méningiomes non hormono-dépendants

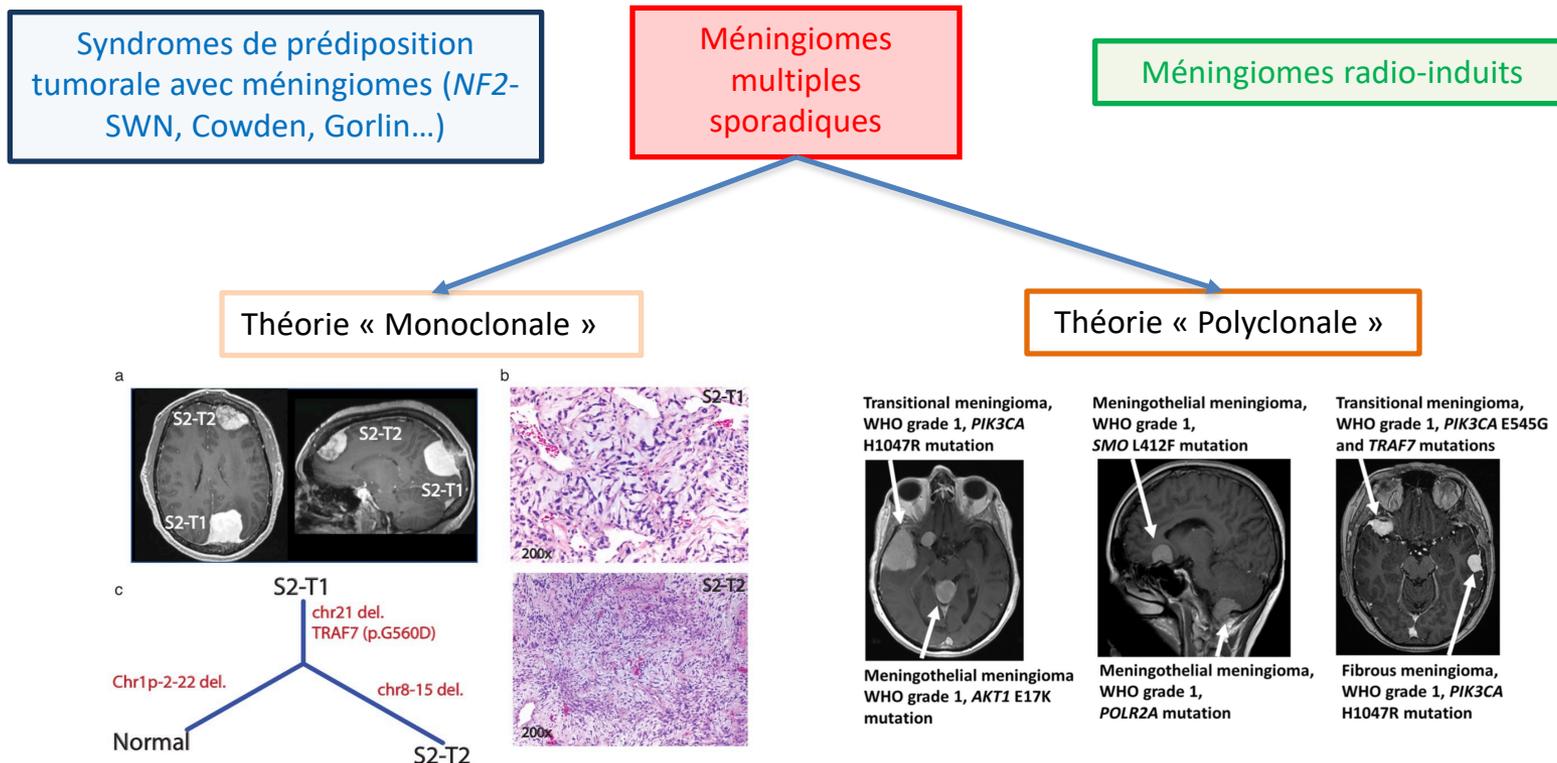


Méningiomes hormono-dépendants

*Peyre et al., 2018*

# IV – Analyse multi-omique des méningiomes

- Etude whole exome des méningiomes hormono-dépendants
- Ciblées sur les méningiomes multiples
- A la fois hormono-dépendants et non-hormono-dépendants



Juratli, ANC, 2021

Erson-Omay, BMC MGN, 2022

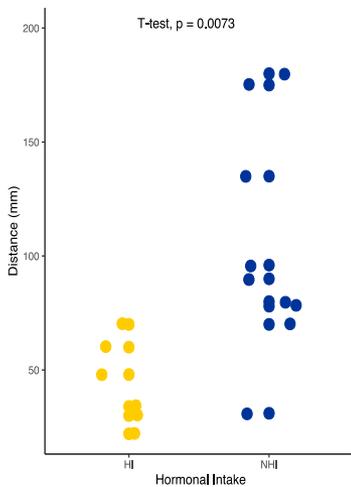
# IV – Analyse multi-omique des méningiomes



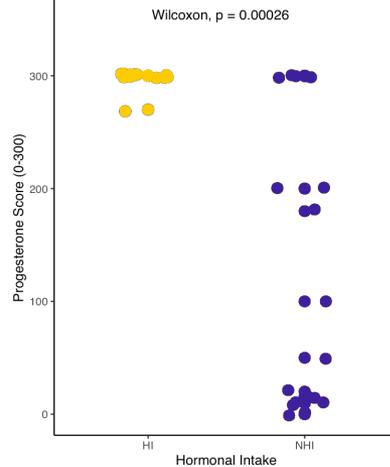
J Boetto

- Cohorte de méningiomes multiples :
  - 6 patientes porteuses de 15 méningiomes hormono-dépendants
  - 9 patientes porteuses de 19 méningiomes non-hormono-dépendants
- Pas de différence en termes de localisation, Grade OMS , histologie

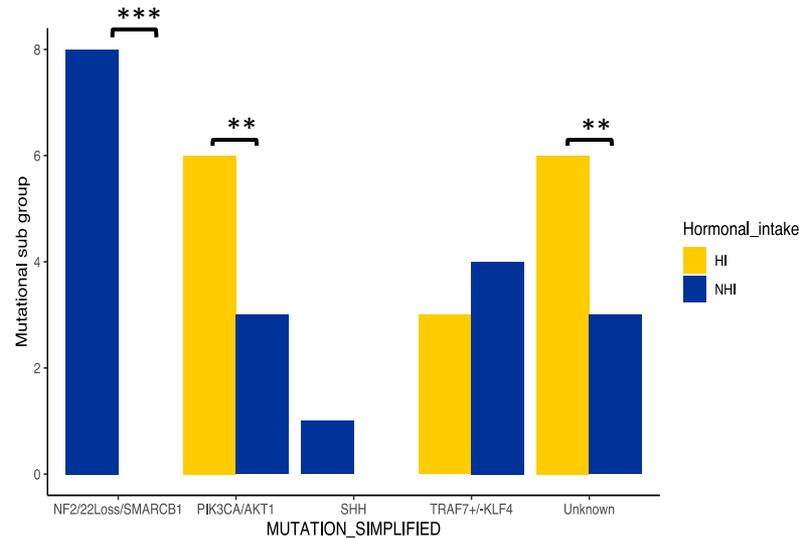
Femmes uniquement



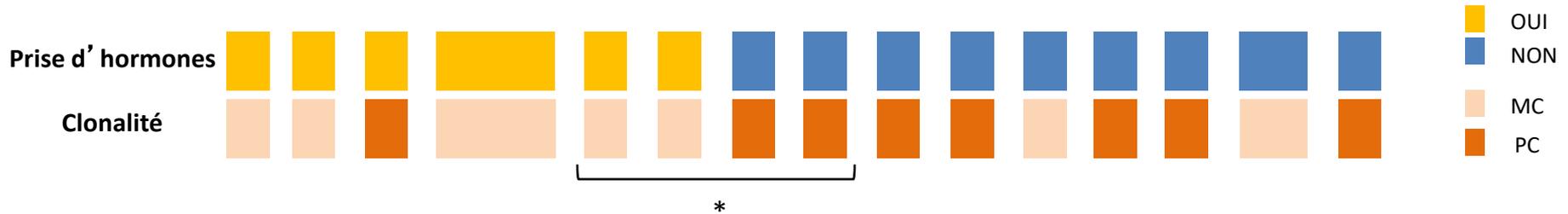
Proximité entre les méningiomes d'une même patiente



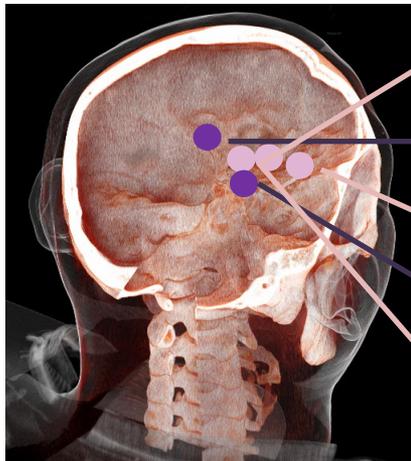
Score Progesterone



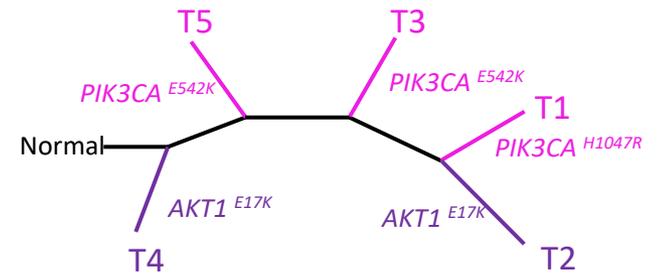
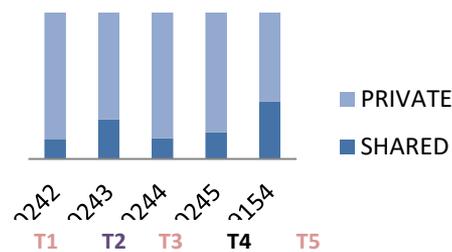
# IV – Analyse multi-omique des méningiomes : clonalité



## Méningiomes hormono-dépendants – Origine monoclonale



- PIK3CA H1047R
- AKT1 E17K
- PIK3CA E542K
- AKT1 E17K
- PIK3CA H1047R

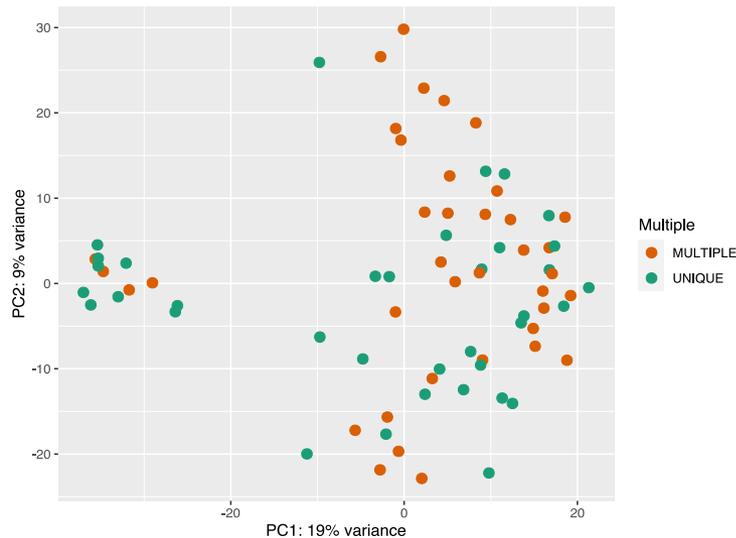


# IV – Analyse multi-omique des méningiomes : RNA seq

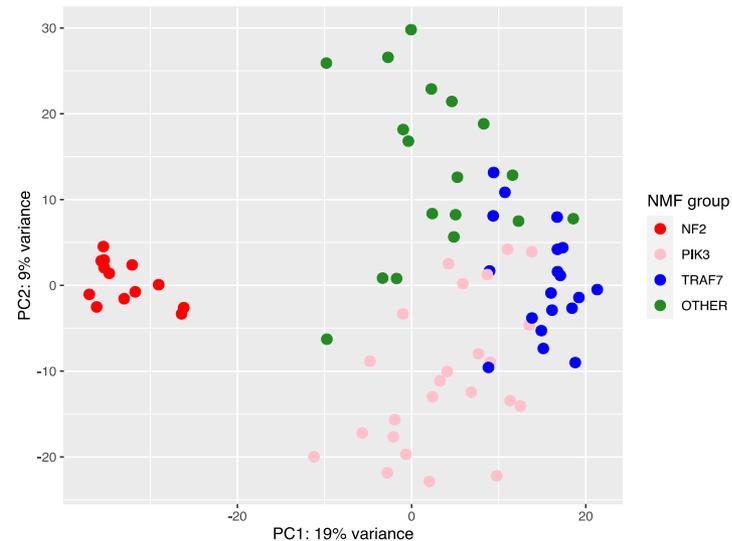
- **74** méningiomes (43 hormono-dépendants / 31 hormono-indépendants)
- 25 méningiomes déjà inclus dans l'exome + 49 cas supplémentaires
- Objectif : Déterminer un profil d'expression spécifique associé à l'imprégnation hormonale



J Boetto



How Multiple / Unique



Groupes mutationnels

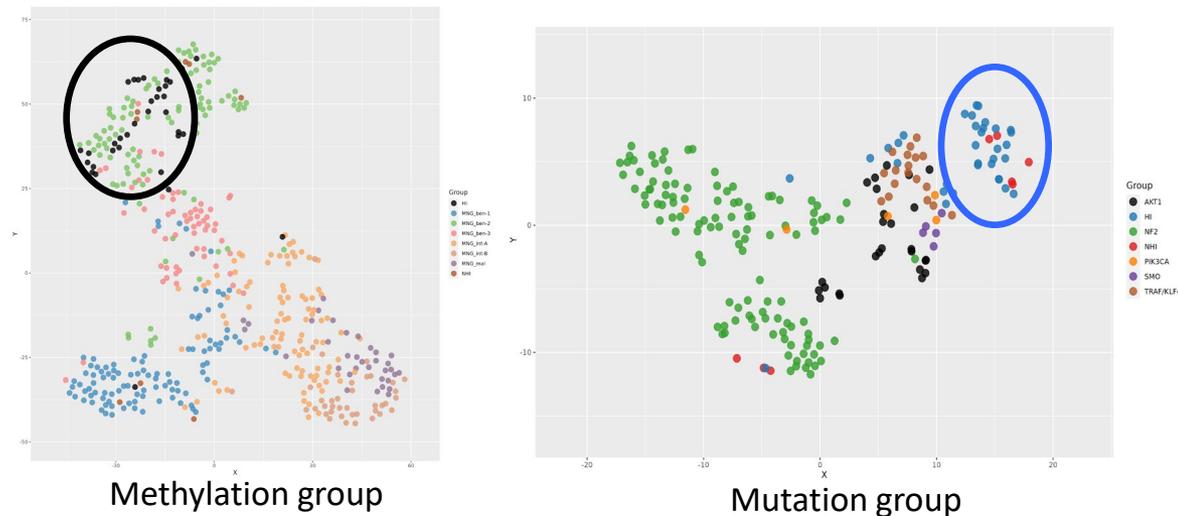
- Clustering par groupe mutationnel confirmé par analyse NMF

# IV – Analyse multi-omique des méningiomes : méthylome

- **42** méningiomes (34 hormono-dépendants / 8 hormono-indépendants)
- Objectif : Déterminer un profil de méthylation spécifique



P Sievers F Sahm



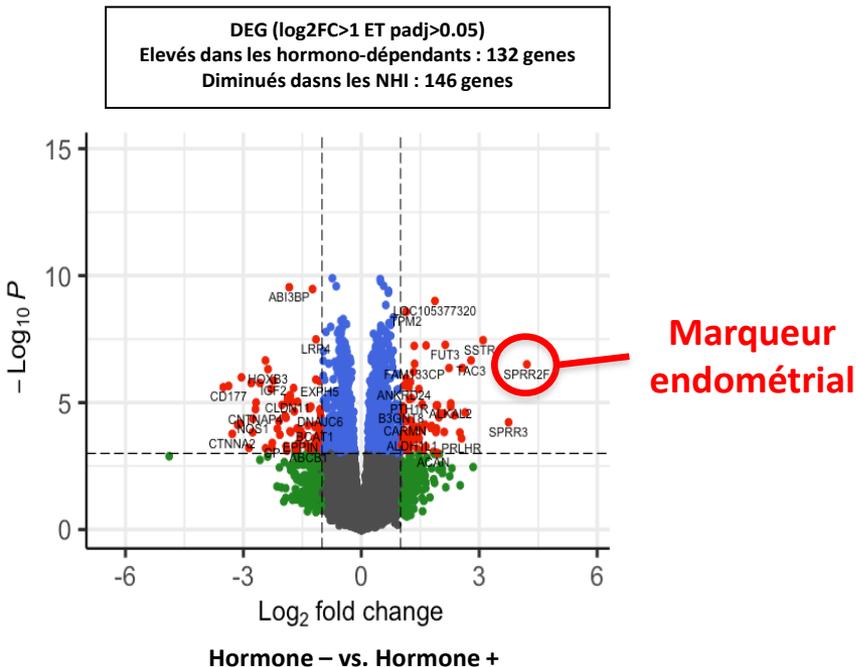
- Classification dans le cluster MenBEN2 dans 79% des cas : pas de cluster propre
- Pas de modification des sites de méthylation, promoteurs méthylés

# IV – Analyse multi-omique des méningiomes



V Rigau

- Analyse différentielles des données transcriptomiques
- Gene ontology : pas de processus biologique, de voie de signalisation spécifique
- Gènes différentiellement exprimés

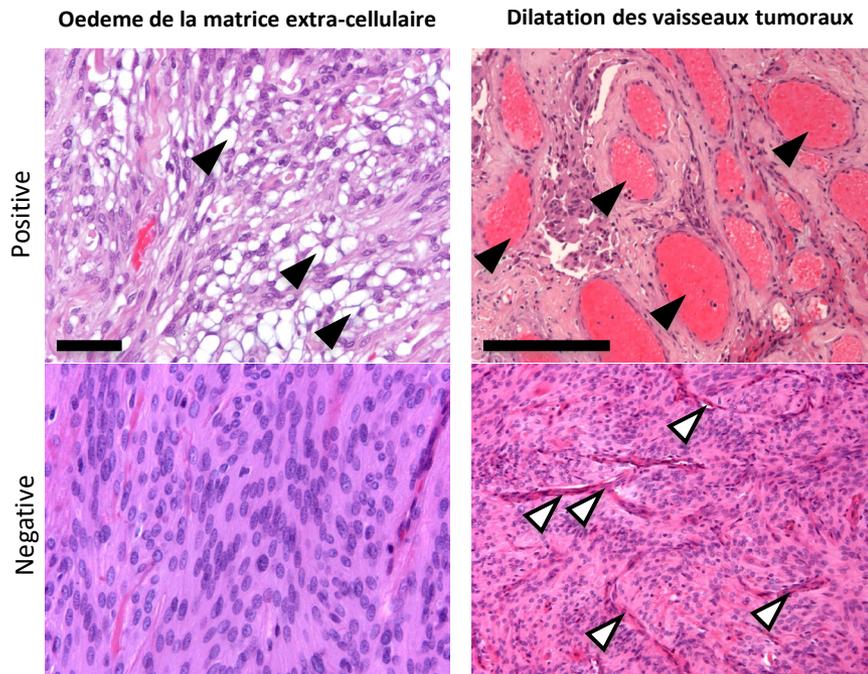


# IV – Analyse morphologique des méningiomes

- Hypothèse : les méningiomes hormon-dépendants subissent des modifications morphologiques mimant la décidualisation de l'endomètre en phase lutéale, associée à l'expression de marqueurs endométriaux



F Bielle



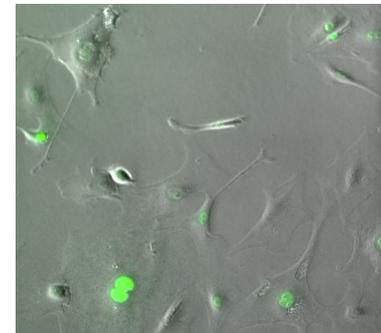
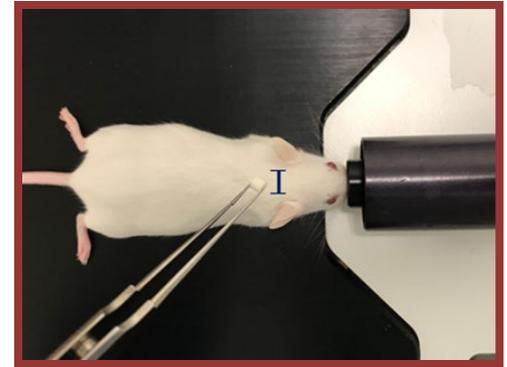
---

# IV – Analyse multi-omique des méningiomes

- L' imprégnation hormonale :
  - Influence la localisation et le profil mutationnel des méningiomes
  - A une influence modérée sur les profils transcriptomique et de méthylation
  - Favorise des changements morphologiques similaires à la décidualisation endométriale
  - Qui pourraient expliquer des changements de taille et de vascularisation sans modification de la prolifération
  
- Une question restante :
  - L' imprégnation hormonale seule est-elle suffisante pour initier la tumorigenèse méningée ?

# V – Modèle souris de méningiomes

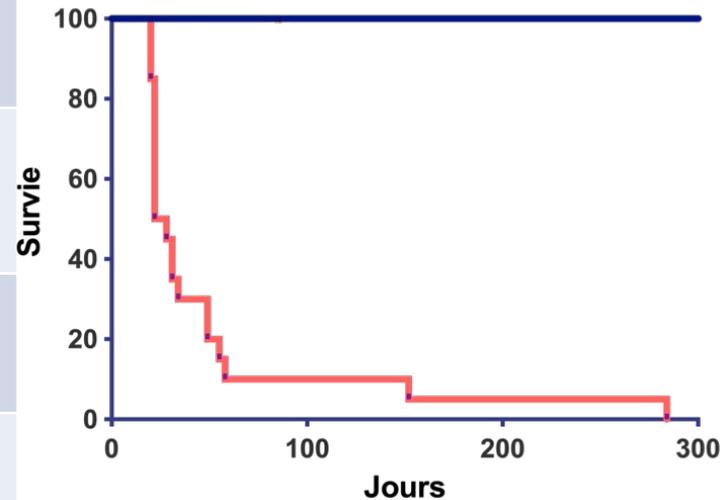
- Utilisation d'une souris pouvant exprimer la forme mutée du gène *PIK3CA*
- Réalisation d'un modèle par activation diffuse du gène *PIK3CA* dans les méninges
- Imprégnation continue par Acétate de Cyprotérone à l'aide de pastilles sous-cutanées à libération prolongée (3 mois)
- Durée traitement 9 mois
- Etudes in vitro à partir de méninges souris



# V – Modèle souris de méningiomes



	<i>AdCre; Pik3ca<sup>H1047R</sup></i>	<i>FVB</i>	<i>AdCre; Pik3ca<sup>H1047R</sup></i>
<b>Genotype</b>	<i>AdCre; Pik3ca<sup>H1047R</sup></i>	<i>FVB</i>	<i>AdCre; Pik3ca<sup>H1047R</sup></i>
<b>Survie</b>			
<b>Acetate de cyproterone</b>	-	+	+
<b>Nombre de souris</b>	20 + 22	29	13
<b>Survie moyenne</b>	1,6 mois	11 mois	-

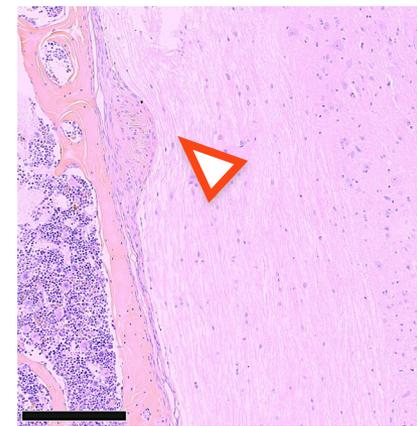
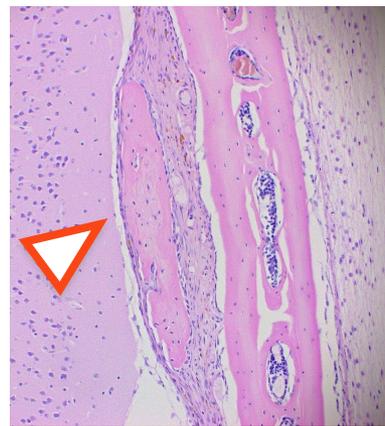
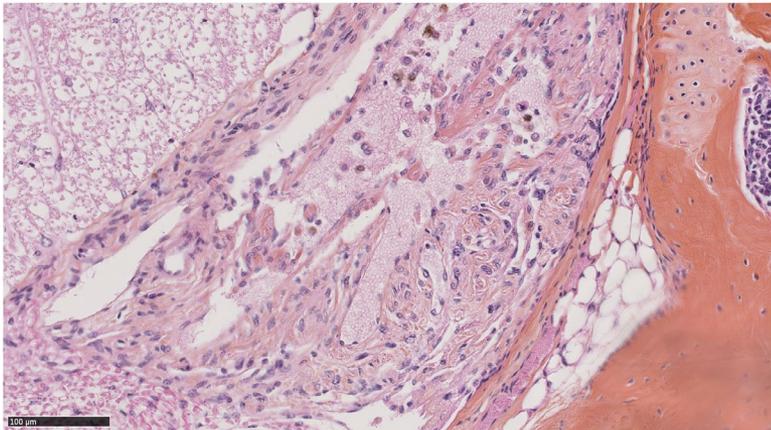


Comes et al., 2023

# V – Modèle souris de méningiomes



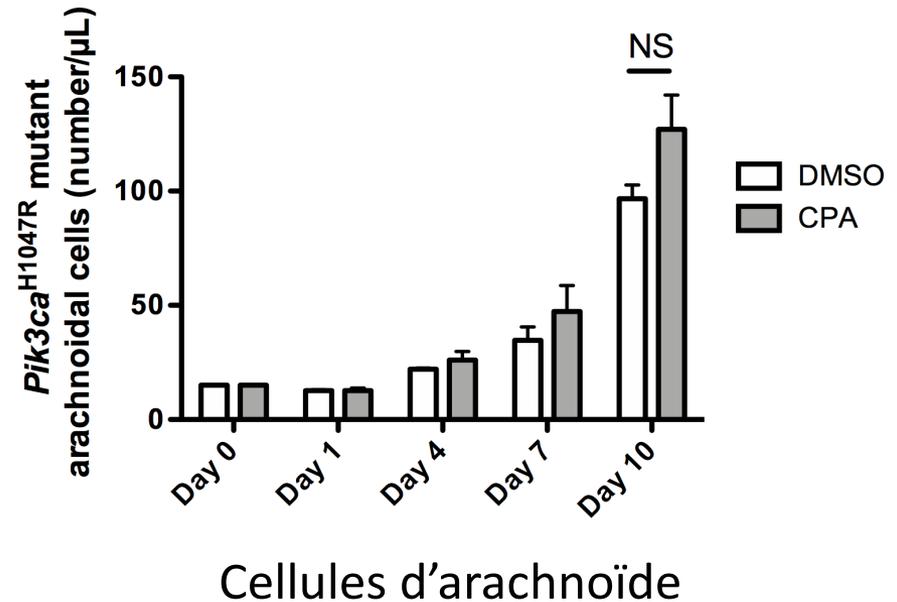
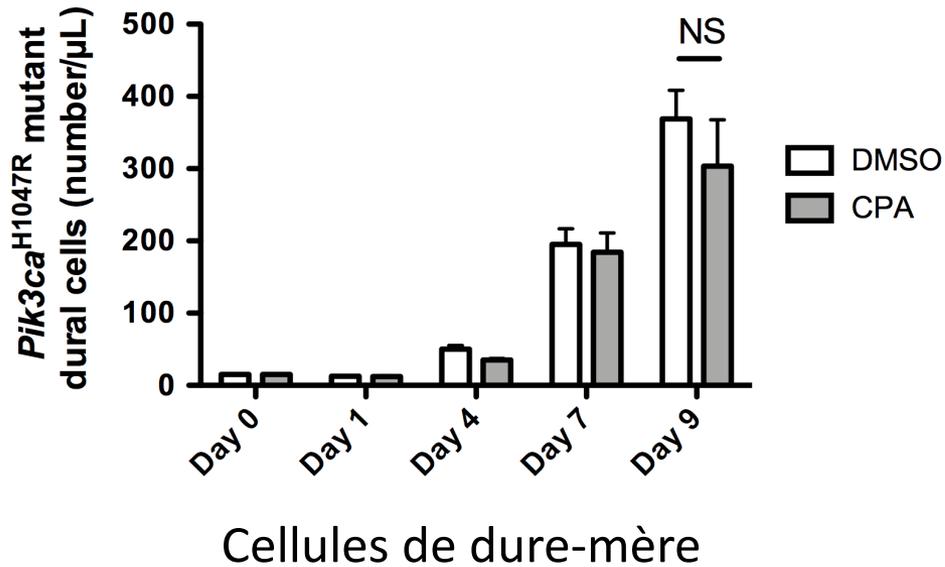
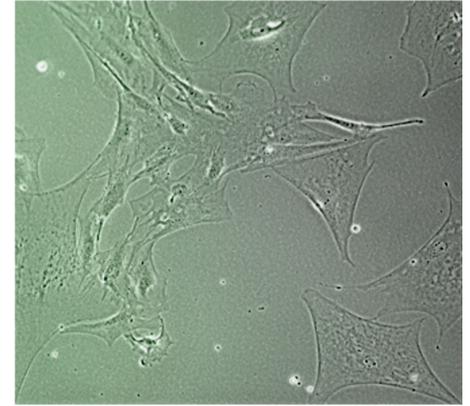
- Mortalités précoce des souris
- 30% de méningiomes (M)
- Dont un méningiome invasif de Grade II
- Pas d'augmentation du nombre des méningiomes avec acétate de cyprotérone
- Pas de méningiomes avec acétate de cyprotérone seul



*Comes et al., 2023*

# V – Modèle souris de méningiomes

- Culture primaire de méninges souris
- Traitement par acétate de cyprotérone
- Etude de la prolifération sur 10 jours



*Comes et al., 2023*

---

# V – Modèle souris de méningiomes - conclusions

- Chez la souris :
  - l'acétate de cyprotérone seul ne permet pas d'obtenir des méningiomes
  - l'acétate de cyprotérone ne fait pas proliférer les méninges / méningiomes
  
- Rôle exact de l'acétate de cyprotérone :
  - à mieux définir chez la femme
  - hypothèse d'une susceptibilité génétique

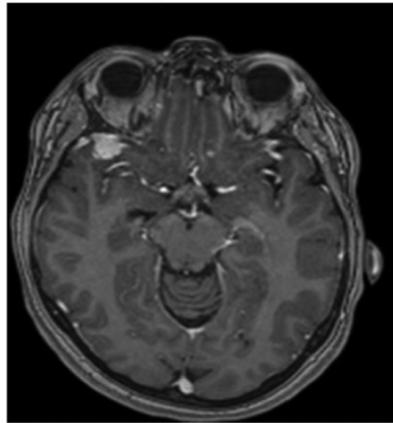
---

# Génétique constitutionnelle des méningiomes

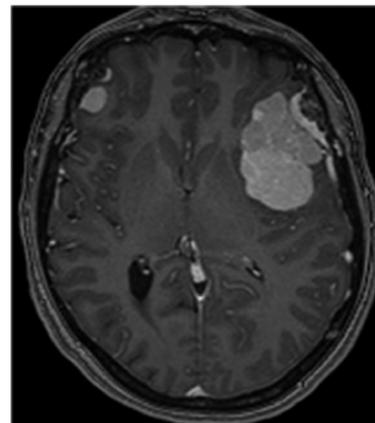
- Facteurs de risque de méningiomes :
  - radiothérapie dans l'enfance (**risque moyen**)
  - schwannomatose *NF2* (**risque fort**)
  - région du chromosome 10 (*MLLT10*) (**risque faible**)
  
- Facteur de susceptibilité spécifique des méningiomes hormono-dépendants :
  - localisation préférentielle à la base du crâne
  - caractère multiple très rare dans la population générale
  - seule une fraction des patientes Androcur ont développés des méningiomes

# Génétique constitutionnelle des méningiomes

- Deux cas rapportés chez des vraies jumelles (même génome)
- Exposition à l'acétate de cyprotérone (7, 9, 30, 30 ans)
- Méningiomes de taille et de localisation différentes mais :
  - localisation préférentielle à la base du crâne
  - méningiomes multiples chez toutes les patientes



Jumelle 1



Jumelle 2

# Génétique constitutionnelle des méningiomes

- **Etude ANDROMEDE**
- Etude de susceptibilité génétique des méningiomes liés aux hormones
- Cohorte de patientes présentant des méningiomes hormono-dépendants :
  - si possible multiples ou avec décroissance prouvée à l'arrêt du traitement
  - après une exposition prolongée aux progestatifs
- Projet collaboratif multi-centrique :
  - Pitié-Salpêtrière (Paris) – Pr Peyre
  - Sainte-Anne (Paris) – Pr Pallud
  - Pellegrin (Bordeaux) – Pr Loiseau
  - Lariboisière (Paris) – Pr Froelich

Coordination  
Pr Peyre  
Pr Sanson  
Pr Raffin-Sanson

---

# Conclusion

- **Risque de méningiome uniquement pour les progestatifs de synthèse**
- **Décroissance/stabilisation de la majorité des tumeurs à l'arrêt**
- **Attention aux ostéoméningiomes !**
- **Pas d'effet sur l'initiation / la prolifération de la tumeur**
- **Susceptibilité génétique très probable, en cours d'exploration**

## Equipes Méningiomes / Cavernomes



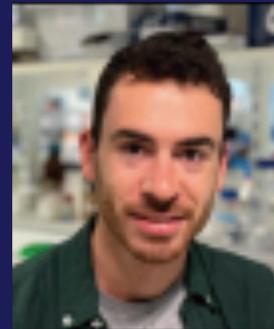
Michel  
Kalamarides



Matthieu  
Peyre



Julien  
Boetto



Yohan  
Ducos



Martin  
Planet

## Collaborateurs

### Heidelberg

Felix Sahn  
Philipp Sievers

### Neuropathologie - ICM

Franck Bielle  
Suzanne Tran

Antoine Blouin

## Remerciements

Fondation ARC - Fondation de l'Avenir - ARTC - Association AMAVEA