

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNEE 1997

THESE N° 156/1

**OEDEME INTRAPARENCHYMATEUX ASSOCIE AUX
MENINGIOMES INTRACRANIENS :**

**PHYSIOPATHOLOGIE, FACTEURS ETIOLOGIQUES,
IMPLICATIONS RADIOCLINIQUES**



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 1997

PAR

Jean Rodolphe VIGNES
Né le 21 septembre 1967
à Talence (Gironde)



EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J.J. MOREAU	- Président
Monsieur le Professeur M. DUMAS	- Juge
Monsieur le Professeur J. GUERIN	- Juge
Monsieur le Professeur J. HUGON	- Juge
Monsieur le Docteur B. FRANCOIS	- Membre Invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNEE 1997

THESE N° 56

**OEDEME INTRAPARENCHYMA TEUX ASSOCIE AUX
MENINGIOMES INTRACRANIENS :**

**PHYSIOPATHOLOGIE, FACTEURS ETIOLOGIQUES,
IMPLICATIONS RADIOCLINIQUES**



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 1997

PAR

Jean Rodolphe VIGNES
Né le 21 septembre 1967
à Talence (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J.J. MOREAU	- Président
Monsieur le Professeur M. DUMAS	- Juge
Monsieur le Professeur J. GUERIN	- Juge
Monsieur le Professeur J. HUGON	- Juge
Monsieur le Docteur B. FRANCOIS	- Membre Invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOIGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES

.../...

LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A Marie-Cécile, avec tout mon amour.

A mes enfants, Alexandre et Guillaume.

A mon père et à ma mère, avec toute mon affection.

A mes frères Jean-Pierre et Frédéric

A ma soeur Natacha.

A mes beaux-parents.

Monsieur le Professeur R. RAVON

Professeur des Universités de Neurochirurgie
Neurochirurgien des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous avez accueilli dans votre service avec une exceptionnelle gentillesse. A vos côtés, nous avons appris le respect du malade, la rigueur à avoir dans tout raisonnement clinique et la précision à apporter à chaque geste chirurgical. Mais bien plus, vous nous avez considéré comme votre élève, ce dont nous sommes extrêmement fiers. Que ce modeste travail puisse témoigner de tout l'attachement que nous vous portons.

Monsieur le Professeur J.J. MOREAU
Professeur des Universités de Neurochirurgie
Neurochirurgien des Hôpitaux
Chef de Service

Tu as inspiré ce sujet, et tu as bien voulu le diriger, ce dont nous te remercions. Tu nous as patiemment enseigné notre belle spécialité, pour laquelle tu as un dynamisme communicatif. Tu nous as, sans cesse, encouragé à travailler plus pour viser "toujours plus haut", et avoir une formation la meilleure possible. Nous tenons à t'assurer de notre profond respect et de notre reconnaissance. Tu nous fais l'honneur de présider notre jury de thèse, ce dont nous sommes fiers et très touchés.

Monsieur le Professeur J. GUERIN
Professeur des Universités d'Anatomie
Neurochirurgien des Hôpitaux
Chef de Service

Nous avons eu la chance de bénéficier de votre enseignement, ce qui nous a inspiré une vocation tenace pour notre spécialité. Nous avons pu apprécier votre enthousiasme communicatif pour toutes les techniques nouvelles. Vous nous avez toujours considéré avec une grande gentillesse et nous sommes très fiers de bientôt faire partie de votre équipe.

Monsieur le Professeur M. DUMAS
Professeur des Universités de Neurologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Le semestre passé dans votre service nous a permis de profiter de votre enseignement "au lit du malade", enrichi par votre grande expérience et votre sens de la pédagogie. Gérer les relations avec les malades et leurs familles est maintenant une chose moins difficile pour nous. Vous nous avez, de suite, encouragé et fait confiance dans notre travail quotidien. Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur J. HUGON
Professeur des Universités d'Histologie Embryologie Cytogénétique
Chef de Service

Vous nous avez accueilli avec beaucoup d'indulgence. A vos côtés, les NeuroSciences nous sont apparues plus accessibles, et c'est bien grâce à vous et à vos encouragements maintes fois répétés que nous avons pu persévérer dans notre travail. Nous avons pu apprécier vos immenses qualités scientifiques et votre grande gentillesse. Nous vous remercions d'accepter de siéger à notre jury de thèse. Trouvez ici le témoignage de notre éternelle reconnaissance.

Au Dr Bruno FRANCOIS

Merci pour tes conseils en informatique et ta précieuse aide pour la réalisation de la partie statistique de cette thèse. Tu es quelqu'un de toujours disponible, de dynamique et fort sympathique. Tu t'occupes des malades neurochirurgicaux avec un grand dévouement.

Tu es un excellent médecin, et nous te remercions sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur H. GASTINNE
Professeur des Universités de Réanimation Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Nous vous remercions de tous les conseils en statistique que vous avez pu nous apporter. Vos qualités de pédagogue sont connues de tous. Nous avons travaillé en collaboration avec tous les membres de votre service avec grand plaisir.

Monsieur le Professeur D. MOULIES
Professeur des Universités de Chirurgie Infantile
Chirurgien des Hôpitaux

*Le semestre passé dans le service de Chirurgie Infantile nous a été profitable en bien des points. Apprendre à travailler au contact d'enfants malades avec votre équipe a été chose facile. Nous avons pu bénéficier de votre grande connaissance des malformations vertébrales, et votre enseignement sur le traumatisme de "la vertèbre" nous marquera pour toujours.
Nous regrettons sincèrement que vous ne puissiez juger ce travail.*

Au Docteur J. VIDAL

Tu es un excellent chirurgien, et c'est une véritable récompense pour moi que d'avoir pu quelques fois "prendre la main" en ta compagnie. Tu as une grande expérience, une excellente capacité d'analyse, un esprit vif et toujours critique, et une bien belle voiture...

Au Docteur M. ALIBENALI

De suite, tu as eu confiance en moi et grâce à toi, j'ai pu m'initier très vite à la pratique de la Neurochirurgie. Tu m'as appris beaucoup de choses et tu m'as très souvent accompagné lors de "premières". Je te remercie pour tout cela. Nos longues discussions, toujours accompagnées d'éclats de rires, vont me manquer mais en partant de Limoges, je ne m'éloigne que géographiquement d'un ami.

Au Docteur B. FRANCK

Tu as marqué notre début d'internat par ton dynamisme et ta gentillesse. Nos discussions post-staff font partie des bons souvenirs.

Au Docteur A. MOUFID

Tu es déjà un neurochirurgien confirmé, avec une solide expérience. Je te souhaite une réussite professionnelle et familiale complète.

Au Dr Michel LAJOIX

anesthésiste-réanimateur, pour ta bonne humeur, ton travail efficace...et tes renseignements toujours sûrs.

Aux Drs J.J.TEXIER et C. PRODEL, anesthésistes-réanimateurs.

Au futur Docteur JF LAGARRIGUE,

mon compère d'internat, de farces et attrapes, et parfois...de golf. Tu as les moyens de mener deux grandes carrières, à la condition de te "secouer" un peu. Nous avons passé de bien bons moments, et ce sera toujours avec grand plaisir que nous nous reverrons avec nos petites familles.

Au Dr Bernard LONGIS

pour les bons moments passés en Chirurgie Pédiatrique.

A tout le personnel des services de Neurochirurgie et de Neurotraumatologie, du bloc opératoire, des Soins Intensifs, du secrétariat, du CHU de Limoges.

Je remercie le service de Neurochirurgie d'avoir mis à ma disposition le matériel informatique de son laboratoire.

Aux FRAY, aux LACROIX. Que notre amitié perdure.

A tous mes amis de Limoges, ces quelques années passées avec vous ont défilé bien vite.

A tous mes amis l'Internat de Limoges.

Je tiens à remercier le laboratoire BAYER-PHARMA et particulièrement le Dr Emmanuelle CAILLETEAU pour leur contribution à l'impression de cet ouvrage.

INTRODUCTION

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OEDEME CEREBRAL

FACTEURS ETIOLOGIQUES

- Facteurs liés à la nature des méningiomes
- Facteurs liés à la vascularisation du méningiome
- Facteurs liés à la jonction entre méningiome et parenchyme cérébral
- Facteurs liés à l'atteinte du tissu cérébral
- Facteurs iatrogènes

DISCUSSION

ANALYSE CLINIQUE

- Patients et méthodes
- Résultats
- Discussion

CONCLUSION

INTRODUCTION

"Nous sommes obligés d'avouer ici avant tout qu'il n'existe point de traitement curatif contre ces tumeurs...Que l'on parcoure tous les travaux faits sur ce sujet, depuis le mémoire de Louis jusqu'aux plus récents, on verra partout la terminaison fatale indubitablement hâtée par les opérations chirurgicales. Que l'on ait plongé par erreur le bistouri dans l'une de ces tumeurs; que l'on ait recouvert sa surface d'un caustique; que l'on en ait tenté l'extirpation, toujours est-il que la mort a suivi de près ces tentatives hardies et irréfléchies."

H. Lebert. *Traité Pratique des Maladies Cancéreuses*, Paris, 1851.
Citation p.720, extraite de *Meningiomas*, H. Cushing et L. Eisenhardt

Ce point de vue ne susciterait guère d'enthousiasme pour la chirurgie des méningiomes intracrâniens. Pourtant, quelques "tentatives hardies et irréfléchies" furent réalisées. Le nombre de médecins s'intéressant à la neurochirurgie a été de plus en plus important au début du vingtième siècle. La chirurgie des tumeurs cérébrales, dont les méningiomes, se développe alors. Même si les premiers résultats sont aléatoires, les acquis techniques sans cesse renouvelés, la pratique d'une hémostase soigneuse, l'apport de la coagulation électrique, l'utilisation du microscope et de l'aspiration ultrasonique, le développement de la neuroanesthésie, de la neuroréanimation et de la neuroradiologie ont permis progressivement d'aborder chirurgicalement toutes sortes de méningiomes avec des résultats jugés de plus en plus satisfaisants.

Cependant, la prise en charge des méningiomes intracrâniens est encore loin d'être simple. Aussi, des efforts permanents sur la connaissance de l'histoire naturelle de ces tumeurs ont été réalisés. L'étude des mécanismes de développement de l'oedème cérébral, notamment associé à certains méningiomes, a été particulièrement active au cours des trente dernières années

Il peut paraître étonnant qu'un méningiome, néoplasie extra-axiale à histologie dite bénigne, puisse être associée à des modifications du parenchyme cérébral adjacent.

Ces modifications sont en grande partie le fait du développement d'un oedème cérébral parfois important. Le mécanisme de formation et de développement de cet oedème périméningiomateux suscite encore bien des interrogations.

Cependant, il semble que trois mécanismes principaux peuvent coexister : les mécanismes vasogénique, cytotoxique, et ischémique.

Nous nous proposons de détailler les principales causes possibles à l'apparition d'un oedème cérébral au cours des méningiomes. Nous pourrions dégager les facteurs liés à la nature des méningiomes (implication des caractères anatomopathologiques, des hormones stéroïdes, des phénomènes sécrétoires et excrétoires, et du mode de croissance), les facteurs liés à la vascularisation (type de vascularisation et rôle de l'angiogénèse), les facteurs liés aux enveloppes méningées et à la barrière hématoencéphalique, puis les facteurs liés à l'atteinte du tissu cérébral. Nous ajouterons un chapitre concernant les facteurs iatrogènes.

Enfin, par l'analyse d'une série clinique de trente patients porteurs de méningiomes (avec et sans oedème associé), nous essaierons d'envisager les implications radio-cliniques d'une telle situation.

**PHYSIOPATHOLOGIE DE
L'OEDEME CEREBRAL ASSOCIE
AUX MENINGIOMES**

1-DEFINITION

L'oedème est une augmentation du volume du tissu cérébral secondaire à l'augmentation du contenu en eau et en sodium avec réduction du potassium (PAPPIUS, 1989). La classification des oedèmes cérébraux est fondée sur leurs mécanismes. Ainsi, on peut en distinguer deux grands types : les oedèmes vasogéniques et les oedèmes cytotoxiques (KLATZO et al.,1967). Ils peuvent être responsables de phénomènes ischémiques. Cependant, on peut en décrire un troisième type, l'oedème en rapport avec une hypoxie/ischémie, et pouvant aggraver les phénomènes ischémiques.

2-DIFFERENTS MECANISMES

2.1-L'oedème vasogénique : (Fig. 1).

Le désordre initial est une altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Les capillaires au contact d'un méningiome sont caractérisés par une architecture grossière, avec un endothélium discontinu (LONG et al, 1973). La tumeur crée un gradient de pression vers le tissu nerveux adjacent. Les deux conditions sont remplies pour faire développer l'oedème vasogénique : Des macromolécules (WAHL et al.,1988) passent au travers de l'endothélium disjoint dans l'espace extra-cellulaire du tissu nerveux. Ces macromolécules sont accompagnées d'eau qui diffuse vers la substance blanche (mouvement d'eau régit par le gradient de pression exercé par la tumeur). Cet oedème est donc riche en protéines, de localisation extracellulaire, et présent dans la substance blanche.

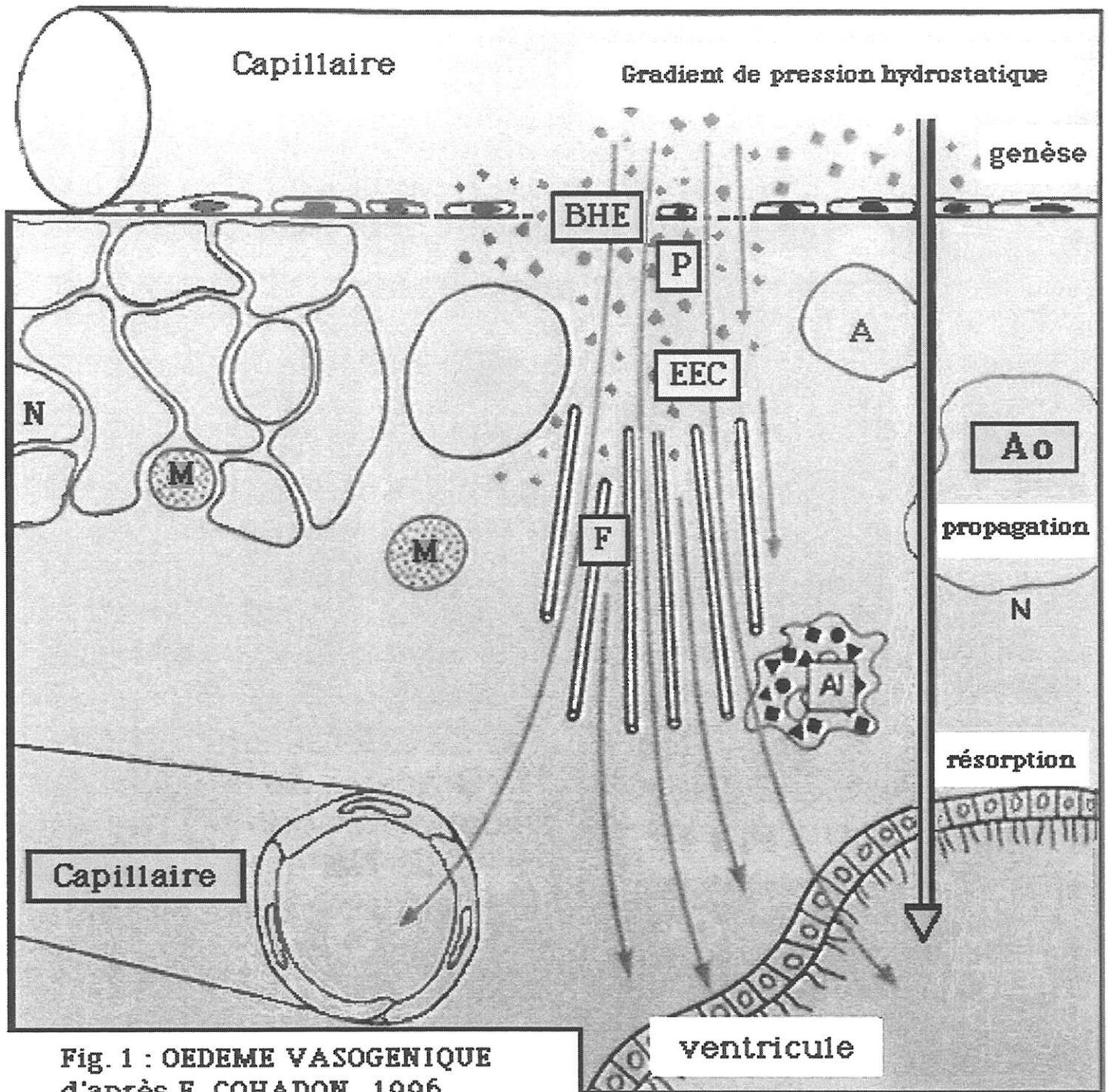


Fig. 1 : OEDEME VASOGENIQUE
d'après F. COHADON, 1996

La barrière hémato-encéphalique (BHE) rompue permet une accumulation de matériel d'origine plasmatique (P), eau, ions et protéines qui pénètrent dans l'espace extracellulaire (EEC). Le gradient de pression hydrostatique permet le déplacement du liquide d'œdème par transport de masse, le long des fibres blanches (F). Au niveau des ventricules, il existe un résorption (ainsi qu'au niveau des capillaires). Les contenus protéiques sont captés et digérés par les astrocytes (Ap). Un phénomène cytotoxique secondaire intéresse dendrites et pieds d'astrocytes (Ao).

2.2-L'oedème cytotoxique : (Fig. 2).

Cependant, rapidement après le développement de l'oedème vasogénique, apparaissent des lésions des astrocytes et des dendrites au niveau de la substance grise provoquant des altérations des échanges entre cellules (essentiellement altérations ioniques) : l'oedème intracellulaire, cytotoxique se forme (KLATZO et al., 1967).

Dans les foyers péri-lésionnels, il existe probablement la conjonction des deux types d'oedème, cependant, la composante vasogénique semble majoritaire. Des facteurs, dits de deuxième agression, peuvent se développer dans ces foyers péri-lésionnels. Ces facteurs sont constitués par les radicaux libres, et les produits de dégradation de la nécrose tissulaire.

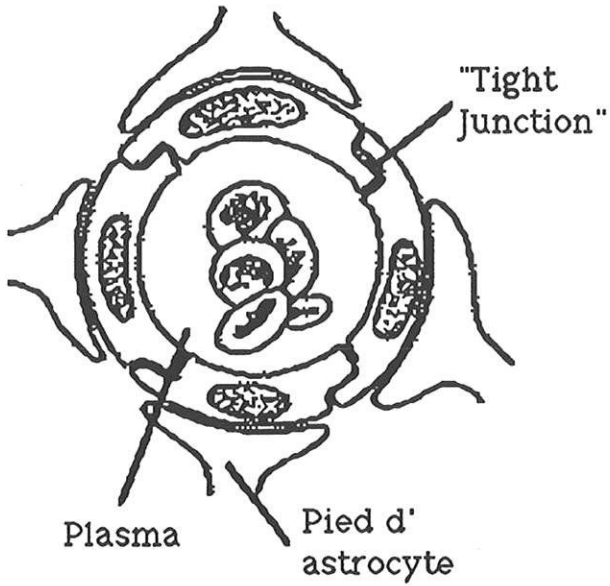
L'expansion de cet oedème péritumoral dépend de la nature et de l'étendue des altérations initiales de la BHE, de l'importance de la réaction cytotoxique, et de la compliance du parenchyme cérébral.

2.3-L'oedème ischémique :

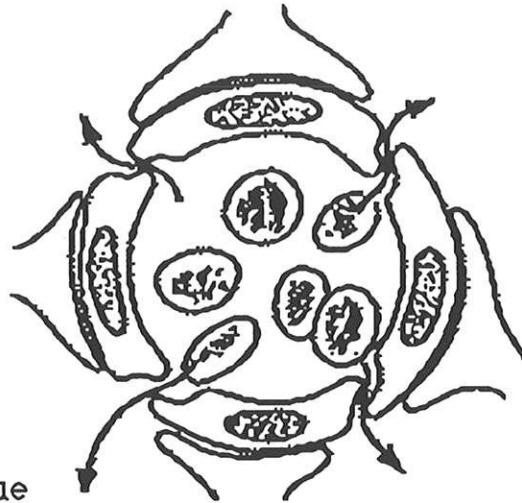
Des constatations radio-cliniques ont suggéré qu'il existait un autre mécanisme possible de développement de l'oedème cérébral autour des méningiomes. Un traitement par glucocorticoïdes ou une exérèse chirurgicale ne permet pas toujours une disparition complète de l'oedème (SHIROTAMI et al., 1994). Il existe dans les régions oedémateuses une nette réduction du débit sanguin (SALPIETRO et al., 1994). Ce flux sanguin serait suffisamment bas pour provoquer des processus ischémiques (TATAGIBA et al., 1991-GO et al., 1988). L'étude radiographique du parenchyme cérébral adjacent à la tumeur a montré qu'elles étaient hypoperfusées et présentaient des caractères ischémiques (JINKINS, 1991). La genèse et l'importance de l'oedème cérébral pourraient être liées au niveau du débit résiduel. Une nécrose ischémique du cortex cérébral est possible (LANKSCH, 1982). Pour certains (ANDERSEN et al., 1994b-TRITTMACHER et al., 1988), le mécanisme ischémique des oedèmes serait prépondérant dans le cadre des méningiomes.

L'œdème cérébral ischémique se développe en fait en deux temps (COHADON, 1996). Dans un premier temps, la chute du débit sanguin cérébral entraîne immédiatement l'apparition d'œdème, puis, au stade de nécrose tissulaire, cet œdème peut se majorer. Les mécanismes moléculaires de l'hypoxie/ischémie sont détaillés plus loin.

Capillaire normal



Oedème vasogénique



Fuite du filtrat plasmatique dans l'espace intercellulaire au travers de "tight junction" non fonctionnelles

Oedème cytotoxique

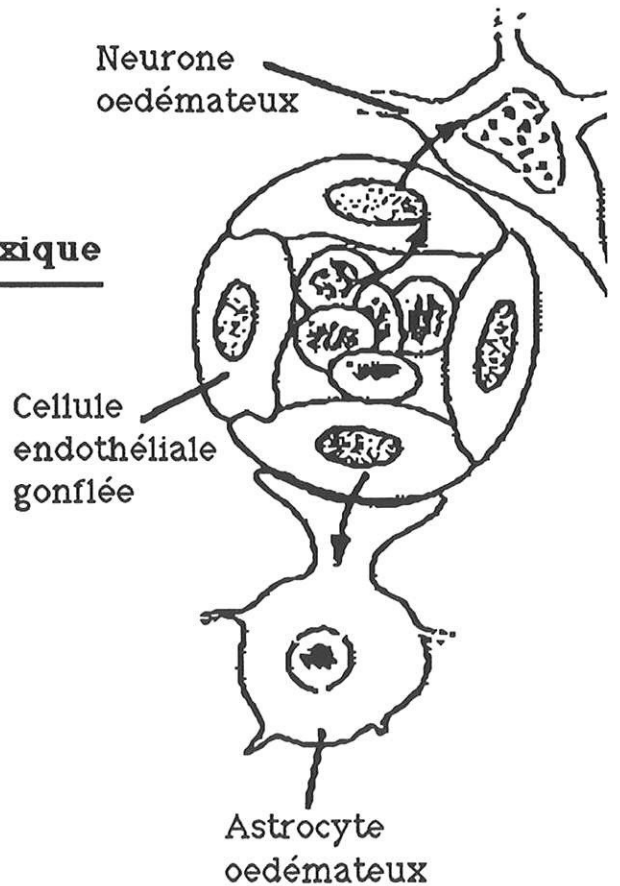


Fig. 2 : SCHEMA REPRESENTANT LA DIFFERENCE ENTRE OEDEME VASOGENIQUE ET CYTOTOXIQUE. D'après RENGACHARY, 1994

3-LES DIFFERENTS MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HYPOXIE/ISCHEMIE CEREBRALE

3.1-Les amino-acides excitateurs :

Le glutamate est l'acide aminé non essentiel le plus abondant dans le système nerveux central, il possède des propriétés excitatrices puissantes sur les neurones et joue un rôle majeur dans de nombreux processus physiologiques. Sur le plan pharmacologique, quatre grands types de récepteurs glutamatergiques post-synaptiques sont décrits en fonction des agonistes spécifiques qui les activent

Le concept d'excitotoxicité lié aux acides aminés excitateurs (dont le chef de file est le glutamate) a été introduit par OLNEY (1979). Le glutamate peut, dans des conditions pathologiques devenir une puissante neurotoxine cérébrale selon plusieurs mécanismes :

Une des causes majeures est l'accumulation synaptique de glutamate, ou son action prolongée sur les récepteurs post-synaptiques. On peut alors supposer que la recapture du glutamate est déficiente, ou que le glutamate est relargué de façon trop important. De plus, le glutamate potentialise sa propre libération.

D'autres acides aminés excitateurs agissant sur les récepteurs post-synaptiques du glutamate peuvent produire également des lésions excitotoxiques neuronales. C'est le cas de la toxine BOAA, de l'acide domoïque.

Les voies biochimiques cellulaires qui soutiennent l'excitotoxicité sont de mieux en mieux connues. Il existe une toxicité rapide avec augmentation de la perméabilité du sodium et du chlore pouvant conduire à un oedème post-synaptique voire à une lyse osmotique cellulaire. Enfin, la toxicité retardée peut conduire à la mort neuronale par entrée massive de calcium dans la cellule.

Des auteurs (CHOI, 1992) ont montré que l'excitotoxicité se déroulait en trois étapes. C'est l'entrée du calcium dans les neurones post-synaptiques et sa libération intracellulaire qui conduit à la mort neuronale :

L'étape d'induction est caractérisée par la stimulation anormale des récepteurs glutamatergiques post-synaptiques. Une entrée intracellulaire de calcium, de sodium, de chlore, et d'eau s'effectue. Il y a production d'agents chimiques induisant la transduction du signal. Si cet état se prolonge, la mort neuronale est inévitable.

L'étape d'amplification est une phase intracellulaire, au cours de laquelle il se produit un relargage du calcium à partir des stocks intracellulaires (réticulum, mitochondries), et une activation d'enzymes de dégradation (protéinases, kinases). Le glutamate est capable d'induire l'activation des gènes immédiats et précoces. La dépolarisation neuronale favorise l'excitotoxicité.

A l'étape d'expression, le calcium en excès peut activer les protéases et les phospholipases. Il y a production de radicaux libres et d'oxyde nitrique (LAFON-CAZAL et al., 1993).

3.2-La lipopéroxydation :

Dans des conditions physiologiques normales, différents processus (transfert des électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale, phagocytose, catabolisme péroxysomal) produisent en permanence par réduction de l'oxygène des anions superoxydes ($O_2^{\circ-}$) lesquels sont à l'origine des principaux initiateurs de la lipopéroxydation : radicaux hydroxyl et hydroperoxy (BIELSKI, 1983).



Ce radical superoxyde peut réagir avec NO° , s'opposant à la vasodilatation. Mais ceci peut être délétère puisque pouvant aussi endommager les tissus sains avoisinants :



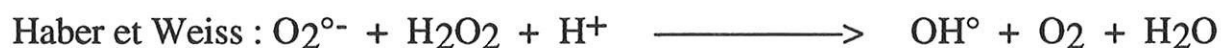
$O_2^{\circ-}$ et H_2O_2 sont peu réactifs mais peuvent interagir avec le cuivre ou le fer pour produire des radicaux hydroxyles.

Les cellules endothéliales bordant les vaisseaux sanguins répondent à des stimuli comme l'acétylcholine ou la bradykinine, par la sécrétion de NO° qui relâche le muscle lisse de la paroi du vaisseau qui se dilate entraînant une diminution de la pression artérielle.

Le radical hydrogène (H°) et le radical hydroxyle (OH°) sont très instables et très toxiques pour l'ADN, les protéines, les hydrates de carbone, les lipides (véritable initiateur de la lipopéroxydation : Fridovch 1983):



Le radical hydroxyl peut être formé par la réaction de Fenton (HALLIWELL, 1984) et par la réaction de Haber Weiss (BUS, 1979).



La lipopéroxydation est un phénomène permanent et ubiquitaire se développant spontanément par réactions en chaîne, ou faisant intervenir des enzymes. La production de radicaux libres apparaît d'abord comme une conséquence des phénomènes calcitoxiques.

3.2.1-La lipopéroxydation spontanée :

Elle reflète la toxicité de l'oxygène, elle concerne essentiellement les acides gras polyinsaturés libres ou liés dans des structures lipidiques, elle amplifie l'agression par les radicaux qu'elle génère. Elle exerce par ailleurs une toxicité propre liée aux aldéhydes (malondialdéhyde et 4-hydroxynonémal) issus de la dégradation des formes lipopéroxydes instables. La lipopéroxydation spontanée se déroule en trois phases successives :

une phase d'initiation pendant laquelle un atome d'hydrogène est soustrait à un groupement méthylène (-CH₂-) d'une chaîne acylée d'acide gras polyinsaturé,



une phase de propagation qui est une étape d'amplification se déroulant en présence d'oxygène et aboutissant à la formation de radical alkylpéroxyl (ROO[°]) réagissant à son tour avec une autre molécule (R-H) formant ainsi un hydroperoxyde (ROOH) et un nouveau composé (R) qui assure la propagation de la chaîne de peroxydation.



Enfin une phase de terminaison qui aboutit à la formation de composés stables issus de l'association de deux espèces radicalaires.



3.2.2-La lipopéroxydation enzymatique :

Trois activations enzymatiques calcium-dépendantes sont productrices de radicaux libres et peuvent intervenir en proportion différente selon les situations.

La production des radicaux libres est d'abord la conséquence de la production déséquilibrée de l'acide arachidonique par activation de la phospholipase A₂ (KINUTA, 1989). On a pu mettre en évidence dans des modèles *in vitro* l'induction de la production de l'anion superoxyde par l'acide arachidonique ou d'autres acides polyinsaturés aboutissant à un oedème tissulaire (CHAN et FISHMAN, 1980). Des résultats comparables ont été obtenus sur des cultures d'astrocytes (Chan et al., 1988).

L'activation des protéases clivant la xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase pourrait dans certaines circonstances être encore plus importante. En

condition d'ischémie, la production excessive d'AMP augmente considérablement le volume et la vitesse de la dégradation de la xanthine vers l'urée (UEMURA et al. 1991). Cette voie métabolique a été considérée comme la source principale de radicaux libres dans l'ischémie au moment de la reperfusion.

L'activation par le calcium des NO synthétases est un troisième mécanisme de production des radicaux libres. La combinaison du NO avec l'anion superoxyde O_2^- libéré par les mitochondries ou produit après activation de la xanthine oxydase, forme l'anion péroxynitrite $ONOO^-$, très toxique. Celui-ci pourra donner naissance à un radical OH^- et au NO_2 activateur de la peroxydation :



Ces mécanismes seraient particulièrement importants au niveau des parois vasculaires et au niveau des réactions inflammatoires impliquant cellules macrophagiques et microgliales.

Cette activation calcium dépendante est confortée par de nombreuses expérimentations et ces réactions peuvent être déclenchées par libération de glutamate, dont la libération sera exacerbée formant ainsi un cercle vicieux de destruction (MONYER et al. 1990, PELLEGRINI-GIAMPIETRO et al. 1988, 1990).

Des réactions couplant des mécanismes excitotoxiques et la production de radicaux libres ont été mises en évidence dans la formation de l'oedème cérébral ischémique (OH et al., 1991).

Cependant, la production de radicaux libres au cours des phénomènes calcitoxiques n'est pas un phénomène automatique et proportionnel. Cette production dépend largement du degré d'acidose métabolique (SIESJO et al., 1992) : elle est considérablement augmentée lorsque le pH s'abaisse. Cette production est également liée à la quantité de protéines transportant (transferrine) ou fixant (ferritine) le fer.

3.3-Implication dans les méningiomes.

L'organisation spatiale d'une lésion ischémique est maintenant une notion classique (BARON et al., 1981). Entre zone d'ischémie dense (noyau ischémique) et zone de perfusion normale, il existe une zone transitionnelle dite de pénombre avec une "perfusion de misère" à l'origine des mécanismes d'hypoxie-ischémie détaillés plus haut. Cette notion de zone de perfusion limite dans laquelle peut survenir au final des lésions ischémiques, peut être appliquée au parenchyme cérébral adjacent à un méningiome (TATAGIBA et al., 1991-GO et al., 1988).

L'imagerie médicale peut donner des informations supplémentaires, notamment grâce à l'IRM en séquences de transfert de magnétisation.

Le transfert de magnétisation est une technique utilisée pour augmenter le contraste et la spécificité tissulaire. Cette technique est basée sur les propriétés de relaxation des protons de l'eau au sein d'un tissu biologique. On distingue les protons de l'eau libre, très mobiles, des protons de l'eau liée aux macromolécules dont la mobilité est beaucoup plus réduite. Un des mécanismes de relaxation survenant au sein d'un tissu biologique entre ces différents types de protons, est appelé "cross-relaxation" (relaxation croisée) et constitue la base du transfert de magnétisation. Le phénomène est induit par l'application d'une impulsion de radiofréquence "off resonance", dans le but de saturer un niveau d'énergie des protons immobiles. A l'arrêt de l'application de cette impulsion, il se produit un échange d'énergie entre les protons saturés et les protons de l'eau libre du voisinage. Cet échange est à l'origine d'une diminution de l'intensité du signal sur les images IRM alors obtenues. Il est possible d'établir un taux de transfert de magnétisation par soustraction des images obtenues lors de l'application de l'onde de saturation et à l'arrêt de cette impulsion. En cas d'oedème vasogénique, l'augmentation de l'eau extracellulaire pourrait être responsable d'une dilution des protons de l'eau libre (diminution de leur nombre par unité de volume), disponibles pour les échanges, ce qui est à l'origine d'une diminution du phénomène de transfert de magnétisation. En cas de destruction tissulaire, le transfert de magnétisation serait plutôt perturbé par la diminution du nombre de protons de l'eau liée aux macromolécules, et notamment au niveau des membranes myéliniques.

Par cette technique, on a pu récemment mettre en évidence (DOS SANTOS, 1996) la présence d'oedème dans le parenchyme cérébral adjacent aux méningiomes. Toutefois, bien que moins prépondérantes, des destructions

tissulaires ont pu être observées au sein de l'oedème, signifiant qu'il existe d'autres anomalies au sein de cet oedème. Ces anomalies sont en rapport avec des phénomènes hypoxiques, l'imagerie fonctionnelle apportant des arguments allant dans ce sens.

Ainsi, le parenchyme adjacent au méningiome, semble, tant du point de vue anatomique que physiopathologique d'une importance certaine. Cette région est le lieu d'équilibre ou de déséquilibre entre une tumeur qui a tendance à se développer et le parenchyme cérébral adjacent qui subit une agression.

**FACTEURS ETIOLOGIQUES DE
L'OEDEME CEREBRAL ASSOCIE
AUX MENINGIOMES
INTRACRANIENS**

1-FACTEURS LIES A LA NATURE DES MENINGIOMES

1.1-Anatomopathologie des méningiomes :

1.1.1-Données générales :

Les méningiomes sont des tumeurs qui se développent à partir des cellules méningothéliales des granulations arachnoïdiennes ("cap cells"). Parfois, elles dérivent des fibroblastes de la dure-mère.

Dans les premières descriptions (CUSHING et EISENHARDT, 1938), on considérait toute masse qui macroscopiquement semble initiée par les enveloppes méningées comme méningiome. Cependant, des tumeurs telles que les hémangiopéricytomes méningés et les hémangioblastomes ne sont pas inclus dans ce cadre nosologique (RUSSELL et RUBINSTEIN, 1990).

Bien que l'on connaisse la possibilité de méningiomes post-radiques (HUBERT et BERTIN, 1993), l'origine post-traumatique des méningiomes est plus discutée (BETZ et EISENMENGER, 1995-ARTICO et al., 1995). La plupart du temps aucune cause n'est retrouvée. Les progrès récents de la génétique moléculaire ont permis de mettre en évidence une anomalie sur le chromosome 22 dans le cadre d'une neurofibromatose de type 2, à l'origine parfois de méningiomes multiples. Il a été noté une association avec des tumeurs hormono-dépendantes (sein, endomètre). Il a été décrit des associations gliome-méningiome.

1.1.2-Aspects macroscopiques :

Différents aspects :

La plupart des méningiomes sont des tumeurs molles, à attache durale. Classiquement, les méningiomes repoussent les leptoméniges contre le

parenchyme cérébral réalisant ainsi une limitation bien utile pour le chirurgien lors de l'exérèse. Cependant, ils n'ont pas de capsule.

Des lésions fibreuses peuvent être difficiles à sectionner. Des calcifications voire des ossifications peuvent être présentes dans n'importe quel type histologique. Parfois, ces tumeurs apparaissent jaune brillant à cause de leur accumulation lipidique, d'autres apparaissent semi-gélatineuses par des accumulations stromales de mucus.

L'aspect le plus commun est le méningiome hémisphérique, lobulé, solidement attaché à la dure-mère. La tumeur peut franchir la faux du cerveau et se bilatéraliser pour donner l'aspect de deux masses symétriques.

Le "méningiome en plaque", forme plus infiltrative, se caractérise par son extension vers l'os adjacent et crée une hyperostose réactionnelle. Il correspond à une tumeur qui se développe au dessus des surfaces dures, comme un tapis.

L'aspect intraventriculaire est globulaire ou piriforme puisque la tumeur peut épouser la forme du ventricule.

Extension aux autres structures :

Lorsqu'il s'agit d'un méningiome bénin, il est rarement observé d'agression vis à vis du parenchyme cérébral, sauf dans une méningiomatose associée à une maladie de Von Recklinghausen.

Les groupes de cellules tumorales sont particulièrement aptes à diffuser au niveau de la dure-mère adjacente, mais pas seulement au niveau du site d'attachement mais aussi au loin. Ainsi, la lumière du sinus sagittal supérieur peut être obstruée et rarement on verra apparaître une métastase à distance.

L'incidence de l'hyperostose est appréciée de façon variable, mais on sait que les cellules tumorales sont directement impliquées dans la formation osseuse, qu'elles peuvent subir une métaplasie au contact de la table interne expliquant l'activité ostéoblastique. Ces tumeurs sont alors rarement agressives au niveau du SNC.

Parfois, la croissance tumorale est si rapide qu'elle peut entraîner des signes d'ostéolyse : érosion et quelque fois perforation de la voûte osseuse.

L'invasion des muscles et des tissus mous adjacents peut être également observé.

1.1.3-Aspects microscopiques :

Cytologie :

Les cellules tumorales sont remarquables par leurs nucléi peu épais et de forme ovale, peu chromatiques, avec des micro nucléoles solitaires. La cohésion cellulaire est typique, particulièrement dans les "whorls" (BURGER et SCHEITHAUER, 1993). Les "whorls" (Fig. 4) sont des enroulements cellulaires concentriques, souvent centrés par des calcifications en lamelles concentriques, les psammomes.

Eléments d'ultrastructures :

Classiquement, ces tumeurs apparaissent avec des formations digitiformes, des filaments intermédiaires cytoplasmiques en nombre et distribution variable, et des desmosomes et hémidesmosomes nettement visibles. Les desmosomes et les digitations cytoplasmiques sont les plus évidents en microscopie électronique.

Immunohistochimie :

Le marqueur le plus utilisé est un anticorps dirigé contre un antigène de membrane épithéliale. L'immunoréactivité pour la vimentine est typique. Une minorité de méningiomes ont une réactivité pour la protéine S-100. La positivité pour la cytokératine peut se voir. Dans le type sécrétoire, les cellules bordant les corps psammomateux sont fortement positives pour le A.C.E. (CarcinoEmbryonic Antigen). Les anticorps anti-GFAP sont négatifs, de même que les anticorps anti CD34.

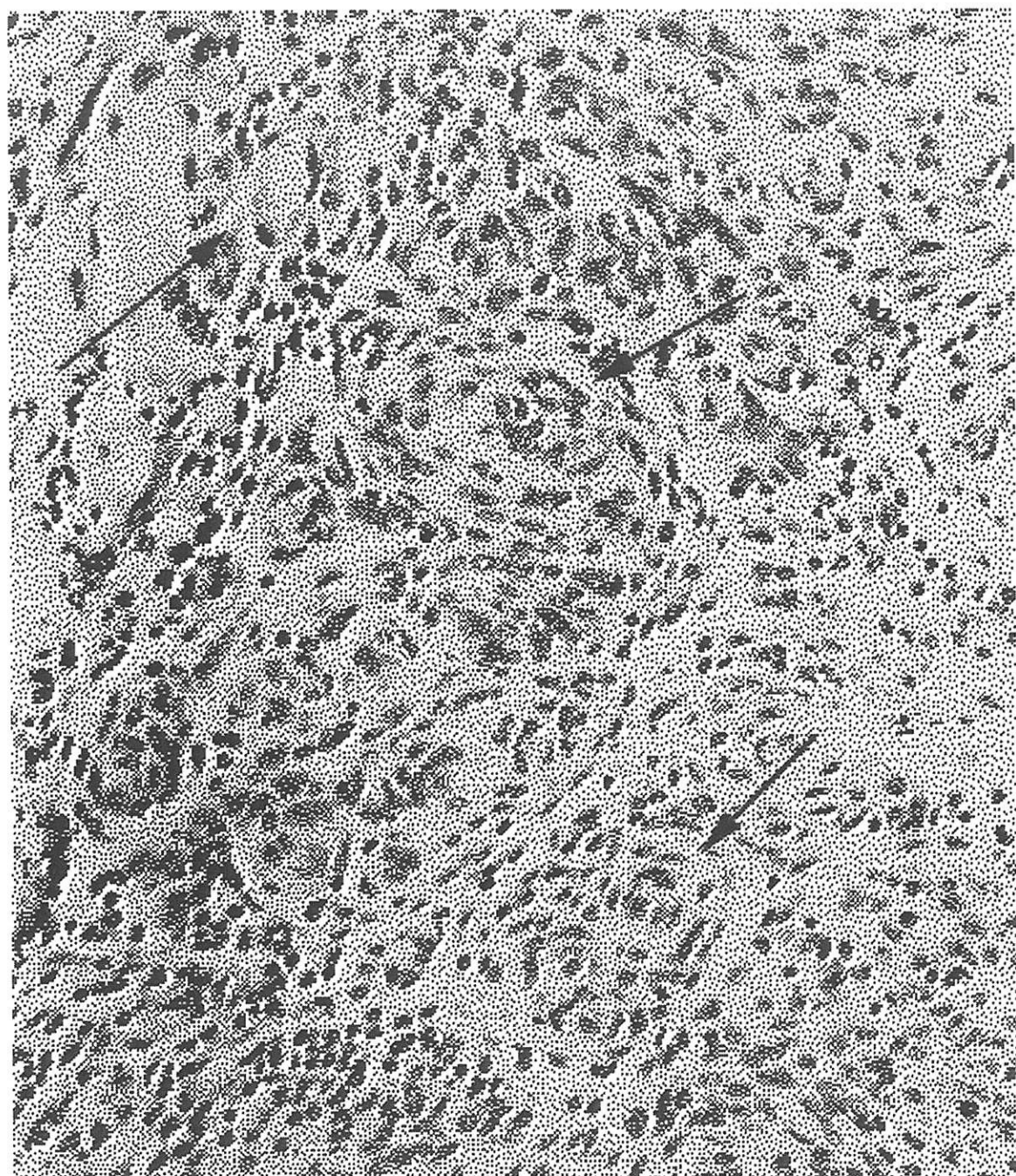


Fig. 4 : photo montrant des "whorls"
D'après Challa et Markesbery, 1985

1.1.4-Classification :

Bien des classifications histologiques ont été proposées. L'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) a édité une classification histologique des tumeurs du système nerveux central (KLEIHUES et al., 1993) dans laquelle figure les différentes tumeurs des méninges :

- tumeurs des cellules méningothéliales : les méningiomes, les méningiomes atypiques, les méningiomes papillaires, les méningiomes anaplasiques (malins).

- tumeurs non méningothéliales, mésenchymateuses, comprenant des néoplasmes bénins (dont les tumeurs ostéocartilagineuses, les lipomes, les histiocytomes fibreux) et des néoplasmes malins (dont les hémangiopéricytomes, les chondrosarcomes, les histiocytomes fibreux malins, les rhabdomyosarcomes, les sarcomatoses méningées).

- lésions mélanocytiques primaires, incluant la mélanose diffuse, le mélanocytome, le mélanome malin.

- tumeurs d'histogénèse incertaine, comme les hémangioblastomes.

Les méningiomes font donc partie du groupe des tumeurs des méninges, dont le développement se fait à partir des cellules méningothéliales. On classe les méningiomes en bénins, atypiques, papillaires et malins (BURGER, 1995).

Le "grading" est effectué en considérant six caractères : hypercellularité, perte de l'architecture, pléiomorphisme nucléaire, index mitotique, nécroses focales, invasion du parenchyme cérébral. Chaque caractère est coté de 0 à 3 (sauf pour le dernier caractère). Ainsi ont pu être définis quatre grades : grade I (bénin), grade II (atypique), grade III (anaplasique), grade IV (sarcomateux).

En fait les grades III et IV ont du point de vue oncologique les mêmes conséquences de sorte qu'une classification simplifiée est plus évidente : grade I (bénin), grade II (atypique), grade III (anaplasique ou malin).

les méningiomes : tumeurs bénignes composées de cellules méningothéliales (arachnoïdiennes) :

-Le méningiome méningothélial :

tumeur bien délimitée, comprenant des lobules fermes de cellules méningothéliales, parfois avec des limites cellulaires imprécises. Les nuclei sont ronds ou ovales, de couleur pâle et ayant tendance à avoir une chromatine marginalisée, pouvant mimer des trous nucléaires. Les invaginations cytoplasmiques et les irrégularités nucléaires produisent communément des pseudo-inclusions nucléaires. Les dépôts de réticuline et de collagène périlobulaire sont variables. Les "whorls" ne sont pas pathognomoniques de ce type de méningiome. Dans quelques cas, on peut observer des cellules géantes avec un ou plusieurs nucléi anormaux pouvant faire penser à tort à un développement agressif ou des signes de malignité, mais les mitoses sont rares ou absentes.

-Les méningiomes fibreux (ou fibroblastiques) :

Les cellules allongées, fusiformes, ressemblant à des fibroblastes, sont associées à une fibrose interstitielle. Le trait distinctif de ces cellules, qui apparaissent en faisceaux entrelacés ou parallèles, est la présence entre ces cellules d'un abondant tissu de collagène et de réticuline. Les "whorls" et les psammomes ne sont pas fréquents.

-Les méningiomes transitionnels (ou mixtes) :

Il s'agit des méningiomes qui ont des traits histologiques variés ou intermédiaires entre deux types, pouvant associer des caractéristiques des méningiomes méningothéliaux et des méningiomes fibreux. Ils ont une nette tendance à former des images d'enroulement, parfois centrées autour d'un capillaire à paroi collagénéisée. Quelques enroulements cellulaires peuvent contenir un centre hyalin, parfois des calcifications, ou encore des corps psammomateux.

-Les méningiomes psammomateux :

Il s'agit d'une variété de méningiome qui est caractérisée par une abondance en corps psammomateux (dépôts calciques homogènes). Il sont parfois si abondants que seules quelques petites aires de cellules méningothéliales peuvent être repérées à l'intérieur des aires minéralisées. Ce type est retrouvé au niveau spinal et dans les méningiomes olfactifs.

-Les méningiomes angiomateux :

Il existe un lit vasculaire (grands ou petits vaisseaux) abondant. Des aires intermédiaires de cellules méningothéliales peuvent passer inaperçues. Ce sont des tumeurs dans lesquelles la taille des vaisseaux capillaires est particulièrement grande, pouvant même mimer un hémangioblastome.

-Les méningiomes microkystiques :

Ce sont des méningiomes dont la structure est lâche, ils sont composés de cellules dont les expansions allongées entourent des micro kystes intercellulaires contenant un mucus éosinophile. Les nucléi pléiomorphes et hyperchromatiques contiennent souvent des inclusions cytoplasmiques. Ces inclusions cytoplasmiques sont PAS positives (periodic acid-Schiff positif). Par définition, on n'observe pas ou peu de "whorls" et de corps psammomateux.

-Les méningiomes sécrétoires :

Ce sont des tumeurs qui possèdent des caractéristiques des méningiomes méningothéliaux ou transitionnels avec une différenciation épithéliale : présence d'une lumière glandulaire contenant des gouttelettes éosinophiles, fortement positives au PAS et marqué pour l'anticorps anti-ACE. Les cellules bordantes sont fortement positives avec l'anticorps anti-cytokératine.

-Les méningiomes à cellules claires :

Ils sont constitués de cellules polygonales étroitement accolées dont le cytoplasme est clair et riche en glycogène (PAS-positif). Les "whorls" sont rares et rarement caractéristiques. Les corps psammomateux sont souvent manquants.

Ces méningiomes sont souvent rencontrés dans l'angle ponto-cérébelleux et dans la région de la queue de cheval.

-Les méningiomes chordoïdes :

Ils sont caractérisés par leur aspect lobulaire et leur tendance à former des chaînes éosinophiles, parfois de cellules vacuolées, pouvant mimer un chordome. Le stroma inter lobulaire peut contenir un infiltrat lymphoplasmocytaire. Ces tumeurs peuvent reprendre des caractéristiques des méningiomes transitionnels ou méningothéliaux. En immunohistochimie, la cytokératine, la protéine S-100, et la EMA sont classiquement moins positives que dans le chordome. On observe quelques corps psammomateux. Une gammopathie polyclonale et/ou une anémie peuvent être associées à ce type de tumeur dont le taux de récurrence n'est pas nul.

-Les méningiomes lymphoplasmocytaires :

Ce sont des méningiomes (de type méningothélial, transitionnel ou même fibreux) caractérisés par un infiltrat lymphoplasmocytaire dense, parfois associé à la présence de corps de Russell. Ils peuvent être rencontrés au cours du développement de chaque méningiome, rendant encore plus difficile les interrogations quant à l'ontogenèse de cette tumeur. La récurrence, l'association avec une gammopathie polyclonale et/ou une anémie peuvent s'observer.

-Les méningiomes métaplasiques :

Ils ont les caractères de type méningothélial, transitionnel, ou fibreux, mais avec des signes de métaplasie (cellules xanthomateuses, cartilagineuses, osseuses, myxoïdes, ou lipomateuses).

Tous ces méningiomes correspondent à des formes à évolution bénigne. Actuellement sont décrites trois formes de méningiomes dont l'évolution peut être grave.

Les méningiomes atypiques :

Ce sont des méningiomes pour lesquels certains des caractères suivants sont présents : mitoses fréquentes, hypercellularité, petites cellules avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et/ou des nucléoles proéminents, des plages cellulaires sans organisation particulière, et des foyers de nécrose "spontanée" ou topographique.

Les atypies nucléaires, l'invasion à la dure-mère ou à l'os ne suffisent pas pour qualifier un méningiome d'atypique.

Leur évolution est marquée par leur forte tendance à la récurrence et correspondent histologiquement au grade II.

Les méningiomes papillaires :

Ils sont hautement cellulaires, agressifs, avec des pseudopapilles périvasculaires. Les nucléi sont uniformes et ressemblent à ceux des cellules méningothéliales, particulièrement dans les régions où la croissance est supérieure à un méningiome ordinaire. Les cellules se terminent en fuseau sur la vascularisation des villosités papillaires de la même manière que les pseudorosettes dans les épendymomes. On peut observer des fibres de réticuline intercellulaire. Les "whorls" et les corps psammomateux sont généralement absents. Les mitoses sont présentes en nombre variable. L'immunohistochimie est en faveur d'une différenciation épithéliale : EMA, cytokératine, protéine S-100 positifs. Ces réactivités diminuent lorsque l'anaplasie augmente.

Ces méningiomes sont fréquemment rencontrés chez les jeunes patients.

Ils sont considérés comme agressifs pouvant envahir le parenchyme cérébral, récidivant fréquemment, et pouvant donner des métastases. Ils correspondent histologiquement aux grades II ou III.

Les méningiomes anaplasiques (malins) :

Ils montrent des signes évidents de malignité, et bien plus d'anomalies que dans les méningiomes atypiques. On observe des atypies cytonucléaires, un index mitotique élevé et une nécrose massive. Ce type était connu sous le nom de méningiome sarcomateux. Il manifeste des signes de transition anaplasique avec des cellules fusiformes produisant du collagène. Cependant, ils manifestent la

même immunoréactivité que tout méningiome. Ils correspondent histologiquement à un grade III.

1.1.5-Relations avec la présence d'un oedème :

Selon le type histologique :

Pour beaucoup d'auteurs, il n'existe pas de corrélation entre le type histologique et la présence d'oedème (MAIURI, 1994-ITO, 1994-STEVENSON, 1983b-MAEDER, 1984). Il semblerait que le type histologique et le grade histologique ne soient pas associés de façon significative à l'oedème pérимéningiomateux (DE VRIES, 1992).

On peut nuancer ce point de vue puisque pour d'autres, seuls les méningiomes transitionnels (ABE, 1994-INAMURA, 1992-GO, 1988), atypiques (ABE, 1994) et méningothéliaux (INAMURA, 1992-GO, 1988) pourraient être associés à la présence d'oedème. Le type fibroblastique serait, au contraire, le moins associé à la présence d'oedème (MAEDER, 1984).

La présence en abondance de calcifications est diversement appréciée (MAEDER, 1984-STEVENSON, 1983b).

A noter que la plupart des méningiomes malins sont accompagnés d'oedème pérítumoral (ALVAREZ, 1987).

Selon la taille de la tumeur :

La plupart des auteurs ne retiennent pas de corrélation significative entre la taille de la tumeur et la présence d'un oedème périlésionnel (MAIURI, 1994-INAMURA, 1992-PHILIPPON, 1984-DE VRIES, 1992-MAEDER, 1984).

Certains auteurs (STEVENSON, 1983) ont remarqué que la présence d'oedème était rare si le méningiome est petit (inférieur à 2 cm).

D'autres pensent que les méningiomes supérieurs à 4 cm (ABE, 1994) ou que les méningiomes à large surface de contact avec le parenchyme (STEVENSON, 1983) sont accompagnés plus fréquemment d'oedème (ITO, 1994-SALPIETRO, 1994).

Selon la localisation de la tumeur :

Certaines études ne montrent aucune corrélation significative entre la localisation tumorale et l'existence d'un oedème (SMITH, 1981-GO, 1988).

D'autres, au contraire, mettent en évidence une corrélation pour les localisations frontales, parasagittales antérieures, sphénoïdales (ABE, 1994-INAMURA, 1992-DE VRIES, 1992-STEVENSON, 1983b-MAEDER, 1984). Il s'agirait alors de localisations mettant en jeu un mauvais drainage veineux, notamment au niveau des collatérales afférentes aux gros sinus veineux.

Il semble que la localisation à la fosse cérébrale postérieure soit rarement corrélée à la présence d'oedème (MAEDER, 1984).

1.1.6-Conclusion :

La localisation et la taille du méningiome ne sont pas des caractères majeurs pouvant préjuger de la présence ou non d'oedème cérébral. Selon les auteurs, ils pourraient parfois avoir une relation avec l'oedème pérítumoral, mais les données de la littérature sont loin d'être univoques. Le seul facteur paraissant intéressant est la nature lobulée de la tumeur qui augmente ainsi sa surface de contact avec le parenchyme cérébral adjacent. Les méningiomes hémorragiques sont très souvent accompagnés d'un oedème parenchymateux, bien que le type angiomateux ne soit pas plus souvent associé à un oedème cérébral.

Les données anatomopathologiques actuelles ne retrouvent pas de corrélation formelle entre le type histologique et la présence d'oedème. Il semble que les progrès de l'immuno-histochimie et de la cytogénétique amèneront à mieux définir les critères d'agressivité et peut être permettront ils de corréler ces critères à la présence ou non d'oedème cérébral.

1.2-Implication des hormones stéroïdes :

Certaines constatations cliniques ont suggéré la présence de récepteurs aux hormones sexuelles dans les méningiomes. Ces tumeurs sont plus fréquentes chez la femme. On peut constater une augmentation de leur taille en fin de grossesse et une régression partielle après l'accouchement (CUSHING et al., 1938). Certains auteurs (SCHOENBERG et al., 1975) ont souligné la relation possible entre le cancer du sein et la fréquence des méningiomes. Il pourrait exister une relation entre obésité et fréquence des méningiomes chez la femme (BELLUR et al., 1983).

Ces constatations ont amené à rechercher des récepteurs à oestrogènes et à progestérone au niveau des méningiomes.

1.2.1-Les récepteurs aux oestrogènes :

La présence de récepteurs aux oestrogènes est diversement appréciée, mais elle est certaine et peut atteindre pour certains un taux de positivité proche de 82%, grâce à des techniques de détection de plus en plus sophistiquées (MAIURI et al., 1994). Par contre, leur implication dans la pathologie tumorale ou dans la genèse de l'oedème semble moins évidente (MAIURI et al., 1989) voire nulle (BENZEL et al., 1988-KORNBLUM et al., 1988). Des agents anti oestrogène comme le tamoxifène ont montré leur inefficacité sur le contrôle de la croissance de méningiomes partiellement réséqués (VAQUERO et al., 1985).

1.2.2-Les récepteurs à la progestérone :

Pour la plupart des auteurs, la présence de récepteurs à progestérone est indiscutable (JAN et al., 1984). Ils sont présents dans plus de 50% des cas (POISSON et al., 1986). Ils se localisent essentiellement à la périphérie de la tumeur (YU et al., 1981). Ces récepteurs seraient même présents dans la leptoméninge normale (POISSON et al., 1984). On peut induire une suppression rapide et marquée de la croissance de cellules méningiomateuses issues de tumeurs en bloquant des récepteurs hormonaux (MAIURI et al., 1994). Ceci

corrobore les éléments cliniques : les évolutions durant la grossesse ou le cycle menstruel de certains méningiomes peut résulter de la présence de fort taux de progestérone circulante. La stimulation des récepteurs à la progestérone induirait un signal cytoplasmique contribuant à la production d'agents humoraux impliqués dans la formation de l'oedème cérébral (BENZEL et al., 1988). Des agents antiprogestérone (RU 486) ont été utilisés avec succès pour réduire *in vitro* la croissance de cellules méningiomateuses (OLSON et al., 1986).

1.2.3-Relations avec la présence d'un oedème :

il n'existe aucune relation entre la présence de récepteurs aux oestrogènes et la présence d'oedème périméningiomateux.

Certains auteurs (MAIURI et al., 1994-BENZEL et al., 1988) pensent qu'il existe une corrélation entre la présence d'oedème péritumoral et la positivité des récepteurs à progestérone : dans 80% des cas, cet oedème est corrélé avec la présence de récepteurs aux hormones sexuelles. Inversement, dans tous les cas où les méningiomes n'étaient pas accompagnés d'oedème, on ne retrouvait pas de récepteurs aux hormones sexuelles.

Pour d'autres, il n'existe pas de corrélation significative entre la présence de récepteurs à la progestérone et l'existence d'un oedème périlésionnel (BRANDIS et al., 1993-PHILIPPON et al., 1984).

Les nombreuses études menées n'ont pas pu déboucher sur une application clinique pratique et utile.

1.2.4-Les récepteurs aux glucocorticoïdes :

Il existerait cependant une relation étroite entre l'activation des récepteurs à progestérone et l'activation des récepteurs aux glucocorticoïdes (CARROLL et al., 1995a-1995b).

Les hormones stéroïdes sont solubles dans les lipides membranaires, elles peuvent donc diffuser à travers la barrière hémato-encéphalique (quelle que soit son degré de perméabilité) jusque dans les cellules du tissu nerveux et modulent la transcription en se fixant à deux types de récepteurs : des récepteurs cytosoliques, et des récepteurs nucléaires. Ces récepteurs nucléaires peuvent recevoir l'hormone stéroïde et forment un complexe pouvant interagir

directement avec des sites de liaison à l'ADN (situés sur des promoteurs de gènes de régulation).

Les récepteurs à la progestérone existent sous deux isoformes qui sont synthétisées à partir de neuf messages structurellement différents transcrits à partir de deux promoteurs différents. Ces récepteurs à la progestérone et aux glucocorticoïdes dans les méningiomes sont fonctionnels et peuvent être activés par des ligands (CAROLL et al., 1995a).

Des études utilisant des bloqueurs de récepteurs à progestérone, comme la mifépristone ou RU486, ont pu montrer une efficacité sur l'inhibition de la croissance de méningiomes transplantés chez la souris (GRUNBERG et al., 1991). Cependant, ils bloquent les deux types de récepteurs et il serait intéressant d'utiliser des agents ayant une meilleure activité antiprogestérone mais aussi une moindre activité antiglucocorticoïde.

1.2.5-Efficacité des glucocorticoïdes sur l'oedème cérébral :

1.2.5.1- Mécanismes :

Les tissus méningiomateux possèdent des récepteurs aux glucocorticoïdes (YU et al., 1981). Les glucocorticoïdes peuvent diminuer l'oedème périméningiomateux. Bien que le mécanisme exact ne soit pas connu, on peut suspecter un certain nombre de facteurs :

Effet anti-inflammatoire :

La phospholipase A2 est impliquée dans la synthèse d'acide arachidonique. L'acide arachidonique est à l'origine de la formation de prostaglandines (voie de la cyclo-oxygénase), et de leukotriènes (voie de la lipo-oxygénase). L'acide arachidonique peut être inhibé par les glucocorticoïdes (ONISHI et al., 1992).

Protection de la barrière hémato-encéphalique :

Les glucocorticoïdes préviendraient le développement de l'oedème dans les méningiomes en améliorant les propriétés isolantes d'une BHE déjà altérée. Le manque d'efficacité de la corticothérapie serait dû à la faible protection de la BHE. (ANDERSEN et al., 1994b).

Autres mécanismes :

Réduction de la composante hydrique de l'oedème pérítumoral (REULEN et al., 1972);
 Diminution de la perméabilité capillaire dans la tumeur (JARDEN et al., 1989);
 Réduction de l'augmentation de la pression intracrânienne (BROCK et al., 1976);
 Diminution de la production de LCS (LIDVALL-AXELSSON et OWMAN, 1990);
 Diminution du débit sanguin cérébral (LEENDERS et al., 1985).

1.2.5.2-Résultats :

L'effet favorable des glucocorticoïdes de synthèse sur les signes neurologiques des glioblastomes et des métastases est bien connu chez l'homme (GALICICH et FRENCH, 1961). L'amélioration des signes neurologiques débute après 24-48 heures de traitement pour atteindre un effet maximal à la fin de la première semaine.

Sur le plan clinique, l'efficacité des glucocorticoïdes a été appréciée par différents auteurs (YU et al., 1981, REULEN et al., 1972). Il semble que la réponse clinique à la dexaméthasone soit corrélée au nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes de chaque tumeur. Pour les méningiomes, cette corrélation est faite, bien que moins frappante que dans le cas des métastases. L'efficacité suit alors la même dynamique que dans les autres tumeur, mais elle est cependant moins frappante (HASE et al, 1978). L'efficacité serait liée à la formation d'un complexe stéroïde-récepteur en périphérie de la tumeur. Ce complexe cytosolique serait à l'origine d'une série de mécanismes biochimiques agissant sur l'oedème (YAMADA et al., 1979).

Avec l'introduction du scanner cérébral, le diagnostic d'oedème cérébral est porté sur la présence d'une hypodensité pérítumorale. L'IRM peut diagnostiquer l'oedème et estimer précisément la quantité d'eau représentée par un oedème cérébral (MAC DONALD et al., 1986).

L'analyse radiologique de l'évolution de l'oedème a donné des résultats différents, contrastant avec les résultats cliniques. Si on analyse quantitativement l'évolution de cet oedème pérítumoral par technique de résonance magnétique nucléaire, (ANDERSEN et al., 1994a), on observe une réduction de plus de 50% de cet oedème autour des tumeurs cérébrales, après 7

jours de traitement par glucocorticoïde, sauf dans le cas des méningiomes. Après exérèse chirurgicale, on observe de façon significative la persistance d'une hypodensité séquellaire dans le groupe des méningiomes qui étaient accompagnés d'un oedème (DE VRIES et WAKHLOO, 1993). Ceci fait penser que l'oedème qui se développe autour de certains méningiomes doit avoir une physiopathologie différente de celui des autres tumeurs. Pour certains (ANDERSEN et al., 1994b) cet oedème serait d'origine ischémique plus que vasogénique. Le flux sanguin péri-tumoral serait suffisamment bas pour provoquer des processus ischémiques (TATAGIBA et al., 1991-GO et al., 1988). De plus, la réduction du débit sanguin semble être corrélé avec la taille de l'effet de masse exercé par la tumeur et l'oedème, ce qui n'est pas le cas dans les gliomes malins et les métastases (HINO et al., 1990).

1.2.6-Conclusion :

Les nombreuses études ont permis de prouver la présence de récepteurs hormonaux (oestrogènes et progestérones) dans les tissus méningiomateux. Malgré des études *in vitro* qui paraissaient encourageantes, les perspectives thérapeutiques impliquant ces récepteurs chez l'homme, ont été décevantes.

L'implication des hormones sexuelles dans les processus de développement d'un méningiome passerait par les voies de régulation de l'angiogénèse. En fait, l'expression du VEGF et de son récepteur a été corrélé à la prolifération vasculaire endométriale durant le cycle ovarien suggérant la participation d'un contrôle hormonal à ce processus (CHINOT, 1996). Nous détaillerons plus loin les mécanismes d'angiogénèse.

Les glucocorticoïdes présentent une efficacité clinique qui serait liée à la formation d'un complexe stéroïde-récepteur en périphérie du méningiome. Celui-ci limiterait la formation de l'oedème (surtout vasogénique). L'efficacité clinique des glucocorticoïdes est moindre que dans les autres types de tumeurs. Du point de vue radiologique (scanner ou IRM), cette efficacité est beaucoup moins importante : il persiste fréquemment des anomalies du parenchyme cérébral, évocatrices d'oedème cérébral, malgré le traitement par glucocorticoïdes. Ceci suggère que la présence d'oedème serait liée aux phénomènes ischémiques de manière plus prépondérante.

1.3-Phénomènes sécrétoires/excrétoires :

Une implication de la nature même de la tumeur a été évoqué : l'oedème cérébral serait plus fréquent lorsqu'il est associé aux formes méningothéliales et transitionnelles des méningiomes (GO, 1988-INAMURA, 1992). Dans ces types, la formation de "whorls" (contenant fréquemment des fibres de collagène ou de précollagène) est un phénomène très répandu. La sécrétion d'un matériel protéinique a été corrélé par des auteurs (PHILIPPON, 1984) à la présence d'oedème péritumoral. Grâce à l'analyse en microscopie électronique du cytoplasme des cellules tumorales de méningiomes, il a été mis en évidence une activité de sécrétion (déterminée par la présence de nombreuses mitochondries et de matériel à l'intérieur de vésicules intracytoplasmiques) et une activité d'excrétion (déterminée par l'accolement de ces vésicules à la membrane cellulaire externe, voire à leur ouverture dans l'espace extracellulaire).

La nature exacte des substances sécrétées et excrétées n'est pas encore précisément connue. Ces substances sécrétées dans la substance blanche pourraient être responsables d'hypodensités au scanner cérébral (PHILIPPON, 1984).

Il ne s'agit pas d'activateurs du plasminogène (GIJTENBEEK, 1994).

Certains auteurs impliquent le collagène (NAPOLITANO et al., 1964). D'autres (BUDKA, 1982) ont démontré la possibilité de sécrétion d'immunoglobulines. Plus récemment, il a été mis en évidence une production de cytokines (notamment interleukine 6, ou IL-6) par des cellules issues de méningiomes humains (WAELTI, 1996-ADAMS, 1996). Il semble que l'IL-6, par un mécanisme autocrine, influence in vivo la croissance des méningiomes.

1.4-Rôle de la croissance du méningiome :

1.4.1-Notion d'oncogénèse :

Le but n'est pas de faire une étude exhaustive des mécanismes d'oncogénèse mais de mettre en exergue deux points paraissant importants.

Les dernières années ont été marquées par le développement des théories biochimiques et moléculaires : après l'étude macroscopique, l'étude histologique de la cellule, les efforts actuels en matière de recherche se font sur la compréhension des mécanismes de fonctionnement d'une cellule.

L'apparition d'une tumeur est due à la prolifération anormale de cellules qui échappent aux mécanismes de contrôle de l'organisme. La majorité des événements moléculaires qui conduisent à la formation des tumeurs demeure encore largement inconnue. On peut cependant décrire deux niveaux d'action : un niveau de commande nucléaire et un niveau d'expression cytotologique.

Le rôle causal des gènes cellulaires, les oncogènes, dans la formation des tumeurs du système nerveux a été souligné par divers auteurs (FONTAINE, 1993-SMITH, 1994).

Deux types d'oncogènes ont été décrits : les oncogènes dominants, dont une seule copie anormale suffit à la tumorigénèse, et les oncogènes récessifs dont les deux copies doivent être inactivées pour conduire à la formation d'une tumeur.

Le rôle des oncogènes récessifs dans la tumorigénèse du système nerveux est illustré par les études moléculaires des méningiomes (et des neurinomes) puisqu'il a été montré que le chromosome 22 porte un ou deux loci dont la mutation entraîne la formation de ces tumeurs, que ce soit dans leur forme sporadique (HARADA-1996) ou lorsqu'elles surviennent dans la neurofibromatose de type 2.

Enfin, notons que pour les méningiomes, bien des oncogènes sont également des angiogènes. En pathologie tumorale, il existe une étroite corrélation entre croissance tumorale et angiogénèse (FOLKMAN, 1989).

1.4.2-Rôle de la croissance rapide :

La croissance tumorale rapide est à différencier des cas où le méningiome est hémorragique, ou lorsqu'il décompense une hydrocéphalie aiguë lors d'un blocage des voies d'écoulement du LCS.

L'histoire naturelle et la croissance des méningiomes sont méconnues. Toutefois, la croissance d'une tumeur dépend largement de sa vascularisation et donc de son angiogénèse.

Lors d'autopsies à grande échelle (NAKASU et al., 1987), l'incidence générale des méningiomes est de 2,3%. Ce chiffre augmente à 3% chez les sujets de plus de 60 ans, indiquant que l'incidence augmente avec l'âge : cette tumeur devient fréquente lors d'autopsies de sujets ayant atteints le troisième âge.

La plupart des données concernant la croissance des méningiomes sont exposées lors d'une récurrence tumorale après son exérèse chirurgicale (type histologique défini). Ainsi, on peut estimer le temps moyen de doublement des méningiomes préalablement opérés à 450 jours pour les bénins, 205 jours pour les anaplasiques, 178 jours pour les atypiques (JAASKRLAINEN et al., 1985).

Certains auteurs (FIRSCHING et al., 1990) pensent qu'il n'existe pas de facteurs prédictifs pouvant être associés avec le taux de croissance (notamment l'âge, ou la taille initiale de la tumeur lors de sa découverte). La plupart des méningiomes ont une croissance lente, mais la croissance de chaque méningiome peut être imprévisible. Ainsi, dans une série (OLIVERO et al., 1995), le suivi asymptomatique était compris entre 6 mois et 15 ans. Dans cette série, il est décrit le cas d'un patient de 73 ans chez lequel a été découvert de façon fortuite un méningiome de la convexité qui a augmenté considérablement de taille en 9 mois et qui a entraîné le décès du patient (méningiome angioblastique). Parfois, un méningiome peut simuler un accident vasculaire ischémique transitoire ou rapidement régressif (LISOVOSKI et al., 1992) : la physiopathologie est obscure, mais les auteurs pensent qu'à la faveur d'une croissance rapide, un méningiome (tumeur vascularisée) peut créer un hémodétournement à son profit et expliquer ce mode de révélation. Il s'agira parfois d'un tableau d'accident vasculaire cérébral ischémique constitué, qui se manifeste comme tel sur le scanner cérébral sans injection de produit de contraste (CAMERON, 1994).

Une corrélation entre la présence d'oedème et la courte durée d'évolution des symptômes a pu être retenue par certains auteurs (STEVENS et al., 1983). Pour d'autres (MAEDER et al., 1983-BRADAC et al., 1986) cette corrélation n'est pas évidente.

Certains ont souligné la possibilité de majorer un oedème cérébral, lorsque la croissance de la tumeur est rapide (TRITTMACHER et al., 1988-SMITH et al., 1981).

Une étude intéressante sur la relation entre potentiel prolifératif et les caractères radio cliniques a été faite (NAKASU et al., 1995). Le potentiel prolifératif n'a pas de relation avec l'âge, le sexe, et la localisation de la tumeur. La taille et la nature histologique du méningiome semble jouer un rôle important : les méningiomes agressifs ont rarement des calcifications, ils sont souvent accompagnés d'un oedème péritumoral, et apparaissent irréguliers et invasifs. Ils présentent des caractères prolifératifs évidents. Les méningiomes calcifiés ont un faible potentiel prolifératif. La forme semble jouer un rôle puisqu'il est noté que les tumeurs multilobulées ont un potentiel prolifératif plus important, probablement en rapport avec une augmentation de contact méningiome/parenchyme. La présence d'oedème parenchymateux est corrélé à un potentiel prolifératif important. Cependant, les auteurs ne peuvent pas statistiquement faire une relation directe entre le fort potentiel prolifératif et la présence d'oedème parenchymateux systématique (il existe des méningiomes à faible potentiel prolifératif qui sont accompagnés d'oedème). Au total, cette étude conclue que les méningiomes à faible potentiel prolifératif sont souvent calcifiés, petits, ronds et réguliers, et sans oedème périfocal. Au contraire, les méningiomes à haut potentiel prolifératif sont souvent lobulés, à bord irrégulier, et ne possèdent ni calcifications, ni oedème.

D'autres auteurs (KUDOH et al., 1995) ont pu calculer le temps de doublement de trois méningiomes histologiquement bénins par analyse de leurs images scannographiques et par mesure de leur activité ADN (acide désoxyribonucléique) par PCNA (proliferating cell nuclear antigen) : ces méthodes d'analyse ont suggéré parallèlement une croissance rapide de ces trois tumeurs (de 17 à 43 mois entre un scanner initial normal et un autre avec méningiome). Il a été noté dans les trois cas la présence d'un oedème péri tumoral au scanner cérébral. Il est également possible de prévoir une possible récurrence tumorale par analyse de PCNA (COBB et al., 1996).

Ces méningiomes à croissance rapide forment une entité particulière qui est probablement indépendante des stéroïdes sexuelles.

Le potentiel prolifératif pourrait être également apprécié grâce au PET scan (DI CHIRO et al., 1987) et au SPECT (JINNOUCHI et al., 1993).

1.4.3-Conclusion :

Le parenchyme cérébral s'adapte mal aux augmentations rapides de pression intracrâniennes. Cause ou conséquence, l'oedème cérébral accompagnant les méningiomes peut majorer ces pressions. Il correspondrait soit à un type particulier de méningiome dit à croissance rapide, soit à une réaction parenchymateuse vis à vis d'un méningiome à croissance rapide. Quoiqu'il en soit, ces méningiomes à croissance rapide sont susceptibles d'entraîner des complications cliniques importantes, mais il n'est pas possible d'évaluer l'incidence exacte sur le pronostic global.

L'imagerie fonctionnelle semble d'un grand intérêt pour apprécier le potentiel prolifératif d'un méningiome et sera certainement d'utilisation de plus en plus répandue en clinique.

2-FACTEURS LIÉS A LA VASCULARISATION DU MÉNINGIOME.

2.1-Rôle du type de vascularisation du méningiome :

"...(selon que le méningiome est adhérent ou non à la dure-mère)...le fait est important, car il semble bien qu'il y ait là une opposition dans le mode de nutrition du méningiome. Dans le premier cas, la vascularisation essentielle se fait par le pédicule dure-mérien et sa collerette arachnoïdienne, dans l'autre cas, l'apport circulatoire essentiel est profond, émanant d'artères cérébrales..."

"Dans le premier cas, (le feuillet arachnoïdien) passe en pont, du cortex à la tumeur, et les vaisseaux abordent le méningiome de façon concentrique. Dans l'autre cas, le méningiome semble inséré en profondeur et le pédicule central, au lieu de provenir du réseau de la dure-mère, provient du réseau pie-mérien."

GUILLAUME J., PUF, 1957.

La vascularisation d'un méningiome peut être mixte. Elle peut se faire par l'intermédiaire des vaisseaux d'origine méningée (carotide externe) et/ou par l'intermédiaire des vaisseaux d'origine corticale (notamment par la carotide interne).

La vascularisation périphérique du méningiome, qui forme les pédicules de "capsule", se peut se faire par deux origines : par les artères leptoméningées (pie-mériennes) provenant des artères corticales de la carotide interne ; par les artères dure-mériennes provenant de la carotide externe.

La distinction des branches d'origine piale sur les clichés artériographiques non sélectifs est souvent difficile (PELLET, 1967). On peut distinguer parfois une

TYPE DE VASCULARISATION

fine branche qui aborde la périphérie du méningiome. Cette branche se dilate, devient tortueuse avant de se résoudre en branches intra-tumorales. Parfois, on distingue des branches tumorales naissant des grosses artères cérébrales. Ces branches, qui représentent les pédicules de capsule, s'injectent plus tôt que les branches cérébrales périphériques. En fait, l'existence de ces pédicules pie-mériens n'est parfaitement visualisée que par artériographie sélective carotide externe/interne.

Les vaisseaux méningés seraient d'une grande importance car, altérés, ils pourraient créer des perturbations hémodynamiques à la surface du parenchyme cérébral.

L'importance de la vascularisation (ou quantité de vaisseaux) d'un méningiome semble être associée à l'importance de l'oedème cérébral (STEVENS, 1983b).

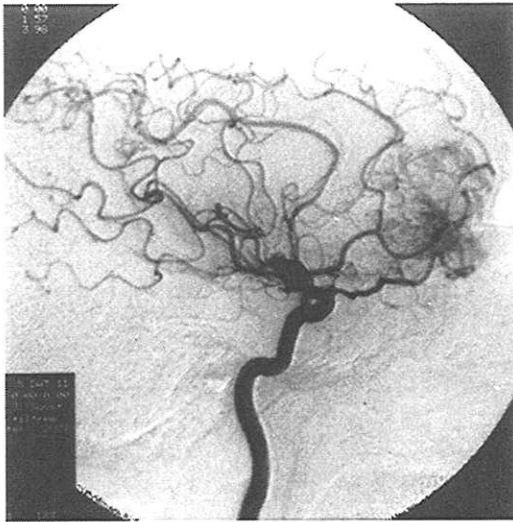
Cependant, la qualité (ou origine) de la vascularisation d'un méningiome pourrait être également impliquée dans la présence d'oedème.

Certains auteurs (CASASCO, 1986-INAMURA, 1992-SINDOU, 1993-ITO, 1994-DOS SANTOS, 1996) ont établi une corrélation entre une vascularisation de type pie-mérienne du méningiomes et la présence d'oedème (Fig. 3).

La présence d'un oedème pérítumoral correspondrait à une importante participation pie-mérienne de la vascularisation du méningiome. Le plus important semble être la prise en charge de la vascularisation périphérique du méningiome (pédicules de "capsule") par ces artères leptoméningées (pie-mériennes).

Les conséquences de ce type de vascularisation est l'absence de plan de clivage évident lors de la réalisation de la chirurgie, particulièrement dans le plan de dissection sous-pial. Ce type de vascularisation du méningiome peut être prévu, directement sur les clichés d'angiographie, et pour certains (SINDOU et ALAYWAN, 1994) indirectement par la présence d'une hypodensité pérítumorale au scanner cérébral.

TYPE DE VASCULARISATION



Angiographie cérébrale :

Vascularisation par le réseau
ophtalmique (et ethmoïdal)
et par des branches frontales
(vascularisation mixte)



I.R.M. (TR:2000, TE:90)

Présence d'un hypersignal
évocateur d'un oedème

Fig. 3 : Méningiome fronto-éthmoïdal paramédian droit
de type angiomateux

2.2-Facteurs biologiques et vascularisation :

2.2.1-L'angiogénèse :

Le caractère vascularisé des méningiomes n'est pas à démontrer. En revanche, la qualité, la quantité et la rapidité de formation des vaisseaux jouent certainement un rôle dans la formation de l'oedème cérébral. Par sa position à l'interface entre les tissus (tumoraux et nerveux) et le milieu sanguin, l'endothélium est soumis à des stimuli physiologiques ou pathologiques auxquels il répond sous diverses formes : vasodilatation, vasoconstriction, participation aux réactions thrombotiques ou inflammatoires. Au cours de ces réponses il peut y avoir une prolifération endothéliale limitée destinée à restaurer la continuité de l'endothélium (GERRITSEN et al-1993) : le stimulus angiogène s'exerce alors sur les cellules endothéliales. Chez l'embryon, l'angiogénèse accompagne le développement des différents tissus par lesquels elle est contrôlée (ZAGZAG-1995). Dans l'organisme adulte, l'angiogénèse est rare et se produit lors de processus cicatriciels et au cours du cycle reproductif chez la femme. En revanche dans les situations pathologiques, en particulier tumorales, le réseau capillaire s'étend anormalement (FOLKMAN et al-1989).

La néovascularisation rassemble la vasculogénèse désignant la création de vaisseaux sanguins à partir de cellules progénitrices, et l'angiogénèse, c'est à dire la formation de capillaires sanguins à partir de ceux préexistants.

2.2.1.1-Les étapes de l'angiogénèse :

Les néocapillaires se forment exclusivement à partir des capillaires normaux. Classiquement, l'angiogénèse comporte les étapes suivantes (LEVESQUE, 1996) :

rupture de la continuité vasculaire :

Sous l'effet d'un stimulus angiogénique sécrété par les cellules tumorales (protéases, activateurs du plasminogène de type urokinase, métalloprotéases), la

membrane basale et la matrice extra-cellulaire de l'espace périvasculaire sont dégradées.

mouvement des cellules endothéliales :

Les cellules endothéliales modifient leur phénotype, émettent des pseudopodes qui pénètrent par paires parallèles dans l'espace périvasculaire ainsi préparé. Si le stimulus angiogénique persiste, les cellules endothéliales continuent leur transformation en s'étirant avec leurs pseudopodes pour migrer à travers la membrane basale. Cette migration des cellules endothéliales est soumise à l'influence de facteurs chimiotactiques ou attractants exerçant leur contrôle soit à distance, soit localement.

prolifération des cellules endothéliales :

A la fin de cette migration, les cellules prolifèrent, forment des tubes capillaires, puis des boucles capillaires dans lesquelles un flux sanguin apparaît. Cette phase de prolifération est soumise aux effecteurs positifs angiogènes. Enfin, une nouvelle membrane basale se forme.

Cependant, on peut compléter ces données puisque l'élaboration de la structure capillaire et éventuellement vasculaire se réalise dans une matrice qui est d'abord dégradée puis synthétisée de nouveau. Les cellules endothéliales en migrant sécrètent des enzymes protéolytiques (ou leurs activateurs), qui dégradent la matrice extra-cellulaire (les collagénases dégradent le collagène de type I, par exemple). Certaines de ces enzymes seraient liées à la membrane cellulaire endothéliale et interviendraient dans une digestion sélective et contrôlée des protéines de la matrice extra-cellulaire. L'activité des enzymes protéolytiques est strictement régulée par l'expression concomitante de leurs inhibiteurs, soit par les cellules endothéliales elles-mêmes, soit par les cellules environnantes.

Les cellules endothéliales s'attachent et s'étalent sur des substrats (fibronectine, laminine, collagène, facteur de Von Willebrand) qu'elles peuvent synthétiser.

La composition de la matrice extra-cellulaire fait varier l'attachement, la migration, et la prolifération cellulaire notamment endothéliale (INGBER et FOLKMAN, 1989). On distingue deux types de matrices extra-cellulaires. L'une associée au tissu interstitiel, l'autre liée à la membrane basale. La matrice extra-cellulaire liée à la membrane basale (composée de collagène de type IV, de

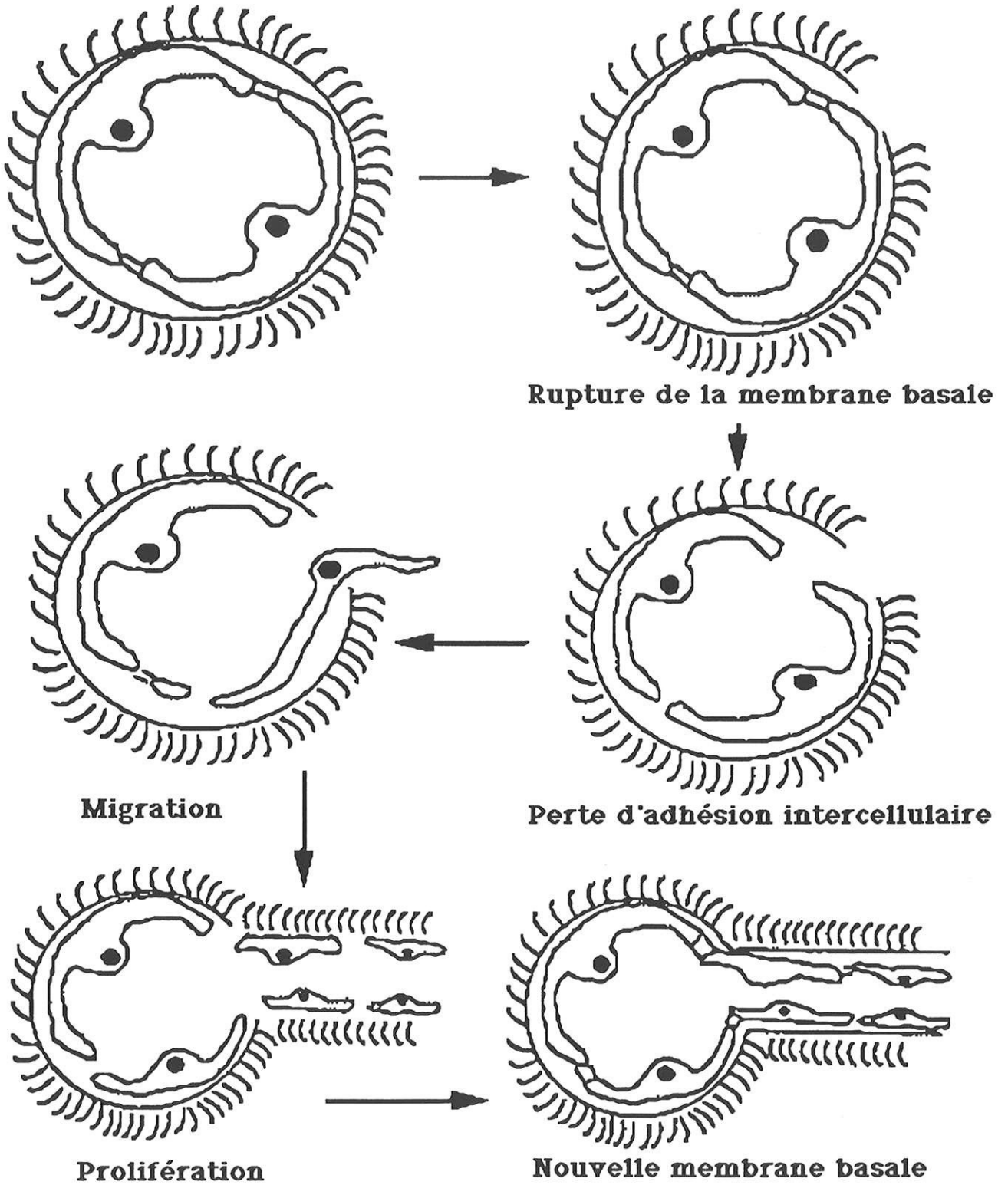
glycoprotéines, de glycosaminoglycanes) prend l'aspect d'une housse condensée péri-cellulaire. Celle du tissu interstitiel forme un filet tridimensionnel de protéoglycanes et de glycosaminoglycanes libres qui s'entrelasse avec la trame des collagènes (sauf le type IV), les glycoprotéines, et éventuellement les fibres élastiques (LEVESQUE, 1996).

Cette matrice extra-cellulaire n'a pas un rôle passif au cours de l'angiogénèse mais constitue un substrat avec lequel les cellules endothéliales interagissent activement. Elle a de plus un rôle prépondérant dans l'intégrité des vaisseaux sanguins.

2.2.1.2-Contrôle et régulation de l'angiogénèse : (Fig. 6 et 7)

Dans le SNC la régulation des cellules endothéliales semble contrôlée principalement par les cellules astrocytaires qui interviennent dans la différenciation des cellules endothéliales, dans leur régulation à long terme et sur l'induction des propriétés de la BHE (JANZER, 1993-WEINER, 1995).

Des mécanismes complexes et probablement redondants semblent maintenir les cellules endothéliales dans un état non-angiogène : un équilibre entre les effecteurs positifs (facteurs angiogéniques, enzymes protéolytiques) et négatifs (gènes tumeurs-suppresseurs, probablement inhibiteurs angiogéniques) est possible (ZAGZAG, 1995). Dans l'accroissement tumoral, cet équilibre peut être rompu au bénéfice des activateurs de l'angiogénèse. A cet effet se cumule le déséquilibre entre enzymes protéolytiques et leurs inhibiteurs et donc une dégradation de la matrice extra-cellulaire et migration endothéliale dans l'espace interstitiel.



**Fig. 6 : Etapes de l'angiogénèse
(d'après CHINOT, 1996)**

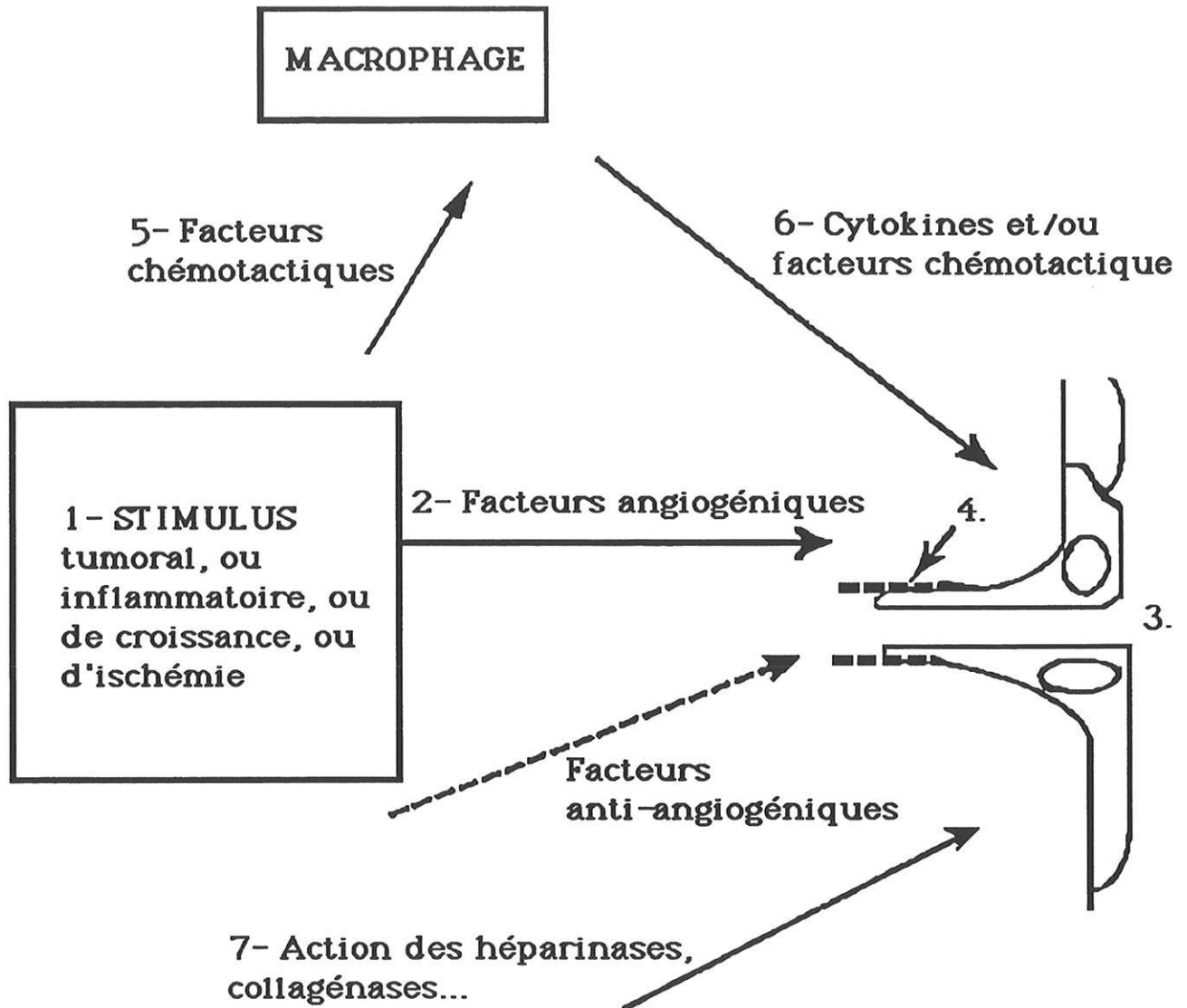


Fig. 7 : MECANISMES SIMPLIFIES DE L'ANGIOGENESE.

- 1- Certains facteurs angiogéniques sont libérés
- 2- ils diffusent dans la matrice extracellulaire
- 3- début de l'angiogénèse
- 4- Les facteurs angiogéniques stimulent la production de collagénases et de protéases qui dégradent la membrane basale
- 5- les macrophages sont recrutés et potentialisent l'angiogénèse

2.2.1.3-Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) :

Données fondamentales :

Il a été identifié dans le milieu de culture de cellules folliculaires pituitaires puis dans les milieux de cultures de cellules dérivées de tumeurs. Il présente des homologies structurales avec le Placenta Growth Factor (PIGF), avec le Vascular Permeability Factor (VPF), avec le Platelet Derived Growth Factor (PDGF).

Le VEGF est une glycoprotéine dimérique de 45 KDa constituée de deux sous-unités de même masse reliées par des ponts disulfure, se liant plus faiblement à l'héparine que le FGF, thermostable et résistantes aux acides (YEO et al. 1993). Quatre isoformes sont générées à partir du gène du VEGF par épissage de l'ARN messenger donnant quatre protéines de 121, 165, 189, et 206 acides aminés (HOUCK et al., 1992). Le VEGF 165 est la forme la plus fréquente et est sécrétée comme la forme 121, alors que les plus longues resteraient associées à la cellule ou seraient liées à des protéoglycannes hépariniques de la matrice extra cellulaire (HOUCK et al., 1992).

Les récepteurs au VEGF, le VEGF-R1 ou Flt-1 et le VEGF-R2 ou KDR, sont des protéines transmembranaires caractérisées par sept domaines "immunoglobuline-like" extracellulaires, et possèdent une activité tyrosine kinase intracellulaire (DE VRIES et al., 1992).

Implications dans les phénomènes d'angiogénèse :

En raison de sa spécificité d'action sur les cellules endothéliales, le VEGF a un rôle majeur dans les processus angiogènes (BERKMAN et al., 1993). In vitro, dans les cellules endothéliales dérivées de macrovaisseaux humains et bovins, le VPF provoque l'activation de la phospholipase C, un afflux massif de calcium extracellulaire et sa mobilisation à partir des stocks intracellulaires, et la libération de facteur de Von Willebrand (BROCK et al., 1991). Il induit dans les cellules endothéliales la synthèse de l'activateur d'un plasminogène et de son inhibiteur, la synthèse de collagénases, et la formation de structure capillaire (PEPPER et al., 1992).

Cependant, le rôle qu'exerce le VEGF ne semble pas se limiter à un effet prolifératif sur les cellules endothéliales, mais pourrait inclure un contrôle de la différenciation et/ou de la réparation vasculaire, et participer à la régulation de

la perméabilité vasculaire (CHINOT, 1996). En effet, dans les tissus matures, l'expression de VEGF et celle de son récepteur sont détectées dans les cellules endothéliales, en prolifération ou quiescentes, de façon diffuse. Une induction de la perméabilité vasculaire bien supérieure à celle observée pour l'histamine a été mise en évidence pour le VEGF/VPF (SENGER et al., 1983). Cette induction de la perméabilité a pu être inhibée par la présence d'anticorps anti-VPF.

Le VEGF induit aussi la sécrétion de facteur Willebrand et stimule l'activité thromboplastine des cellules endothéliales. *In vitro*, il induit la synthèse des activateurs du plasminogène et celle de l'inhibiteur de type 1 par les cellules endothéliales (PEPPER et al., 1991).

L'hypoxie serait un puissant inducteur de l'expression de VEGF et de ses récepteurs dans les tumeurs (SHWEIKI et al., 1992). L'expression du VEGF et de ses récepteurs ont un rôle prépondérant dans les mécanismes d'angiogénèse tumorale (PLATE et al., 1992-PLATE et al., 1993-PLATE et al., 1994-SAMATO et al., 1995-TAKANO et al., 1996).

Implications dans les méningiomes :

L'abondance de la littérature dans l'étude de ce facteur est un reflet indirect de son importance dans les mécanismes d'angiogénèse et de son implication dans la genèse de l'oedème accompagnant certains méningiomes.

Plusieurs études récentes ont montré qu'il existait une corrélation entre l'expression du VEGF et de ses récepteurs, examinés *in vivo* sur des méningiomes humains, et la présence d'un oedème péritumoral (PROVIAS et al., 1996). Cet oedème autour des méningiomes proviendrait de la production locale de VEGF, qui induit une angiogénèse marquée et augmente la perméabilité vasculaire (BHARARA et al., 1996). Le VEGF doit jouer un rôle important à la fois dans la vascularisation d'un méningiome et la production d'oedème périméningiomateux (PROVIAS, 1997). Actuellement, le VEGF représente une voie de recherche importante dans la compréhension du développement de l'oedème cérébral au cours des méningiomes.

Perspectives thérapeutiques :

Le rôle central qu'exerce le VEGF dans l'angiogénèse permet d'envisager ce facteur comme une cible thérapeutique pertinente (CHINOT, 1996). Ainsi deux types d'études expérimentales sont possibles. D'une part des thérapeutiques visant à altérer le récepteur du VEGF (MILLAUER et al., 1994) et d'autre part des thérapeutiques consistant à altérer l'expression du gène codant pour le VEGF (SALEH et al., 1995).

2.2.1.4-Les autres effecteurs positifs (facteurs angiogènes) :

Depuis la découverte du premier facteur angiogénique par Folkman en 1971, de nombreux facteurs de croissance susceptibles d'induire une angiogénèse ont été décrits. Cependant, leur implication dans l'angiogénèse des méningiomes est variable, et le plus important semble le VEGF que nous venons de décrire.

Les facteurs angiogènes ont d'abord été divisés en deux groupes : les premiers dits à action directe car actifs *in vitro* sur la prolifération et/ou la migration des cellules endothéliales et induisant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins *in vivo*, les seconds dits à action indirecte car inactifs *in vitro* mais angiogènes *in vivo* (FOLKMAN et KLAGBRUN, 1987). Cette notion est maintenant nuancée avec les observations montrant que les facteurs angiogènes ont des effets différents selon le contexte cellulaire, agissant directement et/ou indirectement sur la prolifération, la migration ainsi que sur la différenciation cellulaire (PLATE et al., 1994-ZAGZAG, 1995)

La famille des Fibroblast Growth Factors (FGF) :

comprend neuf peptides agissant sur les cellules d'origine méso-, ecto- ou endodermiques (ZAGZAG, 1995). Les mieux connus sont les FGF acides ou FGF 1, et les FGF basiques ou FGF 2, partageant 53% d'homologie dans leur séquence d'acides aminés. Ces facteurs ont une forte affinité pour les régions à motifs hépariniques, ce qui pourrait avoir un effet protecteur de la protéolyse *in vivo* (RIFKIN et MOSCATELLI, 1989). Plusieurs protéines partagent 40 à 50% d'homologie avec les FGF acide et basique, dont certaines seraient dotées de propriétés oncogènes : *int-2* ou FGF 3, *K-fgf* ou FGF 4, FGF 5, *hst* ou FGF 6, KGF ou FGF 7 actif uniquement sur les cellules épithéliales, FGF 8

correspondant à l'Androgen Induced Growth Factor, et le FGF 9 ou Glia Maturation Factor.

Les récepteurs au FGF constituent une famille multigénique donnant, par le biais d'épissages alternatifs de l'ARN messagers, des protéines transmembranaires dont l'activité tyrosine kinase est responsable de la transmission du message dans la cellule.

Le FGF acide et basique peuvent être exprimés par les cellules endothéliales des capillaires et des macrovaisseaux *in vitro* mais ne sont pas sécrétés. Ils s'accumuleraient dans la matrice sous-endothéliale d'où ils pourraient être libérés par digestion enzymatique ou par déplacement avec l'héparine (INGBER et FOLKMAN, 1989). Le FGF acide est présent en abondance dans les glioblastomes (MORRISSON et al., 1994) Le FGF basique est un activateur direct des cellules endothéliales *in vitro* et *in vivo*. Il est présent dans de nombreuses tumeurs cérébrales (LI et al., 1994). *In vitro*, il induit la synthèse de l'activateur du plasminogène de type urokinase (enzyme protéolytique ayant une action prépondérante dans le déroulement de l'angiogénèse), il stimule la migration des cellules endothéliales et la synthèse d'ADN, enfin il agit sur la morphogénèse des tubes capillaires (INGBER et FOLKMAN, 1989).

Il semble que par sa fonction stimulatrice de l'angiogénèse, le FGF basique ait un rôle important dans le développement tumoral (ZAGZAG et al., 1990).

Le Platelet Derived Growth Factor (PDGF) :

est apparenté au VEGF. Il est composé de deux chaînes A et B qui forment des homo ou des hétérodimères (AA, BB, AB). Il existe deux types de récepteurs. Cependant, l'activité angiogène du PDGF reste discutée (PLATE et al., 1994-ZAGZAG, 1995).

Cette activité n'interviendrait que dans certaines conditions pathologiques (dans les tumeurs) par un effet indirect en agissant sur les cellules vasculaires lisses et les péricytes. In vitro, ces facteurs peuvent stimuler le développement de cultures de cellules méningiomateuses (JENSEN et al., 1995-TODO et al., 1996).

L'Hepatocyte Growth Factor ou Scatter Factor (HGF/SF) :

est un hétérodimère composé de deux sous-unités. Le récepteur est une rotéine transmembranaire. *In vitro*, le HGF stimule la prolifération, la dispersion des

cellules endothéliales et induit un phénotype "allongé". In vivo, ses activités seraient réduites (BUSSOLINO et al., 1992).

L'Epidermal Growth Factor, et le Transforming Growth Factor :

partagent 35% d'homologie en acides aminés. Le TGF présente la même structure que l'EGF. Il semble cependant que ces facteurs ont un rôle mineur dans les processus angiogènes embryonnaires et seraient plus importants par leur activité trophique sur les cellules gliales (développement tumoral) (DIEDRICH et al., 1995) et dans les processus inflammatoires (ZAGZAG, 1995). La majorité des méningiomes ont des concentrations élevées en récepteurs à l'EGF. L'affinité de ces récepteurs pour l'EGF est comparable à celle que possèdent d'autres tissus normaux et tumoraux. La concentration tumorale des récepteurs à l'EGF ne dépend ni du siège, ni de l'histopathologie de la tumeur, ni de l'état hormonal des patients.

Le système EGF et son récepteur n'a vraisemblablement pas de rôle déterminant dans la prolifération cellulaire des méningiomes (GRIMAUX et al., 1988).

Efin, il existe des facteurs de croissances angiogènes dont le rôle dans la croissance tumorale n'est pas clairement établi :

Le Platelet Derived-Endothelial Cell Growth Factor (PD-ECGF) : est le principal mitogène produit par les plaquettes et actif sur les cellules endothéliales. Il est chimiotactique in vitro et angiogène in vivo pour les cellules endothéliales humaines.

L'expression du PD-ECGF in vivo a été rapportée dans les tissus richement vascularisés ainsi que dans les tumeurs cérébrales les plus répandues (MIYAZONO et al., 1991).

L'angiogénine, protéine cationique : serait responsable d'une activité angiogène (SHAPIRO et VALLEE, 1992). In vitro, elle est sécrétée mais ne stimule ni la migration ni la prolifération des cellules endothéliales. Le récepteur à l'angiogénine serait une molécule apparentée à l'actine. In vivo, l'angiogénine est un puissant activateur de

l'angiogénèse mais l'absence d'effet *in vitro* suggère qu'elle agirait sur d'autres fonctions endothéliales indispensables au processus angiogène (KLAGSBRUN et D'AMORE, 1991).

L'angiotropine :

est un polyribonucléopolypeptide dont l'action est mal connue, mais pourrait stimuler la migration endothéliale. *In vitro*, elle induit l'organisation en structure tubulaire des cellules endothéliales des capillaires. *In vivo*, elle serait impliquée surtout dans les processus inflammatoires au niveau de la peau (KLAGSBRUN et D'AMORE, 1991).

L'Endothelial-Cell-Stimulating Angiogenesis Factor (ESAF) :

est un facteur spécifiquement mitogène sur les cellules endothéliales des microvaisseaux *in vitro*.

Il activerait une collagénase en réprimant l'inhibition exercée par l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases et serait surexprimé dans les tumeurs cérébrales comme les méningiomes (TAYLOR et al., 1991).

Les Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha et béta :

sont des médiateurs principalement inflammatoires et agiraient sur la sécrétion de facteurs angiogènes par les macrophages (LEIBOVICH et al., 1987).

Les Transforming Growth Factor (TGF) :

sont des protéines dimériques multifonctionnelles reliées par des ponts disulfures. Ils sont actifs sur un grand nombre de cellules *in vitro* : ils modulent la croissance, la différenciation cellulaire, ainsi que d'autres fonctions dont la synthèse de collagène. Ainsi, les beta-TGF sont inhibiteurs de la prolifération endothéliale, même en présence de facteurs tels que les FGF acide et basique (BAIRD et DURKIN, 1986). *In vivo*, ils interviennent dans la cicatrisation tissulaire et dans le développement tumoral. Ils auraient un effet indirect sur l'angiogénèse s'exerçant par recrutement chimiotactique de cellules telles que les macrophages, les leucocytes, les fibroblastes, et par induction de la synthèse de facteurs angiogènes dans ces cellules. Les péricytes, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes peuvent sécréter du TGF. Les béta-TGF interviennent dans la formation de la matrice extracellulaire en stimulant la synthèse d'enzymes protéolytiques.

2.2.1.5-Perspectives thérapeutiques :

La dexaméthazone a des propriétés anti-angiogéniques médiées par une régulation négative de bFGF. Les corticostéroïdes, lorsqu'ils sont associés à des analogues de l'héparine, présentent un effet anti-angiogénique en inhibant la migration et la prolifération des cellules endothéliales (CHINOT, 1996).

La suramine, inhibe l'angiogénèse par des mécanismes multiples dont la modulation de l'effet des stéroïdes ou de l'expression des molécules d'adhésion (TAKANO et al., 1994-SCHRELL et al., 1995).

Le TNP-470, antibiotique synthétique de la famille de la fumagilline, diminue la prolifération des cellules endothéliales (Yazaki et al-1995).

L'interféron-alpha (MUHR et al., 1996-ZHANG et al., 1996) est évalué *in vitro* et chez l'animal.

L'utilisation de tels thérapeutiques chez l'homme serait particulièrement indiqué pour les méningiomes inopérables (tant par leur localisation que par un mauvais état clinique du patient).

2.2.2-L' infiltrat macrophagique :

La présence d'un infiltrat cellulaire lymphoïde à des tumeurs cérébrales a été étudié, ainsi que le rôle des lymphocytes T (VON HANWEHR et al., 1984). Le rôle de l'infiltrat des macrophages dans les tumeurs du SNC a été peu étudié (WELLER, 1986). Les macrophages sont doués de multiples propriétés dont la phagocytose (par leur grande mobilité), la fonction antigénique (par les complexes majeurs d'histocompatibilité), et une fonction de sécrétion de substances variées (incluant les métabolites de l'acide arachidonique) pouvant interférer avec la perméabilité vasculaire.

Le développement des anticorps monoclonaux contre les cellules mononucléées a permis d'évaluer l'infiltration des cellules mononucléées dans les tumeurs cérébrales. Certains méningiomes présentent une infiltration marquée de macrophages, alors que d'autres n'ont aucune infiltration macrophagique. Une corrélation a pu être faite entre le degré d'infiltration des macrophages et

l'augmentation de l'oedème, autour de certains méningiomes, détecté par scanner cérébral , excepté au niveau de la fosse cérébrale postérieure (SHINONAGA et al., 1988).

Ces macrophages agiraient à plusieurs niveaux (ROBINSON et al., 1996). En se marginalisant, ils pourraient endommager les cellules endothéliales mais aussi exercer sur elles une régulation (Cf. angiogénèse). Ils peuvent être actifs dans le métabolisme de l'acide arachidonique, lequel peut endommager les membranes des cellules endothéliales et surtout au niveau des vaisseaux pénétrants. La production de radicaux libres (issus de la lipopéroxydation) aggraveraient ces phénomènes.

Les macrophages jouent probablement avec les cellules endothéliales un rôle essentiel dans la régulation de l'angiogénèse (LEVESQUE, 1996). Leur importance repose sur leur capacité à être activés par des stimuli variés et surtout à libérer directement ou non des facteurs angiogéniques ou des cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, prostaglandines, interféron, etc.) pouvant agir à chaque étape de l'angiogénèse.

Ainsi, ces macrophages participeraient à la formation de l'oedème vasogénique par le biais de l'angiogénèse. Le fait que les glucocorticoïdes soient actifs sur l'oedème péri-tumoral (inhibition de la phospholipase A2 et réduction de la formation des leukotriènes) va dans ce sens (SHINONAGA et al., 1990).

2.3-Conclusion :

Un méningiome qui se développe nécessite un apport nutritionnel qui se fait par sa vascularisation. La vascularisation dépend de l'angiogénèse, elle même sous l'influence de divers stimuli dont le principal est représenté par la tumeur (stimulus oncogène). Le plus important facteur effecteur de l'angiogénèse est le VEGF. Ce facteur est responsable d'une prolifération endothéliale à l'origine d'une augmentation quantitative des vaisseaux tumoraux. Lorsque cette augmentation se fait au profit des vaisseaux pie-mériens, elle serait à l'origine d'un oedème cérébral plus important. Ainsi, plusieurs auteurs ont pu corrélérer le nombre de récepteurs au VEGF à la présence d'oedème périméningiomateux. La connaissance du VEGF est source de nombreux espoirs thérapeutiques, notamment applicables aux méningiomes inopérables ou inaccessibles.

Par ailleurs, la richesse de la vascularisation est corrélée à un important infiltrat macrophagique. Les macrophages sont capables de sécréter des cytokines. Celles-ci participent aux processus d'angiogénèse, rendant compte ainsi de l'étroite relation entre infiltrat macrophagique, angiogénèse, importance de la vascularisation (pie-mérienne) et présence d'oedème.

3-FACTEURS LIES A LA JONCTION MENINGIOME/PARENCHYME CEREBRAL.

3.1-Les enveloppes méningées :

3.1.1-Embryologie des méninges :

L'histologie précise des méninges a été approfondie lorsqu'on s'est intéressé à la pathologie tumorale (RUSSELL et RUBINSTEIN, 1990). L'embryogénèse des méninges humaines a été bien précisée par différents auteurs (O'RAHILLY et MULLER-1986).

Au niveau de l'embryon précoce, le meninx primaire résulte de la condensation du mésenchyme primitif autour du tube neural. La partie rostrale du mésoderme non segmenté des somites contribue à la formation du meninx primaire, tandis que le mésenchyme de la plaque préchordale aide probablement au développement de la tente du cervelet. Les cellules des crêtes neurales participent à la formation de la membrane piale de la partie occipitale du cerveau postérieur (et peut-être de la membrane spinale). Le périoste des os frontaux ayant une origine méséctodermique et dérivant des cellules des crêtes neurales, contribue à la formation de la faux du cerveau et de la dure-mère adjacente. Les cellules du septum nasal, qui dérivent encore des crêtes neurales, contribuent également à la formation de la faux du cerveau.

Finalement, les méninges semblent dériver de trois éléments : la plaque préchordale mésenchymateuse, le mésoderme non segmenté paraxial (plaque parachordale) pour la pachyméninge, et les éléments des crêtes neurales (méséctodermiques) pour les leptoméninges.

3.1.2-Anatomie des méninges : (Fig. 7)

Les enveloppes méningées ont, en plus d'un rôle protecteur du système nerveux central, une fonction vasculaire (présence d'une vascularisation fine et intriquée) avec apport énergétique (ROLAND, 1990). De plus, ces enveloppes sont capables d'assurer une fonction de production du LCS.

Cette compartimentation du cerveau par les réflexions durales est importante à considérer, cette notion aide à comprendre les effets de compression exercés par les lésions tumorales et leur oedème associé (GREENBERG et al-1994).

De la superficie à la profondeur, on trouve la dure-mère, l'arachnoïde, et la pie-mère. Ces membranes délimitent des espaces. L'espace épidural, l'espace sous-dural, les espaces sous-arachnoïdiens, l'espace sous-pial.

Ces enveloppes peuvent être traversées par des nerfs craniens (ou leurs racines) et par des vaisseaux qu'elles peuvent entourer, se fondant aux gaines, majorant ainsi l'étanchéité des éléments qui traversent.

On peut séparer embryologiquement la dure-mère (ou pachyméninge, d'origine mésodermique) de l'arachnoïde et la pie-mère (ou leptoméninge d'origine méséctodermique).

3.1.2.1-La dure-mère :

La dure-mère est constituée de faisceaux de fibroblastes allongés agencés parallèlement, lui donnant un aspect feuilleté avec deux couches, l'une superficielle "endostéale" (ou périostée), l'autre profonde dite "méningée". L'espace péricellulaire est très riche en collagène, il y a peu de fibres élastiques. Elle reçoit son innervation de toutes les branches du nerf trijumeau et en particulier les rameaux ethmoïdaux du nerf nasociliaire. Elle reçoit aussi des fibres du nerf pneumogastrique et des premiers nerfs cervicaux.

Elle a trois particularités : elle est plaquée à l'os, elle compartimente la cavité crânienne en se dédoublant, et elle participe à la formation des sinus veineux.

Elle recouvre les parois de la boîte crânienne osseuse : sa couche endostéale est le périoste. L'adhérence à la face osseuse est due à des prolongements fibreux. L'espace épidural n'est pas physiologique, mais l'adhérence est variable d'un endroit à l'autre : elle est très fixe au niveau de la base du crâne, sur l'arête du rocher, au niveau du foramen magnum, le long des

sutures de la voûte. Par contre, les régions temporales et occipitales sont "décollables".

Elle crée des cloisons à l'intérieur de la cavité crânienne. La faux du cerveau, épaisse et résistante, est une cloison sagittale, médiane, qui s'attache d'une part à la voûte par son bord supérieur, et partiellement à la base par son bord inférieur. La tente du cervelet est une lame de dure-mère en forme de croissant concave en haut, qui forme le toit de la loge postérieure. D'autres cloisons peuvent être décrites : la tente de l'hypophyse, la faux du cervelet, la tente du bulbe olfactif, la tente du nerf optique.

La vascularisation artérielle et veineuse est surtout riche en superficie (couche externe), et des plexus veineux se forment au sein même de la dure-mère.

Certaines grosses veines sont formées par dédoublement de la dure-mère elle-même, la couche méningée réalisant des évaginations par rapport à la couche périostée : ce sont les sinus veineux.

3.1.2.2-L'espace sous-dural :

Classiquement, il s'agit d'un accolement entre l'arachnoïde et la dure-mère. Il peut être traversé par des travées conjonctives qui relient dure-mère et arachnoïde, par des vaisseaux anastomotiques des systèmes vasculaires méningé et cortical. Cet espace peut se décoller à la faveur d'hématomes ou d'hydromes. En fait, pour certains auteurs (HAINES-1993), il ne s'agit pas d'un espace mais bien d'une couche cellulaire faite de fibroblastes bordant la face interne de la dure-mère méningée. Ces cellules sont reliées par quelques jonctions, mais les larges espaces inter-cellulaires ne contiennent pas de collagène : cette couche peut alors se déchirer et permettre la formation de collections (hématomes, et autres).

3.1.2.3-L'arachnoïde :

Elle appartient à la leptoméninge (éthymologiquement "méninge molle"). Elle correspond à la membrane conjonctive, souvent translucide, très mince qui

recouvre toute la face profonde de la dure-mère, et dont elle n'est séparée que par l'espace sous-dural.

Elle présente donc deux faces : une face superficielle ("barrière arachnoïdienne") en regard de la dure-mère qu'elle suit, et une face profonde d'où partent des travées qui cloisonnent partiellement les espaces sous-arachnoïdiens en allant s'attacher à la gaine pie-mérienne du système nerveux. Cette membrane est traversée par des nerfs et des vaisseaux : comme la dure-mère, elle se poursuit harmonieusement autour des éléments traversés.

Au niveau de la substance grise encéphalique, elle entoure les artéριοles dans leur trajet, définissant ainsi les espaces périvasculaires de Virchow-Robin.

La "barrière arachnoïdienne" :

Cette notion rend compte de la séparation entre dure-mère et arachnoïde, entre cellules de la couche interne de la dure-mère et cellules leptoméningées (ANGELOV-1989). Les cellules de cette couche sont grosses, caractérisées par la présence en nombre d'organelles (golgi, mitochondries) et des noyaux ovalaires. Les espaces extra-cellulaires sont rares et les jonctions cellulaires sont fréquentes (desmosomes, "tight junctions", "gap junctions") : ceci rend compte des propriétés isolantes de cette couche, qui se comporte comme une barrière s'opposant au mouvement des fluides, des substances à haut poids moléculaire, et de quelques ions.

Cette organisation cellulaire repose sur une membrane basale qui la sépare des villosités arachnoïdiennes.

De plus, tant par la morphologie de ses cellules que par la différences des jonctions inter-cellulaires, cette couche arachnoïdienne est bien distinct de la couche la plus interne de la dure-mère à laquelle elle est reliée.

Les villosités arachnoïdiennes (ou trabécules arachnoïdiens) et les cellules arachnoïdiennes :

Les cellules arachnoïdiennes, donnant des extensions irrégulières attachées par des jonctions et consolidées par du collagène, forment des ponts dans l'espace sous-dural qui sont les villosités arachnoïdiennes.

Bien que ces villosités soient surtout présentes dans les parois des sinus veineux les plus importants, elles sont en fait largement étendues aux veines afférentes des sinus. Les ganulations arachnoïdiennes, en forme de doigts de gant, sont des

projections couvrant l'endothélium dans la lumière des sinus veineux, elles ont une structure interne qui est recouverte par une accumulation de cellules arachnoïdiennes. Ces cellules sont séparées par des canaux qui fournissent la voie de drainage du LCS depuis le compartiment sous-arachnoïdien jusque dans les sinus veineux (UPTON-1985).

Deux types de vaisseaux traversent cette structure : les plus petits sont englobés dans les trabécules, les plus gros vaisseaux sont couverts de cellules leptoméningées qui sont attachées aux trabécules.

Les vaisseaux gagnant les espaces périvasculaires sont donc entourés d'une gaine arachnoïdienne puis d'une gaine piale périphérique bien distincte.

3.1.2.4-Les espaces sous-arachnoïdiens :

Ils correspondent aux espaces de diffusion du liquide cérébro-spinal. Il existe un réseau ininterrompu de cloisonnements partiels : on donne le nom de citernes, de confluent ou de lacs aux loges les plus larges, et le nom de flumina, de rivi aux plus étroites. Leurs fonctions ont été mentionnées plus haut.

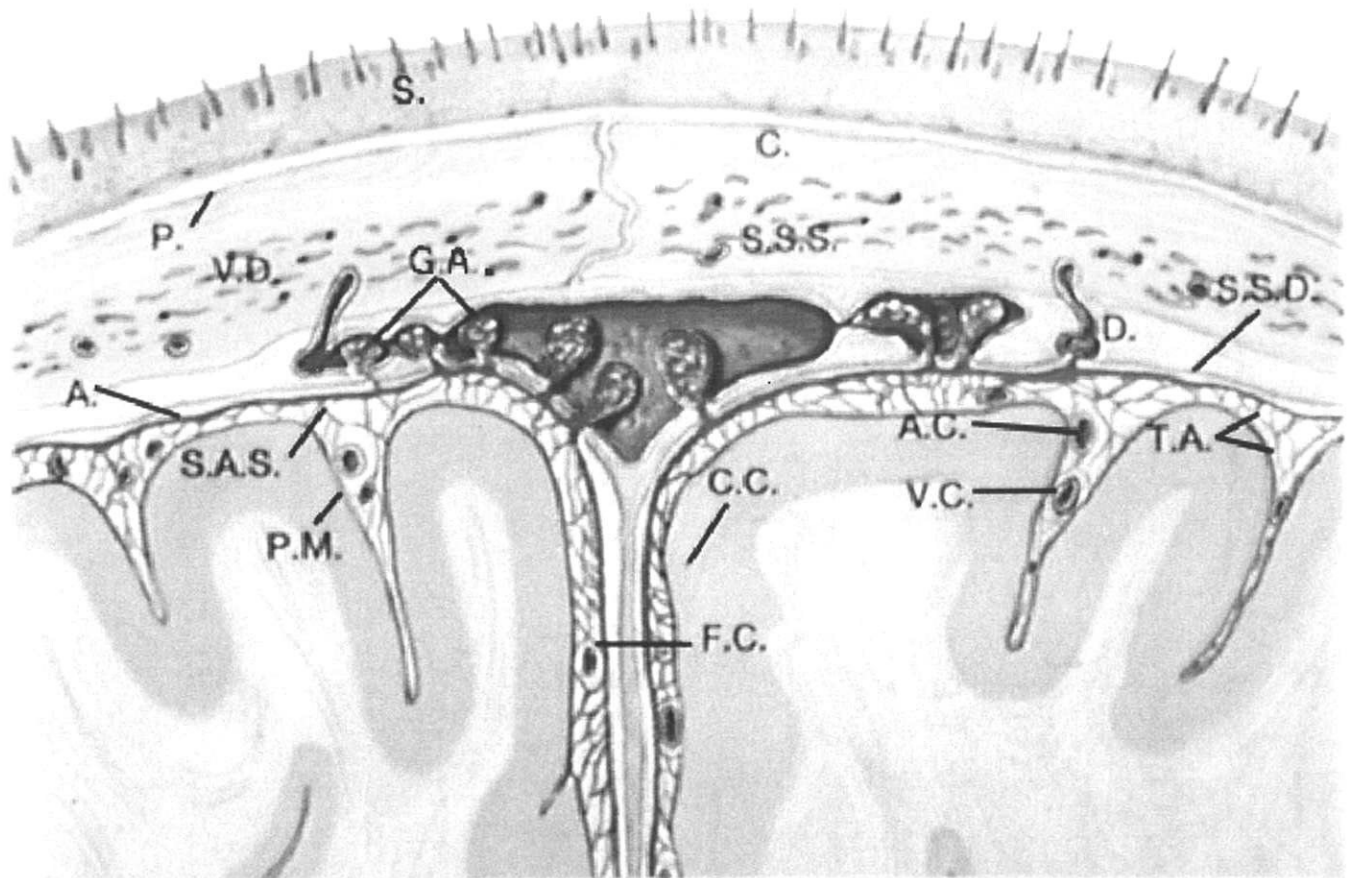
3.1.2.5-La pie-mère :

Elle est constituée de deux couches. La couche épipiale faisant suite aux trabécules arachnoïdiens, contient des fibres de collagènes. La couche piale interne, en vis à vis du tissu neural adjacent, contient des fibres élastiques et réticulaires.

Il peut exister un espace sous-pial décollable du fait de la présence d'une membrane basale séparant la couche piale interne du cortex.

La pie-mère sépare les espaces sous-arachnoïdiens contenant le LCS de la surface du cortex, mais aussi sépare les vaisseaux cérébraux du tissu neural (FEURER-1991). Il n'existe donc pas de communication entre le LCS et le cerveau (KRISCH-1984). Certains auteurs (FEURER-1991, RUTKA-1986) ont pu constater sur des cultures de méningiomes, que les cellules méningiomateuses peuvent se comporter comme des cellules épithéliales, pouvant mimer les fonctions de la pie-mère.

MENINGES DU CERVEAU



- | | | |
|--|-------------------------------|--------------------------------------|
| A - ARACHNOÏDE | D - DURE MERE | S.S.D. - ESPACE SOUS-DURAL |
| G.A. - GRANULATIONS DE
L'ARACHNOÏDE | F.C. - FALX DU CERVEAU | S.S.S. - SINUS SAGITTAL
SUPERIEUR |
| A.C. - ARTERE CEREBRALE | P. - PERIOSTE | T.A. - TRABECULES DE
L'ARACHNOÏDE |
| C.C. - CORTEX CEREBRAL | P.M. - PIE MERE | |
| V.C. - VEINE CEREBRALE | S. - SCALP | |
| V.D. - VEINE DIPLOÏQUE | C. - CRANE | |
| | S.A.S. - ESPACE SUBARACHNOÏDE | |

3.1.3-Aspects fonctionnels des cellules arachnoïdiennes :

Egalement appelées cellules méningothéliales, méningocytes ou méningoblastes, elles ont la particularité d'être uniques dans l'organisme humain. Elles possèdent de multiples fonctions.

En faisant partie des enveloppes du SNC, elles entourent les membranes cytoplasmiques, et ont une fonction lipidique analogue à celles des structures mésothéliales et épithéliales. L'une des plus frappantes manifestations morphologiques de ces propriétés lipidiques est la formation de tortuosités ("whorls") qui est à la fois caractéristique des cellules arachnoïdiennes normales et néoplasiques.

Des cellules de la capsule arachnoïdienne analogues sont agencées en groupes couvrant la partie la plus externe de la membrane de l'espace arachnoïdien. La face interne des cellules est alors séparée du compartiment sous-arachnoïdien par une fine lame basale. Ces cellules ne constituent donc pas la limite la plus interne de l'espace sous-arachnoïdien mais séparent la membrane arachnoïdienne la plus externe de la couche cellulaire la plus interne de la dure-mère avec laquelle il existe une continuité.

Leur contribution dans le développement des méninges et dans le rôle de tissu de soutien est liée à des propriétés similaires des fibroblastes : synthèse et sécrétion des molécules de procollagène et production de tissu fibreux d'adhérence. *In vitro*, il a été possible de montrer que ces cellules synthétisent des glycoprotéines (fibronectine, laminine, collagène de type IV, procollagène de type III) qui sont associées à la formation de membranes basales ou à l'adhésion de cellules à la membrane basale (Rutka et Coll., 1986).

Ces cellules sont donc directement impliquées dans les réactions fibreuses des leptoméniges en cas d'infection, de traumatisme, et d'infiltration néoplasique.

On ne peut pas faire de distinction entre les cellules arachnoïdiennes qui ont des propriétés méningothéliales et celles qui ressemblent aux fibroblastes. Lors d'un état néoplasique, ce manque de séparation est exprimé par la prédominance des formes transitionnelles qui sont à cheval entre le type méningothélial et le type fibroblastique. La microscopie électronique n'a d'ailleurs pas trouvé de différences fondamentales entre ces deux types de méningiomes (KEPES, 1961a).

Elles ont une fonction sécrétoire pouvant être pathologique dans le cadre des méningiomes sécrétoires.

Les cellules arachnoïdiennes jouent un rôle dans la production du LCS (plexus choroïdes), et sa circulation. Les granulations arachnoïdiennes ont été décrites par Pacchioni en 1705 comme faisant partie du système lymphatique, et capables de résorber le LCS. A la fin du 18ème siècle, Fantini nota une communication entre LCS et le système veineux au niveau des granulations arachnoïdiennes. Pour certains auteurs (PICARD, 1990), le LCS représenterait le système lymphatique du névraxe, et serait sollicité dans des conditions pathologiques. Lors du développement d'un méningiome, celui-ci peut faire obstacle à l'écoulement du LCS et entraîner une stase lymphatique à l'origine de la production d'œdème cérébral (PICARD, 1990). Toute compression des villosités arachnoïdiennes peut être corrélée avec des troubles de la résorption du LCS et entraîner une diminution de la compliance cérébrale et production d'œdème cérébral (PLIUSHCHEVA-1994).

Ces cellules arachnoïdiennes ont un rôle immunitaire et font partie du système phagocytaire des mononucléés : dans des situations expérimentales, elles peuvent se transformer, se gonfler, se détacher des trabécules des leptoméninges, et avoir une activité amiboïde (mouvements de déplacements au moyen de pseudopodes). Elles sont ainsi capables de se transformer en cellules géantes multinucléées (RUSSEL, 1989).

Il semble cependant que le rôle de défense du SNC soit attribué de façon prépondérante à la microglie du parenchyme cérébral (ALTMAN, 1994).

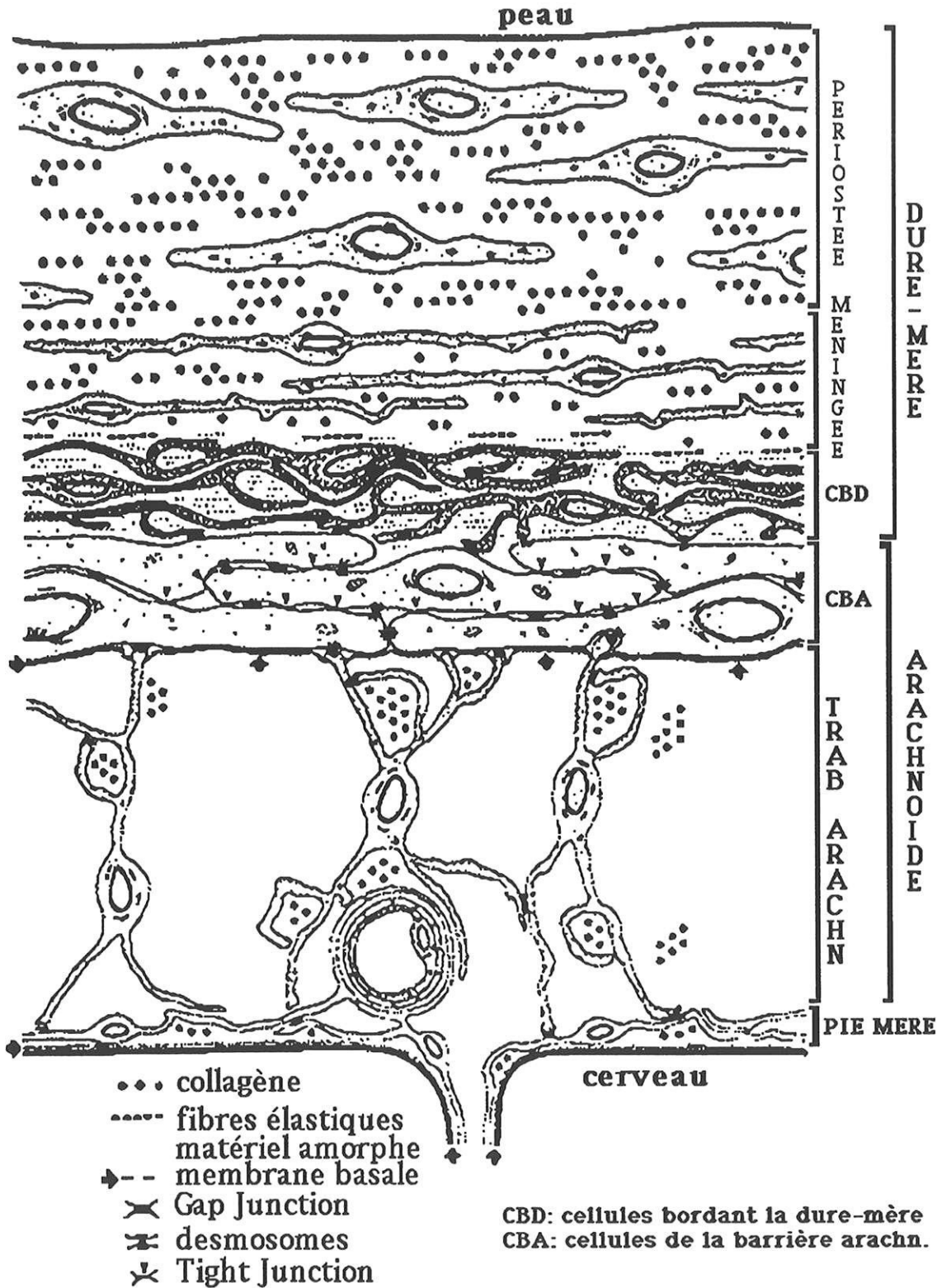


Fig. 9 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES MENINGES
 (d'après HAINES, 1993)

3.1.4-Conclusion :

Les enveloppes méningées sont au nombre de trois mais peuvent être séparées, tant du point de vue embryologique que du point de vue physiopathologique en deux entités : d'une part la dure-mère, comprenant la couche périostée, la couche méningée et la couche de cellules bordantes, et d'autre part la leptoméninge comprenant l'arachnoïde (cellules de la "barrière arachnoïdienne", trabécules arachnoïdiens) et la pie-mère.

Ces enveloppes ont, avec les compartiments vasculaire et liquidien, un rôle de protection mécanique du SNC.

De la dure-mère au tissu nerveux, il existe trois renforts s'opposant à une diffusion simple des microéléments : la membrane basale séparant les cellules de la "barrière arachnoïdienne" des trabécules arachnoïdiens; la membrane basale sur laquelle repose la membrane piale; enfin, la barrière hémato-encéphalique qui représente le lieu d'échanges sélectifs entre l'endothélium vasculaire et les astrocytes. Cette notion rejoint le concept plus mécaniste de certains auteurs quant à la présence d'un oedème pérимéningiomateux. Cet oedème proviendrait de la rupture des trois interfaces, il existerait alors une corrélation entre sévérité de l'oedème et dilacération corticale (GO et al., 1988).

Ces enveloppes pourraient contribuer aux systèmes de défenses immunitaires (peut être mis en jeu au cours du développement d'une tumeur cérébrale), et qui seraient liés, pour certains, au liquide cérébro-spinal.

Elles permettent d'apporter une vascularisation au SNC, et d'avoir une réserve sanguine disponible contenue dans les vaisseaux des différentes couches décrites (surtout la couche pie-mérienne). Cette réserve sanguine est branchée, grâce à des perforantes, sur le réseau plus profond. Lorsqu'un méningiome se développe il pourrait créer un hémodétournement de cette réserve de surface à son profit. Cette réserve est alors inutilisable pour assurer une suppléance en cas d'hypoxie parenchymateuse (PELLET, 1968).

3.2-Les interfaces méningiome/parenchyme cérébral :

Les méningiomes envahissent souvent la dure-mère et l'os, rarement le parenchyme cérébral. Les travaux étudiant les relations entre les méningiomes et le tissu cérébral sont rares. La dissection chirurgicale de telles tumeurs est rendue plus facile lorsqu'il existe un voile arachnoïdien. Cette "capsule", qui est parfois une couche arachnoïdienne, ou des trabécules arachnoïdiens, ou la couche pie-mérienne, voire le stroma de la tumeur (kyste paratumoral), permet de préserver les tissus nobles. Les méningiomes qui ne présentent pas d'interface avec le parenchyme cérébral, sont d'exérèse plus difficile.

La rupture de la membrane arachnoïdienne pourrait être reliée à la production d'oedème. L'absence, au scanner cérébral, d'espace liquidien (liquide cérébro-spinal) autour du méningiome semble évocateur (OHNO et al., 1992). Ceci peut s'expliquer de différentes manières : cette membrane peut être atrophique; elle peut adhérer à la tumeur qui peut alors l'englober, ou elle peut être partiellement endommagée voire discontinue (OHNO et al., 1992). Au maximum, la tumeur peut envahir le parenchyme cérébral.

3.2.1-Différents types d'interfaces : (Fig. 10 et 12)

Certains auteurs (NAKASU et al., 1989) ont pu identifier 4 types d'interfaces.

Le type "smooth" correspond aux petits méningiomes, entourés d'un espace sous-arachnoïdien bien visible dans lequel il existe des vaisseaux sanguins normaux, sans signe d'altération.

Le type lobulaire correspond à des méningiomes plus gros, qui sont multilobulés, mais comportent une barrière arachnoïdienne identifiable en périphérie, avec des vaisseaux présents entre les lobulations.

Le type extension en "doigts de gants" correspond aux méningiomes qui n'ont pas de "capsule", mais qui sont nettement séparés du parenchyme adjacent par une fine lame composée de vaisseaux méningés étirés (coupes histologiques).

Enfin, le type invasif correspond aux méningiomes sans "capsule" ni délimitation par rapport au parenchyme qui est envahit (possible envahissement des espaces de Virchow-Robin).

D'autres auteurs (SAPIETRO et al., 1994) ont tenté de prédire grâce aux données du scanner cérébral, le type d'interface que pourra rencontrer le chirurgien. Ils ont présenté trois types d'interfaces :

Le type "smooth", dans lequel la tumeur est bien délimitée par un espace sous-arachnoïdien préservé, le scanner préopératoire visualise rarement de l'oedème. La dissection chirurgicale est rendue plus facile.

Le type transitionnel, dans lequel les vaisseaux sont étirés entre le parenchyme et la tumeur, la membrane arachnoïdienne étant très fine et très adhérente à la tumeur. On peut parfois observer une rupture de la membrane piale. Il existe fréquemment un halo d'oedème. La dissection chirurgicale est plus difficile.

Le type invasif, caractérisé par la présence de vaisseaux croisant l'interface parenchyme/tumeur. La membrane piale est présente mais très adhérente à la tumeur. La rupture de la couche corticale est constante, avec mise en opposition de la substance blanche directement avec la tumeur. Ce type est associé à un oedème "en doigts de gants" et la dissection chirurgicale est souvent très difficile.

En IRM, ces différentes interfaces peuvent être repérées, permettant d'affirmer l'origine extra-axiale de la tumeur (HELIE et al., 1995) :

Des lacs de LCS peuvent être piégés dans une coque arachnoïdienne isolant le méningiome du parenchyme cérébral. Ils apparaissent en isosignal par rapport au LCS à toutes les pondérations. Ils accompagnent volontiers les gros méningiomes.

Un "feutrage arachnoïdien" avec hyperhémie, épaissement ou inflammation arachnoïdienne est la seconde possibilité. Dans ce cas, les mêmes caractéristiques du signal paramagnétique sont observées mais il existe un réhaussement net après injection de produit paramagnétique.

Enfin, lorsque la pie-mère hypervascularisée s'interpose entre le méningiome et le parenchyme cérébral, on observe un isosignal T1 et un discret hypersignal T2 par rapport aux structures encéphaliques.

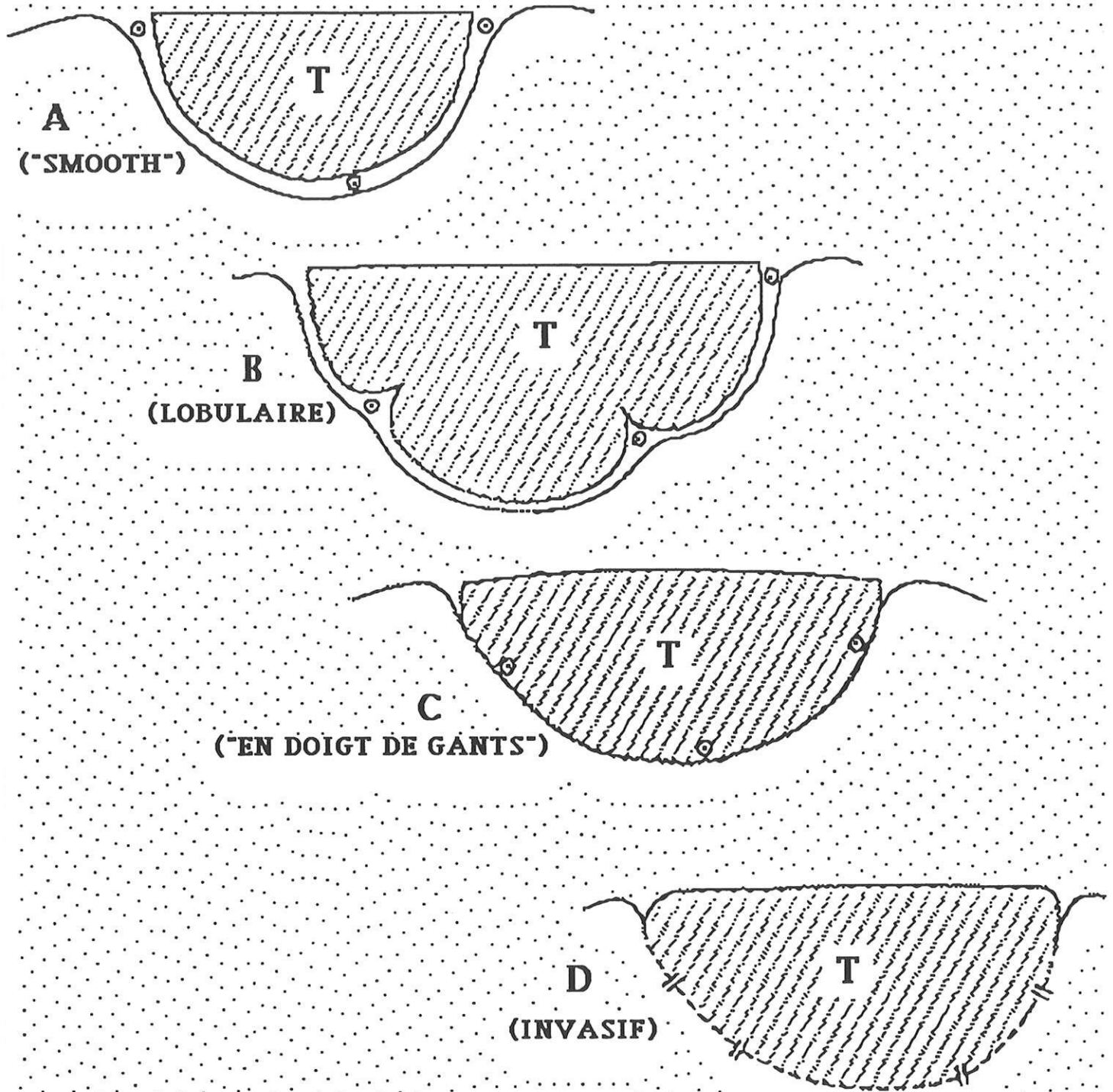


Fig. 10 : DIFFERENTS TYPES D'INTERFACES ENTRE T (TUMEUR)
 ET LE PARENCHYME CEREBRAL.
 D'après NAKASU, 1989.

3.2.2-La barrière hémato-encéphalique : (Fig. 11)

3.2.2.1-définition :

Le terme de barrière hémato-encéphalique (BHE) est apparu en 1927 grâce à Stenn et Gauthier. Il s'agit d'une barrière séparant deux compartiments majeurs du système nerveux central : le tissu cérébral et le liquide cérébro-spinal du troisième compartiment constitué par le sang (VIGNAUD, 1991). Il s'agit donc de l'ensemble des structures et des mécanismes de transport spéciaux assurant un environnement interne très stable au cerveau, nécessaire à son fonctionnement normal. La notion de barrière hémato-encéphalique est étroitement liée à l'organisation structurale de l'endothélium des capillaires cérébraux.

3.2.2.2-propriétés :

La régulation des échanges au travers de la BHE repose sur deux grands facteurs : la lipophilie de la substance qui pénètre, et les mouvements de l'eau en fonction de l'osmolalité.

Physiologiquement, il existe plusieurs mécanismes de transports : diffusion passive selon le gradient de concentration, diffusion facilitée faisant intervenir une protéine porteuse spécifique, transport actif, dégradation enzymatique.

La BHE apparaît donc comme une interface de régulation des phénomènes de transport (RAPOPORT, 1976) dans le but d'assurer l'homéostasie du milieu environnant le cerveau. Ainsi, un des rôles majeur est de maintenir les électrolytes du secteur extracellulaire à un taux optimal et constant, sensiblement différent des concentrations plasmatiques.

3.2.2.3-conséquences de l'altération de la BHE

Un grand nombre de processus pathologiques peuvent altérer la BHE. Les tumeurs extra-axiales comme les méningiomes peuvent modifier l'endothélium des capillaires (HARLAND et al., 1995).

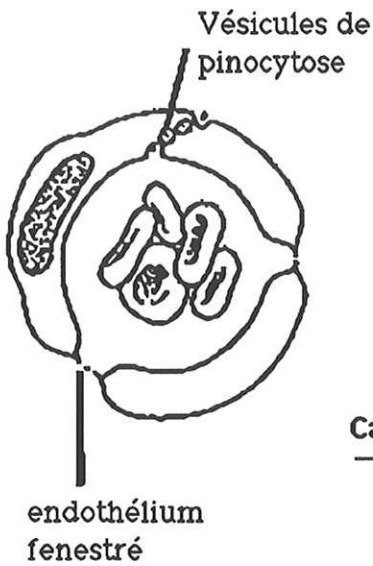
Les produits de contraste, iodés pour le scanner cérébral (BARTOLINI et al., 1993-BARTOLINI et al., 1994), paramagnétiques pour l'IRM (WATABE et AZUMA, 1989-SZE, 1993), passent facilement cette BHE lorsqu'elle est altérée. Ceci est le cas pour les tumeurs extra-axiales comme les méningiomes. Par contre, l'intégrité de la BHE au niveau des capillaires cérébraux explique l'absence de prise de contraste des anomalies du parenchyme cérébral pérимéningiomateux lors de l'injection de produits iodés ou paramagnétiques. D'autres techniques, comme les techniques scintigraphiques au Technétium 99m, peuvent indiquer une rupture de la BHE (BAGNI et al., 1995).

Lorsqu'elle ne remplit plus ses fonctions, la BHE permet le passage de macromolécules, faisant un appel d'eau vers la substance blanche. Il peut alors se développer un oedème vasogénique. Cependant, la rupture de la BHE est une condition nécessaire mais insuffisante pour le développement de l'oedème cérébral d'origine vasogénique, qui nécessite en plus un gradient de pression. La microscopie électronique a pu montrer des signes de lésions de la BHE dans la substance blanche oedémateuse : un endothélium fenêtré, une augmentation des vésicules de pinocytose, et des "tight junctions" altérées. Les "gap" jonctions entre cellules endothéliales sont ouvertes au contact du méningiome (LONG, 1973). Tout ceci favorise la perméabilité des vaisseaux sanguins au contact du méningiome (IDE et al., 1994). Ainsi, il peut exister une perméabilité anormale des capillaires vis à vis des macromolécules et des électrolytes qui peuvent s'accumuler dans le compartiment cérébral extracellulaire.

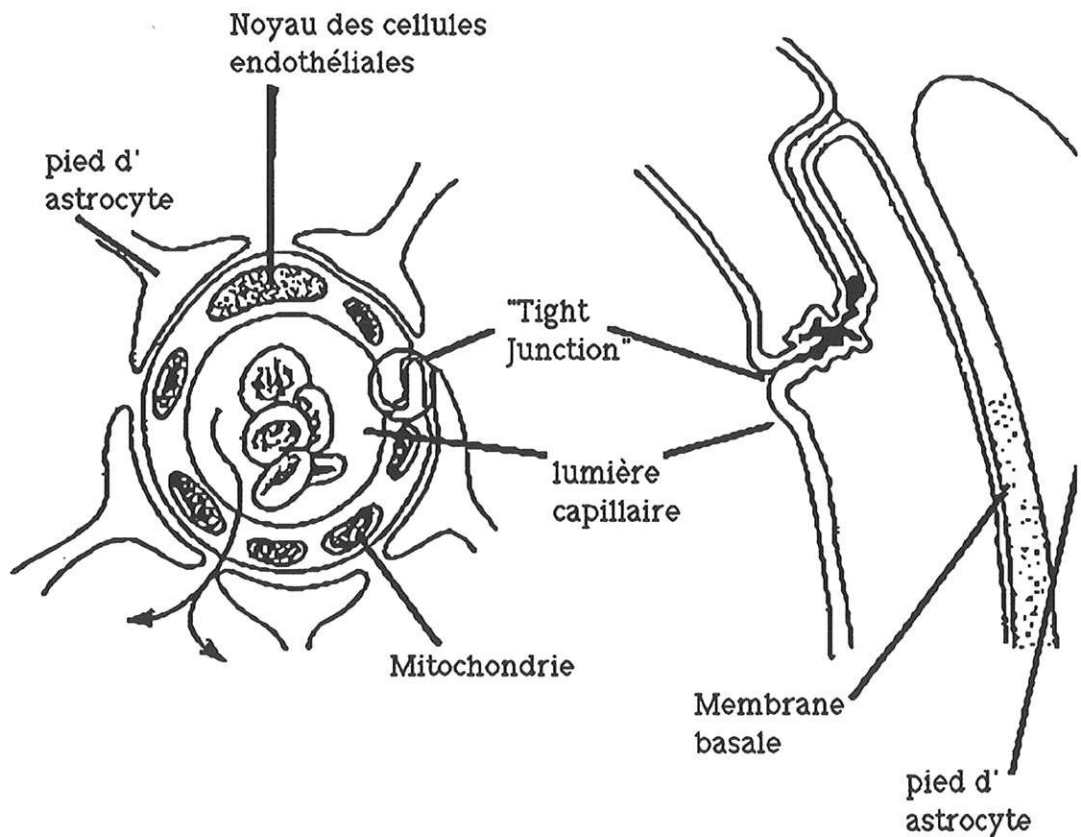
L'invasion du parenchyme cérébral peut être corrélée à l'étendue des lésions corticales et à la sévérité de l'oedème.(GO et al., 1988). Dans les méningiomes invasifs, l'oedème apparaît le plus souvent en "doigts de gants" (SALPIETRO et al., 1994). Ceci témoigne d'une altération majeure de la BHE.

Une réaction astrocytaire de type gliose est alors possible. Elle est non spécifique et peut se rencontrer au cours des gliomes (DAUMAS-DUPORT et al., 1987). On peut observer un gonflement astrocytaire, particulièrement au niveau des podocytes (surexpression de GFAP) et au maximum, une cicatrice astrocytaire (PESCHANSKI, 1991).

Capillaire somatique



Capillaire cérébral



**Fig. 11 : DIFFERENCES ENTRE CAPILLAIRE PERIPHERIQUE ET CEREBRAL.
D'après RENGACHARY, 1994.**

Grâce aux "tight junctions", les cellules endothéliales sont jointives. Il n'y a pas de fenestration. La présence de nombreuses mitochondries assure l'apport énergétique nécessaire aux transports actifs.

3.2.2.4-mécanismes d'altération de la BHE

Différents mécanismes peuvent être responsables de l'altération de la BHE au cours des méningiomes.

La compression ou l'étirement des vaisseaux d'interface peuvent entraîner des désordres morphologiques, puis fonctionnels de cette membrane.

Plusieurs études (CONSTANTINI et al., 1993) impliquent les phénomènes de stress oxydatif. Lorsque les défenses physiologiques sont dépassées, la production excessive de radicaux libres, liée au développement d'une tumeur, pourrait créer une peroxydation des lipides au niveau de l'endothélium vasculaire (OHNISHI et al., 1992). Ceci entraîne une dégradation des membranes cellulaires et une rupture de la continuité de cet endothélium : il se produit alors une ouverture de la BHE (WAHL et al., 1988).

Enfin, l'ouverture de la BHE peut entraîner la formation d'oedème vasogénique. Cet oedème, qui augmente grâce à des gradients de pression, peut aggraver les lésions endothéliales, créant alors un cercle vicieux de destruction (OHNISHI et al., 1992).

3.3-Conclusion :

L'examen minutieux de l'imagerie préopératoire (scanner cérébral ou IRM) peut prédire trois situations. Lorsqu'il existe une limite nette entre méningiome et parenchyme cérébral, sous la forme d'un espace sous-arachnoïdien bien préserver, le chirurgien peu s'attendre à avoir une dissection de la tumeur plus aisée. Lorsqu'il n'existe aucune limite, avec des limites irrégulières et imprecises, cette dissection sera probablement difficile. La situation intermédiaire (limites plus ou moins régulières, présence et absence d'espace sous-arachnoïdien) est fréquente mais le chirurgien pourra avoir une idée des régions difficiles à dissequer par rapport à d'autres.

Le rôle d'une interface entre deux tissus différents ne peut pas se résumer à un cloisonnement. Certes, les enveloppes méningées et la barrière hématoencéphalique peuvent assurer une isolation entre deux types parenchymateux, mais ils peuvent également participer à des échanges de différents composants pouvant aboutir à un équilibre entre un tissu sain et un tissu néoplasique. Lorsque ces interfaces se comportent différemment, il peut en résulter un déséquilibre de part et d'autre de cette interface. Un résultat de ce déséquilibre pourrait être la formation d'oedème au sein du parenchyme cérébral. Cet oedème est dit vasogénique, c'est à dire dû à l'exsudation plasmatique, à partir des vaisseaux tumoraux, par rupture de la membrane hémato-encéphalique. Il s'agit alors pour la plupart des auteurs la situation la plus fréquente dans les différents mécanismes de formation de l'oedème cérébral. Mais, la rupture de la barrière hémato-encéphalique ne suffit pas à elle seule pour assurer la formation de l'oedème et nécessite en plus la présence d'un gradient de pression de part et d'autre de cette barrière.

Cependant, il peut se développer un oedème cérébral sans altération de la barrière hémato-encéphalique, correspondant pour certains auteurs à un oedème dit ionique (YOUNG et CONSTANTINI, 1994). Le mécanisme ferait appel à une activation de transporteurs ioniques, notamment le sodium, le potassium, le chlore, et les bicarbonates. Cette hypothèse reste à être confirmée par d'autres travaux.

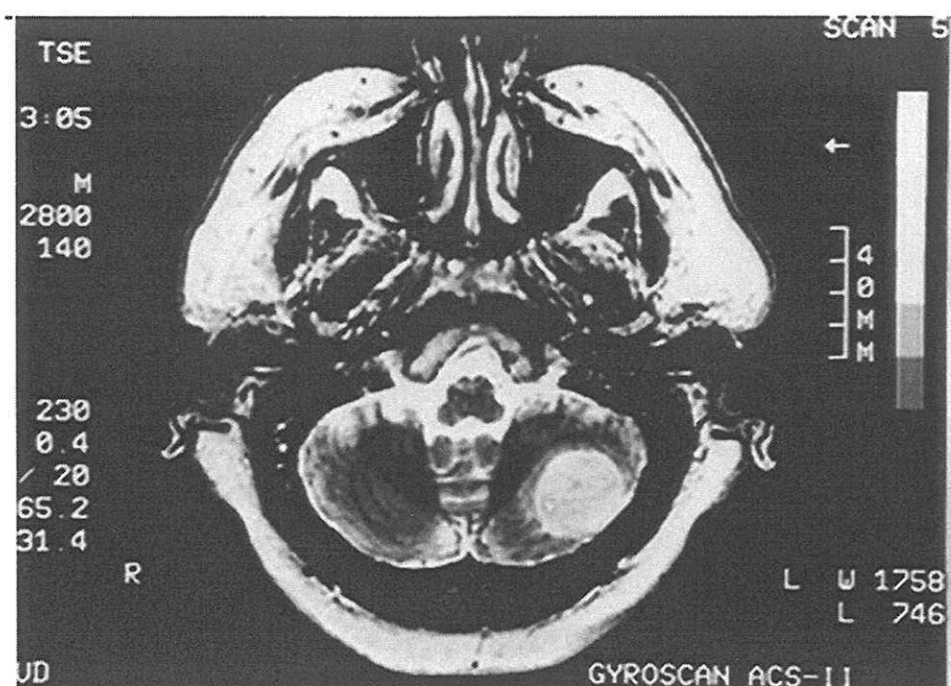


Fig. 12 a : Méningiome cérébelleux gauche, bien limité avec un halo péri-tumoral hyperintense en T2. Dissection chirurgicale aisée.

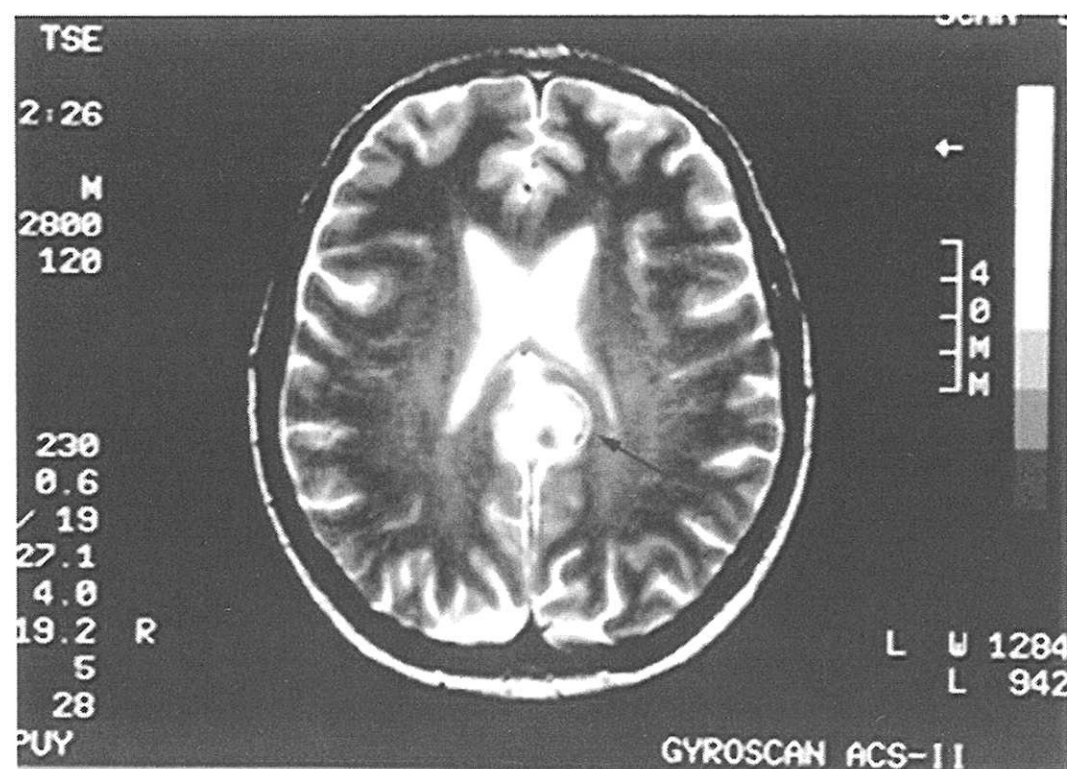


Fig. 12 b : Méningiome du tiers postérieur de la faux, bien limité avec un halo péri-tumoral hyperintense en T2 (←). Dissection chirurgicale aisée.

4-FACTEURS LIÉS A L'ATTEINTE DU TISSU CEREBRAL.

Un méningiome se développe la plupart du temps sur des périodes de plusieurs années, permettant aux structures adjacentes de développer des phénomènes de compensation. Cette longue période temporelle n'est pas respectée en cas de méningiome hémorragique, lorsque le méningiome évolue rapidement, ou lorsqu'il décompense une hydrocéphalie aiguë par blocage des voies d'écoulement du LCS.

Le rôle de la compression du parenchyme par le méningiome dans la genèse de l'œdème cérébral a été évoqué par certains auteurs (MAIURI, 1994-STEVENS, 1983b-MAEDER, 1984).

4.1-Atteinte du parenchyme cérébral :

Le développement d'un méningiome à l'intérieur de la boîte crânienne inextensible crée un gradient de pression qui oblige le tissu cérébral adjacent, qui ne peut pas transmettre ces pressions, à se répartir progressivement à distance. Ceci tend d'ailleurs à absorber les pressions. Mais cette compliance cérébrale est limitée (COHADON, 1995). La tumeur comprimera les structures nerveuses jusqu'à l'hypertension intracrânienne et les risques de phénomènes d'engagement.

Une autre conséquence de la compression locale du parenchyme par un méningiome (sans envahissement du parenchyme) est une "irritation" des neurones du fait de la réduction métabolique, de l'ischémie et de l'anoxie relatives (PHILIPPON, 1989). Cette irritation corticale serait à l'origine de fréquentes crises d'épilepsies.

4.2-Compression du système ventriculaire :

Ce compartiment peut représenter un espace supplémentaire de sécurité. Cet espace peut être gagné par le parenchyme cérébral qui peut "fuir" la pression progressivement exercée par la tumeur (COHADON, 1995). C'est ainsi que l'on peut constater la présence de volumineuses tumeurs chez le sujet âgé qui présente une atrophie cérébrale importante et un compartiment liquidien volumineux.

Cependant, lorsqu'un axe principal de drainage du LCS se trouve à proximité du gradient de pression exercée par la tumeur, celui-ci peut être bloqué entraînant rapidement une hydrocéphalie, une hypertension intracrânienne et ses risques d'engagement. Un méningiome de la fosse cérébrale postérieure peut correspondre à cette éventualité.

4.3-Compression du système vasculaire :

4.3.1-Troubles de la microcirculation :

Une tumeur qui se développe crée ou aggrave des conditions locales d'hypoperfusion (COHADON, 1996).

Lorsque la compliance cérébrale est dépassée face au développement d'une tumeur, un gradient de pression naît de cette tumeur et s'exerce sur les structures adjacentes et surtout sur l'endothélium vasculaire pouvant déjà être altéré par la présence d'oedème cérébral. On peut observer une diminution du débit sanguin régional *in vivo* (ITO et al-1982).

De plus, il peut exister des troubles de la diffusion de l'oxygène jusqu'aux tissus par altération du tonus vasculaire et par l'interposition de l'oedème entre capillaires et cellules.

Un deuxième mécanisme favorisant les troubles de la microcirculation est la présence de microthromboses. Il y a activation des polynucléaires neutrophiles et leur accumulation dans les foyers ischémiques. De même les leucocytes,

source majeure de radicaux libres, peuvent s'activer et libérer des substances vasoconstrictrices (COHADON, 1996).

4.3.2-Conséquences anatomiques :

On peut en distinguer deux sortes, selon que les vaisseaux cérébraux sont simplement déplacés ou déformés et écrasés par la masse tumorale.

4.3.2.1-Les déplacements vasculaires :

Lorsque la tumeur se situe à l'extérieur du cerveau, elle entraîne des déplacements vasculaires tangentiels qui traduisent l'empreinte directe de la tumeur sur le "filet" vasculaire périphérique. Ces vaisseaux déplacés dessinent une image "bordante" qui donne une idée assez précise du volume réel de la tumeur. Sur l'angiogramme, les artères moulent par leur trajet sur le pourtour du méningiome ("artères bordantes").

Lorsque celle-ci siège en profondeur, et qu'elle est massive, non infiltrante, elle s'accompagne souvent d'un oedème périfocal qui vient augmenter de façon notable le volume réel de la tumeur (LEHRER, 1967). Dans ce cas, même les vaisseaux situés à distance de la tumeur peuvent être déplacés, ils se disposent alors selon des lignes géodésiques au fur et à mesure que cet oedème grossit. Sur l'angiogramme, les artères se déroulent sur la surface corticale donnant l'aspect typique à la fois déroulé et écarté.

Même si ces notions ne sont pas récentes, elles font remarquer que artères et veines, de part leur propriété de résistance et d'élastance, peuvent être impliquées dans ces phénomènes d'adaptation.

4.3.2.2-La compression des vaisseaux par le méningiome :

Déformations pariétales, réduction du calibre, voire obstruction complète de la lumière des vaisseaux peuvent survenir lorsqu'une tumeur exerce directement une action : compression des vaisseaux contre un plan dur, déformation des vaisseaux avec étirement et réduction du calibre, compression des vaisseaux enserrés dans la masse tumorale.

La taille de cette tumeur est donc parfois liée à ces phénomènes compressifs (GO et al., 1988)

L'artère la plus menacée est certainement l'artère carotide interne supra-clinoïdienne car, fixée en un point à la base du crâne, elle ne peut se dérober à la compression. Cependant, artères et veines, quelque soit leur taille, peuvent être impliquées dans ces mécanismes. Le parenchyme cérébral est alors soumis à des phénomènes d'hypoxie-ischémie dont une des conséquences est l'apparition d'un oedème cérébral d'étendue variable (Pellet, 1967).

Certains auteurs n'évoquent pas la compression veineuse comme facteur associé à l'oedème cérébral (INAMURA, 1992-PHILIPPON, 1984-CASASCO, 1986). Pour d'autres, cette association peut être mentionnée (BRADAC, 1986) et particulièrement dans les localisations sphénoïdales (GO, 1988). Il y aurait une relation directe entre la compression veineuse et la formation de l'oedème péri-tumoral, mais aussi avec la possibilité d'infarctus hémorragiques en post-opératoires (HIYAMA et al., 1994). La stase veineuse qui résulte de la compression peut aboutir de trois façons à la production d'oedème :

- par compression d'une veine corticale adjacente par la tumeur avec stase au niveau du site de compression et/ou sa portion distale
- par compression du cerveau adjacent par la tumeur avec perfusion prolongée et retour veineux perturbé
- par la présence d'une veine de drainage précoce accolée à une veine corticale, avec stase à sa périphérie

4.3.2.3-La thrombose d'origine tumorale :

L'envahissement tumoral des veines peut être associé à la présence d'oedème cérébral pour certains auteurs (STEVENS, 1983b). Ces obstructions vasculaires consécutives à l'envahissement de la lumière par un bourgeon tumoral sont essentiellement le fait des veines (NADEL et al., 1991). Par leur aptitude à se développer de proche en proche dans le tissu arachnoïdien, les méningiomes peuvent envahir les parois des sinus veineux qui s'obstruent progressivement, laissant parfois aux anastomoses le temps d'adapter le drainage veineux aux nouvelles conditions circulatoires. Dans le cas contraire, lors d'un blocage plus rapide du retour veineux, notamment au niveau des veines venant s'aboucher dans

les sinus veineux, il est possible de retrouver un oedème pérítumoral (AUQUE, 1996-ABE et al., 1993).

4.3.3-Conséquence hémodynamiques :

Toute tumeur qui se développe à l'étage intracranien modifie mécaniquement les conditions circulatoires (locales, régionales, globales). De part leur nature vascularisée, les méningiomes peuvent aggraver ces troubles : les pédicules pie-mériens pourraient détourner le sang vers la tumeur aux dépens du parenchyme cérébral (PELLET, 1968).

4.4-Conclusion :

Les retentissements exacts du développement d'un méningiome sur les structures nerveuses sont encore insuffisamment connus. Le parenchyme cérébral, les compartiments vasculaire et liquidien sont très peu tolérant à une lésion qui s'accroît rapidement. Cependant, il existe des arguments qui indiquent que le parenchyme cérébral autour d'un méningiome subit des modifications. La compression du parenchyme par un méningiome peut entraîner des désordres ioniques, cellulaires, histologiques, anatomiques d'importance variable. Le plus intéressant est que cette zone parenchymateuse adjacent à un méningiome est le lieu de réactions d'hypoxie, comme le note plusieurs auteurs (PHILIPPON, 1989- COHADON, 1996- ITO, 1982- PELLET, 1967). Il est alors possible qu'une hypodensité périméningiomateuse visible au scanner cérébral soit en relation avec des désordres de type hypoxie/ischémie. Ces désordres seraient d'autant plus importants que la tumeur est grande (ITO, 1994), qu'elle évolue rapidement (STEVENS, 1983), ou qu'elle comprime des vaisseaux (artères, ou veines afférentes aux gros sinus veineux).

5-FACTEURS IATROGENES.

"Postoperative complications.

It is a disturbing complication that takes place all too frequently, and without relevation of the flap it may be difficult to determine whether unfavorable symptoms are due to a clot or to cerebral oedema."

CUSHING H., Meningiomas, p: 733

"Existant le plus souvent spontanément, l'oedème des méningiomes peut être aggravé par l'intervention chirurgicale et être responsable de signes cliniques focaux."

PHILIPPON J., 1989

5.1-Modes de résolution des images radiologiques :

Le scanner cérébral est une méthode qui a été validée pour pouvoir détecter la présence d'un oedème cérébral. Une relation entre la composante hydrique du cerveau et l'atténuation des rayons X a été montrée par Reith et Fujiwara (1980). Cependant, il ne permet pas toujours de faire la différence entre les différents types d'oedèmes.

De plus, une hypodensité cérébrale ne correspond pas toujours à un oedème (Stevens et al., 1983). Ainsi, une hypodensité peut être liée à une infiltration de cellules néoplasiques entraînant une réaction gliale tout comme avec les gliomes ou les métastases (De Vries, 1993); à la présence d'un kyste paratumoral; à une atrophie cérébrale provoquant une augmentation des espaces sous-arachnoïdiens; à des lésions ischémiques.

Si l'on considère cette hypodensité visible au scanner cérébral préopératoire, et accompagnant certains méningiomes, on peut en différencier deux types (TRITTMACHER et al., 1988) : l'hypodensité périfocale, et l'hypodensité hémisphérique.

l'hypodensité périfocale serait liée à l'atrophie locale provoquée par les effets mécaniques (de compression) de la tumeur. Cette hypodensité persiste au scanner malgré l'exérèse chirurgicale .

L'hypodensité hémisphérique, en "doigts de gants", comme on peut en rencontrer avec les glioblastomes ou les métastases, serait due à la formation d'oedème vasogénique. Leur particularité est de se résorber lentement sur 8 à 12 semaines.

Il peut exister trois modes d'évolution de l'hypodensité péritumorale après exérèse chirurgicale. Cette hypodensité peut disparaître complètement, elle peut diminuer sans disparaître complètement, et parfois, elle peut augmenter (STEVENS et al., 1983). D'autres (SHIROTANI et al., 1994) estiment que 50% de l'oedème de la substance blanche (hypodensité) peut se résorber en quatre jours après exérèse complète, et 90% en quatorze jours.

En fait, les différents auteurs sont d'accord avec le fait que l'hypodensité autour des méningiomes a un mode de résolution particulier, et peut même persister.

Ces faits radiologiques sont corrélés à certains travaux (HASE et al., 1978). Si on observe l'évolution de la pression intracrânienne (PIC) après exérèse d'une tumeur cérébrale (méningiomes comparé aux gliome), celle-ci s'élève davantage et de façon plus durable dans le groupe des patients opérés d'un méningiome. Ces périodes d'élévation de la PIC correspondent aux périodes d'altérations neurologiques. La PIC s'élève de façon maximale au troisième jours, et persiste élevée plus longtemps (pendant une semaine) comparé au groupe des patients opérés d'un gliome.

La prise en charge médico-chirurgicale peut donc majorer ou créer un oedème cérébral (TRITTMACHER et al., 1988-PROUST et al., 1997) contribuant ainsi à la persistance de l'hypodensité visible au scanner.

5.2-Sacrifices vasculaires :

5.2.1-Sacrifice veineux :

Dans les abords chirurgicaux proches des gros sinus veineux, le plus grand respect de ces sinus et de leurs veines afférentes s'impose.

En abordant chirurgicalement le méningiome, le chirurgien endommage inévitablement les plans cutané, sous-cutané, périosté, osseux, et dural. Ces différents plans peuvent assurer une anastomose naturelle et peuvent participer au retour veineux insuffisamment pris en charge par le sinus veineux envahit. Cette insuffisance de drainage peut être responsable d'oedème cérébral ou d'infarctissement hémorragique postopératoire (AUQUE, 1996).

Lorsque le méningiome envahit partiellement ou totalement les grands sinus duraux, certains (AUQUE, 1996) estiment que, du point de vue tumoral, il semble nécessaire de réaliser une exérèse de cet envahissement, mais du point de vue hémodynamique, il faut alors restaurer une circulation veineuse. Cette restauration peut se réaliser par différentes techniques de pontage.

Les veines afférentes, se collectant dans les gros sinus semblent encore plus importantes à considérer. Leur coagulation pourrait aboutir à une turgescence ou à un oedème cérébral menaçant. Cet oedème cérébral visualisé en cours d'intervention est de mauvais pronostic (SIMOCA et al., 1994). Dans ce cas, certains auteurs (AUQUE et al., 1996) n'hésitent pas à interrompre l'intervention qui ne sera reprise qu'après développement des anastomoses naturelles et normalisation de la circulation veineuse. Si ce n'est pas le cas, et que l'oedème cérébral entraîne une hypertension intracrânienne, malgré l'utilisation d'antioedémateux, les mêmes auteurs préconisent la réalisation d'un bypass sino-jugulaire entre l'amont de l'occlusion, et le système veineux cervical. Ces techniques d'anastomoses vasculaires sont bien connues (SE et SEKHAR, 1992). Les veines afférentes aux gros sinus veineux doivent être repérées en préopératoire. L'angiographie, avec temps veineux tardifs, reste un examen d'une grande utilité. L'angio-IRM peut apporter les mêmes informations et peut distinguer les veines corticales (SUMIDA, 1995).

Le sacrifice des veines superficielles ou profondes peut entraîner la formation d'oedème per ou postopératoire (AUQUE et al., 1996).

5.2.2-Autre

Il semble que le sacrifice artériel porte autant sur les complications neurologiques focales que sur la production d'oedème (Fig. 13). Par contre, une hémorragie abondante peut provoquer un état d'hypoxie plus générale et entraîner des lésions oedémateuses cérébrales.

Il faut cependant noter que l'embolisation préalable de certaines branches artérielles méningées peut aggraver un oedème péexistant. Dans ce cas, l'administration préventive de glucocorticoïdes peut diminuer ce risque (DEAN et al., 1994).

Si l'on associe sacrifice veineux et rétraction parenchymateuse sur des modèles animaux (KANNO et al., 1989), les débits sanguins s'effondrent de façon catastrophique, entraînant des ramollissements hémorragiques importants. Le rôle néfaste des écarteurs peut entraîner des hypodensités au scanner cérébral, comme on peut l'observer en traumatologie crânienne après contusion corticale superficielle (SALAMON et al., 1983).

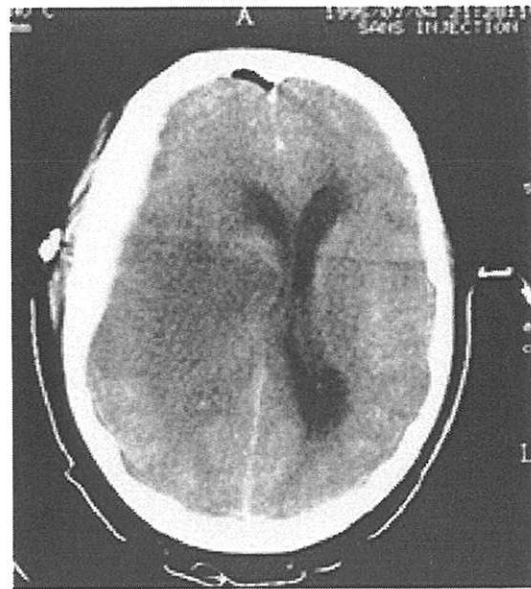
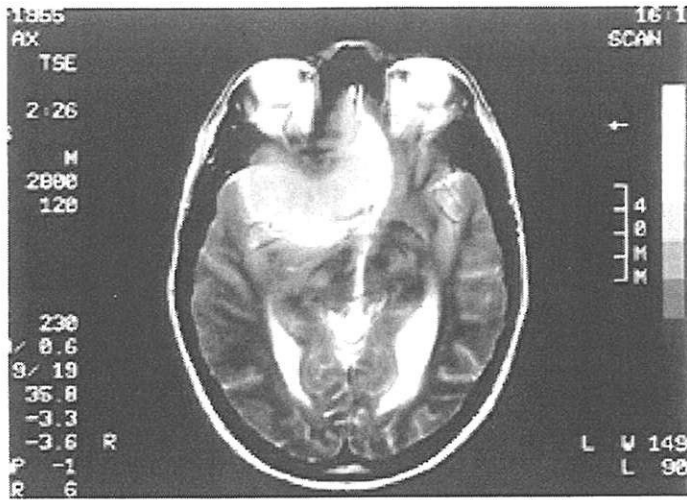


Fig. 13 : Exemple d'oedème iatrogène.

Volumineux méningiome frontotemporal droit, sans oedème pérítumoral (IRM) qui englobe les artères sylviennes droites (IRM et angiographie).

Lors de la dissection chirurgicale, l'artère sylvienne est lésée, imposant son clippage. Ceci est responsable en postopératoire de l'apparition d'un oedème intraparenchymateux hémisphérique droit (scanner cérébral).

5.3-Facteurs hémodynamiques :

5.3.1-Le "spasme" dans la chirurgie des méningiomes :

Le vasospasme symptomatique est bien connu et bien documenté lorsqu'il résulte d'une hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme. Il est rare dans le cadre de la chirurgie des tumeurs (chirurgie de l'hypophyse), et il est exceptionnellement décrit dans l'exérèse des méningiomes. Pourtant, toute chirurgie de la base du crâne peut créer un vasospasme dont le mécanisme est encore inconnu, ou insuffisamment documenté. Quelques vasospasmes symptomatiques, documentés, après l'exérèse de méningiomes de la base du crâne (apparition du vasospasme de six à dix jours après l'intervention) sont décrits (AOKI et al., 1995)

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués.

On peut suspecter des lésions mécaniques directes sur la paroi des artères comme on peut en rencontrer en traumatologie crânienne (MILLER et GUDEMAN-1980). Le vasospasme apparaîtrait alors cliniquement en post-opératoire immédiat.

Le relargage de substances vasoactives lors de l'exérèse de certaines tumeurs a pu être évoqué par certains auteurs (ARMSTRONG et HAYES-1961, DUFF et al-1988). Mais le vasospasme n'apparaîtrait que lors de l'exérèse de tumeurs à l'histologie particulière.

L'accumulation de sang au niveau des citernes de la base du crâne et la présence de substances spasmogènes (sérotonine, catécholamines, prostaglandines, et autres produits issus de la cascade arachidonique) peut être suspecté en cas de chirurgie hémorragique. Le même phénomène se produit lors de la rupture d'un anévrisme intracrânien (KASSEL et al-1985).

Enfin, lorsque la tumeur est proche de l'hypothalamus, ou que la voie d'abord chirurgicale peut mettre en jeu cette structure, certains (WILKINS-1975, WILSON et FEILD-1974) pensent qu'une lésion de l'hypothalamus pourrait créer un vasospasme.

Ce vasospasme, bien que très rare, doit être redouté lorsqu'on envisage l'exérèse d'un volumineux méningiome de la base, si la tumeur est particulièrement hémorragique en per opératoire, ou si elle est particulièrement adhérente aux

structures adjacentes, ou d'exérèse difficile. Cliniquement évoqué lors d'une aggravation neurologique postopératoire (avec un scanner cérébral ayant éliminé un hématome ou une hydrocéphalie aiguë), le vasospasme peut être confirmé par une angiographie cérébrale, voire maintenant par tomographie par émission de positons (BARON, 1987). Des techniques de détection indirecte du vasospasme sont parfois employées (mesure du débit cérébral par Xénon, doppler transcranien). L'hyponatrémie qui accompagne souvent le vasospasme est parfois la seule cause de détérioration secondaire (BES et al., 1987). Son mécanisme initial est une perte de sel urinaire responsable d'une hypovolémie qui aggrave les conséquences hémodynamiques du spasme, tout comme lors d'une rupture d'anévrisme (WIJDICKS et al., 1985).

L'intérêt d'une détection précoce du vasospasme est d'entreprendre sans délais une réanimation cérébrale spécifique.

Si cette détection est tardive, le scanner cérébral peut montrer des lésions de type ischémique avec une hypodensité plus ou moins étendue, en rapport avec un oedème ischémique.

5.3.2-"La recirculation comme traumatisme"

La levée d'une compression peut permettre une recirculation. Mais cette "levée d'obstacle" peut représenter, pour certains auteurs (COHADON, 1996), une double menace sur le tissu ischémique.

En réalisant l'exérèse d'une tumeur, on peut rétablir un gradient de pression hydrostatique qui, face aux altérations de la BHE, peut rétablir la formation d'oedème vasogénique (ITO et al-1979).

Ces nouvelles conditions hémodynamiques peuvent favoriser l'apport d'éléments (notamment l'apport de fer) qui vont alimenter les réactions de peroxydations lipidiques (HALLIWELL-1989) capables de provoquer des altérations plus importantes, notamment de la BHE, et majorer ainsi un oedème cérébral.

5.3.3-Facteurs généraux peropératoires :

La gêne au drainage veineux cérébral peut être responsable d'une turgescence cérébrale peropératoire et contribuer au développement ou à l'augmentation de l'oedème vasogénique. Cette stase veineuse peut éventuellement résulter d'une

insuffisance myocardique (à détecter en préopératoire), mais surtout d'une gêne mécanique au retour veineux par posture peropératoire inadéquate (position déclive, rotation de la tête) ou par mode de ventilation inadapté (RAVUSSIN et BOULARD, 1994). Les anesthésiques devraient satisfaire à trois conditions : conserver un rapport débit/consommation d'oxygène constant, posséder des propriétés vasoconstrictrices cérébrales, et maintenir une pression de perfusion cérébrale (PPC) stable au dessus de 70 mmHg idéalement.

Le débit sanguin cérébral normal est évalué entre 55 et 60 mL/100g de parenchyme cérébral/min. Dans la substance grise, ce débit est évalué à 75 mL/100g/min, et dans la substance blanche, il est seulement de 45 mL/100g/min. Le facteur qui détermine la valeur de ce débit est certainement la pression de perfusion cérébrale, qui est le gradient effectif de pression sanguine qui traverse le cerveau. Trois facteurs sont susceptibles de réguler le débit sanguin cérébral dans les conditions physiologiques : la pression sanguine systémique, la concentration artérielle en CO₂ et hydrogène, et la concentration en oxygène. L'aptitude à maintenir un débit sanguin vers le parenchyme cérébral à un niveau constant, pour des moyennes de pressions artérielles de 50 à 160 mm Hg est appelée l'autorégulation.

Le débit sanguin cérébral ne peut pas toujours être régulé. Quand la pression artérielle moyenne tombe à moins de 50 mm Hg, comme dans un choc hypovolémique, la perfusion cérébrale est inadéquate.

La PPC est calculée en retranchant à la pression artérielle systémique moyenne la valeur de la pression intracrânienne. Le contrôle parfait de la pression artérielle est un élément important dans la prévention de l'aggravation de l'oedème cérébral (SPIVEY et WAIT, 1994). Cette pression artérielle est bien sûr dépendante de nombreux facteurs. Un de ces facteurs, au cours de la chirurgie des méningiomes, est la possible déplétion sanguine rapide (BOUTROS et LAPORTE, 1992) qu'il faudra savoir compenser rapidement (HOROWITZ et RIZZOLI, 1982). Il semble que ce risque hémorragique soit partiellement prévenu par l'embolisation préalable de certaines artères efférentes aux méningiomes (DEAN et al., 1994-TERADA et al., 1995).

5.4-Conclusion :

Les causes iatrogènes à l'origine de modifications du parenchyme cérébral sont souvent oubliées. Pourtant, le traitement chirurgical en particulier peut être impliqué dans de tels phénomènes. La persistance d'une hypodensité étendue au scanner, après exérèse d'un méningiome, est en faveur de la persistance de lésions parenchymateuses de type ischémique.

Ce sont en fait des règles générales en neurochirurgie qui sont à respecter et en particulier, dans la chirurgie des méningiomes, le respect maximal des veines cérébrales et corticales. Les veines afférentes aux gros sinus veineux doivent être respectées en priorité. Le concept d'une chirurgie "la moins délabrante possible" doit s'appliquer autant que faire se peut.

L'exérèse de gros méningiomes de la base du crâne, rarement, peut se compliquer d'un vasospasme de mauvais pronostic.

Il est capital de pouvoir compenser au plus vite une spoliation sanguine importante en cas de méningiome particulièrement hémorragique.

DISCUSSION

La présence d'un oedème parenchymateux autour de certains méningiomes peut paraître surprenante. L'oedème est par définition une augmentation du volume d'un tissu par augmentation de son contenu en eau (et en sodium). Il est admis qu'il existe un tel phénomène dans le tissu cérébral avoisinant un méningiome. Ces constatations sont anciennes puisque H. Cushing avait pu diagnostiquer un oedème cérébral par analyse histologique post-mortem chez des patients porteurs de méningiomes (Fig. 3a et 3b).

Grâce aux études expérimentales, il a été possible de mettre en évidence plusieurs mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'oedème cérébral, les deux grands types étant l'oedème vasogénique et l'oedème cytotoxique. Quelquesoit le type d'oedème, il peut provoquer des modifications du parenchyme cérébral, avec augmentation de la pression intracrânienne, et perturber l'autorégulation cérébrale.

Cet oedème peut être évoqué cliniquement devant des altérations neurologiques chez un patient porteur d'un méningiome. Le scanner cérébral peut faire suspecter la présence d'oedème devant une image hypodense périméningiomateuse, ne se réhaussant pas après injection de produit de contraste. L'IRM semble un examen plus sensible et plus spécifique (séquences pondérées T2) pour détecter un oedème cérébral. D'autres séquences IRM peuvent être utilisées, comme le transfert de magnétisation, qui confirme la nature oedémateuse de l'anomalie, mais qui fait suspecter la présence d'autres phénomènes (destructions tissulaires). Le traitement médical à base de glucocorticoïdes est partiellement efficace. Or l'effet maximal des glucocorticoïdes se fait sur l'oedème vasogénique. Ce type d'oedème n'est donc pas le seul à être impliqué dans la région périméningiomateuse.

Des phénomènes ischémiques autour des méningiomes sont à évoquer pour différentes raisons.

L'efficacité relative (clinique et radiologique) des corticoïdes évoque une autre cause que vasogénique à l'oedème.

Le phénomène cytotoxique peut à un stade avancé entraîner une destruction cellulaire ischémiante. Ces lésions sont aggravées par une diminution du débit sanguin local, avec hypoperfusion et parfois nécrose tissulaire. La région intermédiaire entre parenchyme cérébral sain et méningiome se comporterait alors comme une région dite "de perfusion de misère", dans laquelle une hypoxie plus ou moins marquée peut se manifester.

Le seul élément macroscopique qui va dans ce sens est la prédominance des méningiomes dits lobulés, c'est à dire dont la surface de contact est grande, permettant le plus d'exposition avec le parenchyme cérébral.

Ces phénomènes sont probablement aggravés si le méningiome a une croissance rapide, ou si il est hémorragique.

Le méningiome est une tumeur vascularisée qui pourrait, surtout à l'occasion d'une hémorragie, créer un hémodétournement sanguin à son profit, aggravant ainsi les lésions d'ischémie dans un parenchyme cérébral déjà plus ou moins hypoperfusé. La probable perturbation de l'autorégulation locale serait aggravée par l'étirement, la compression ou la thrombose des vaisseaux.

Les radicaux libres, issus de la lipopéroxydation, altèrent la barrière hémato-encéphalique. On peut concevoir que ces radicaux libres ne sont pas aussi sélectifs, mais qu'ils altèrent également le parenchyme cérébral adjacent. D'ailleurs, la diminution du débit sanguin (trouble de la diffusion de l'oxygène et microthromboses) peut occasionner une altération fonctionnelle mitochondriale à l'origine des phénomènes de lipopéroxydation.

Les données récentes de la littérature montrent que les phénomènes vasculaires et d'angiogénèse sont importants à considérer.

Le méningiome étant une tumeur vascularisée, sa croissance dépend des branches de la carotide interne et/ou externe. A partir d'un stimulus (oncogène, ischémique) il se forme de nouveaux capillaires à partir de ceux préexistants. Il y a donc rupture de la continuité vasculaire qui est partiellement compensée par la matrice extracellulaire. Le plus puissant des angiogènes serait le VEGF.

Les connaissances de plus en plus précises des mécanismes d'angiogénèse permettent d'envisager des projets thérapeutiques. Ainsi, Suramine, TNP 470, Interféron Alpha qui sont des inhibiteurs de l'angiogénèses, sont en cours d'évaluation. De tels traitements seraient particulièrement intéressants en cas de méningiome inaccessible chirurgicalement ou en cas de patient inopérable.

Une relation présence de récepteurs au VEGF/présence d'oedème est manifeste. Le méningiome se comporterait comme une tumeur qui sécrète (notion de phénomènes sécrétoires/excrétoires).

Enfin, rappelons que le type de vascularisation artérielle du méningiome est importante puisque divers auteurs ont montré une relation entre la présence d'une vascularisation de type pial et la présence d'oedème.

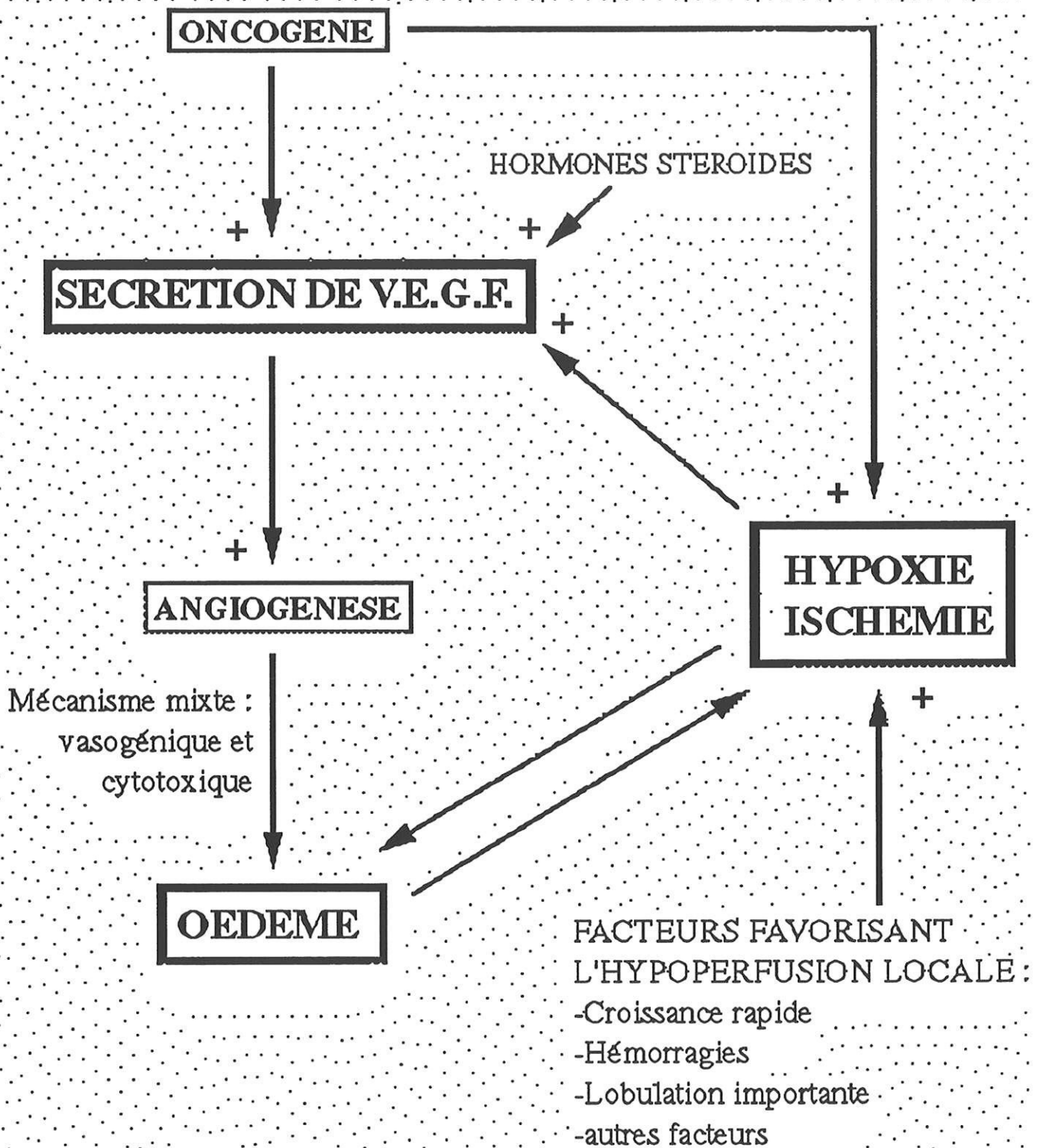


Fig. 14 : SCHEMA RECAPITULANT LES RELATIONS ENTRE V.E.G.F., OEDEME, ET HYPOXIE/ISCHEMIE

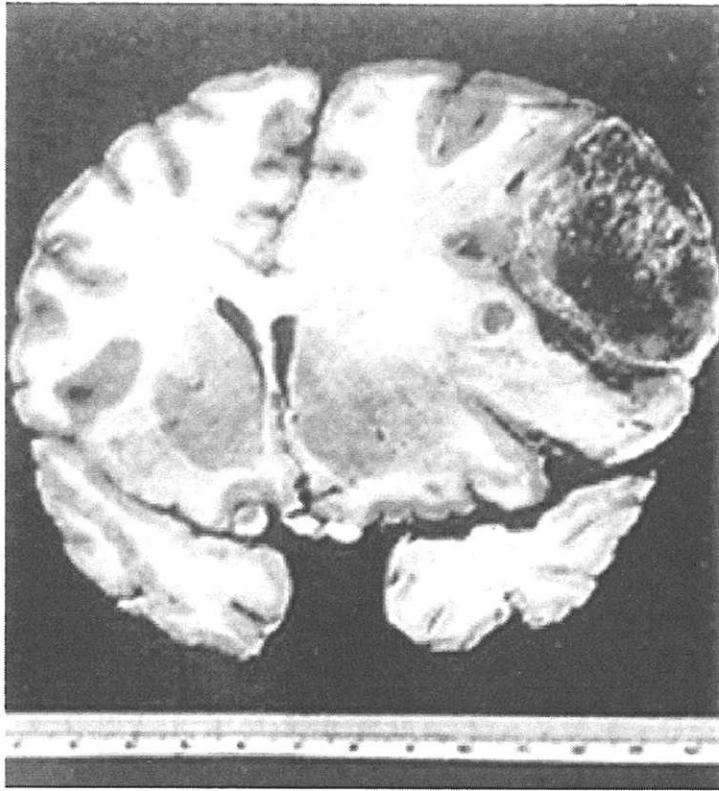


Fig. 3a : CAS N°13, MENINGIOME CORONAL
(CUSHING, P:583)

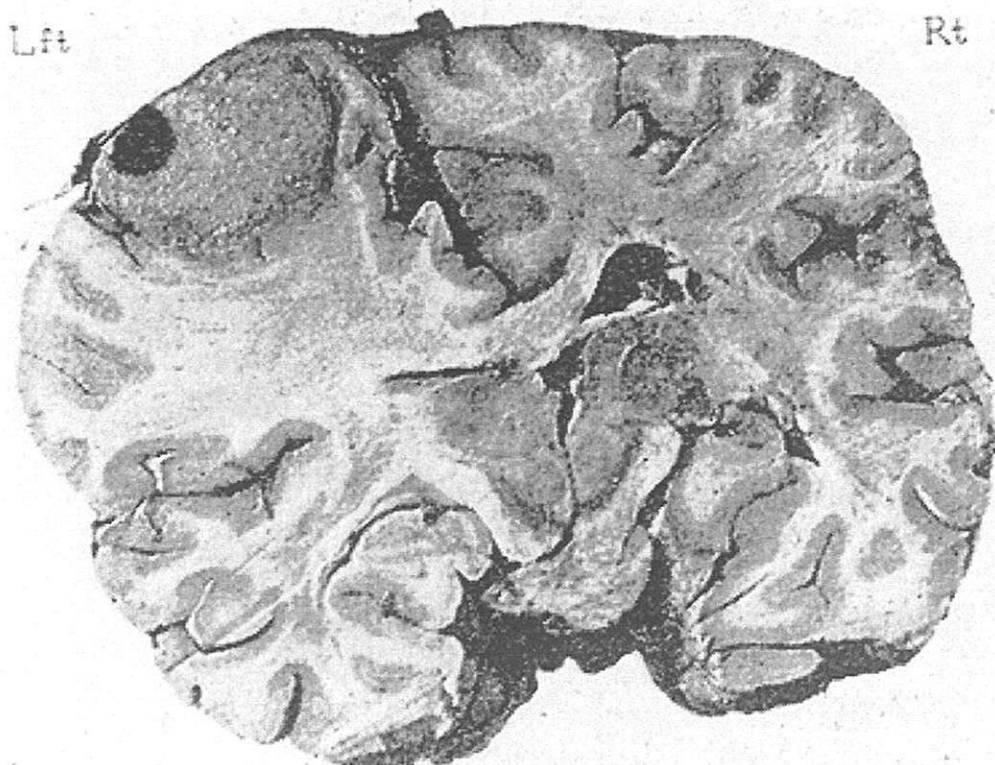


Fig. 3b : CAS N°3, MENINGIOME PARAROLANDIQUE
(CUSHING, P:622)

ANALYSE CLINIQUE

1-PATIENTS ET METHODE.

1.1-Population :

Etude rétrospective réalisée à partir des dossiers de trente patients qui ont été admis pour la prise en charge d'un méningiome dans les services de Neurochirurgie et de Neurotraumatologie du Centre hospitalo-universitaire de Limoges. L'âge, le sexe, la notion d'hypertension artérielle (HTA) et la durée d'évolutivité ont été relevés pour chaque cas. Du point de vue clinique, ont été notés la présence ou non de signes d'hypertension intracrânienne, de signes comitiaux, et de signes focaux témoignant d'une localisation. Chaque patient a bénéficié d'un scanner cérébral et/ou d'une IRM, puis d'une angiographie cérébrale. Tous les patients ont été opérés en utilisant les techniques chirurgicales usuelles. Il a alors été possible de recenser le type histologique (classification O.M.S.).

Une réévaluation clinique postopératoire à distance a été réalisée dans l'année de l'intervention.

Enfin, ont été relevés, le décès éventuel du patient, la durée d'hospitalisation en soins courants et en soins intensifs.

1.2-Scanner cérébral et IRM :

Le scanner cérébral a été réalisé en première intention (parfois avec injection de produit de contraste), faisant suspecter le diagnostic de méningiome, et motivant le transfert en service de Neurochirurgie.

L'IRM (1,5T) a toujours été réalisée au CHU de Limoges. Cet examen préopératoire comportait au minimum des séquences pondérées T1 (TR=550 ms, TE=15 ms) sans et avec injection de produit de contraste paramagnétique

(Gadolinium IV, 0,2 ml/Kg), des séquences pondérées en T2 (TR=2800 ms, TE=100 ms). Le nombre de coupes dans les différents plans de l'espace dépendait de la localisation du méningiome.

A partir de ces deux examens, il a été possible de décrire la localisation, de voir si le méningiome était multilobulé ou pas, et d'apprécier la présence ou non d'oedème périméningiomateux si on observait une hypodensité pér tumorale qui ne se relevait pas après injection de produit de contraste au scanner, ou un hypersignal IRM en pondération T2. Cet oedème était noté présent quellequesoit sa taille : présence d'un oedème périfocal (différent d'un kyste paratumoral), présence d'un oedème intermédiaire, présence d'un oedème en "doigt de gants".

Enfin, grâce aux séquences pondérées T2, il a été possible de dire s'il existait ou non un discret halo hyperintense périméningiomateux, de même signal que le LCS et pouvant préjuger, en cas de présence, d'un bon plan de clivage chirurgical. Cet élément a été noté "interface" : oui, non.

Le bilan postopératoire minimum a comporté un scanner cérébral précoce, à la recherche de complications chirurgicales immédiates, et un scanner cérébral avec injection ou une IRM un an après l'intervention, pouvant apprécier la persistance éventuelle des anomalies parenchymateuses.

1.3-Angiographie cérébrale :

L'angiographie cérébrale a été réalisée par ponction et cathétérisme rétrograde de l'artère fémorale, sauf pour les patients de plus de 60 ans qui ont alors bénéficié d'une angiographie après cathétérisme des pédicules carotidiens primitifs.

Il a été possible de préciser le type de vascularisation de chaque méningiome : vascularisation interne par les vaisseaux piaux), carotide externe, les deux. En s'intéressant aux veines afférentes aux gros sinus, on a pu définir si ces veines étaient intactes, étirées ou comprimées. De même pour les gros sinus veineux, il existait trois possibilités : intacts, comprimés, semblant envahis.

1.4-Temps chirurgical :

Il nous a paru intéressant d'étudier quelques données pouvant être recueillies par le chirurgien, et notamment s'il a été nécessaire de sacrifier des vaisseaux importants (veines afférentes aux gros sinus, artères, sinus), si la dissection de la tumeur a été facile ou difficile, et s'il y a eu perte sanguine importante (quantifiée en culots globulaires administrés au patient).

1.5-Analyse stastitique :

Les variables continues ont été comparées par des tests quantitatifs non paramétriques, avec comparaison de moyennes (Wilcoxon Rank Sum Test). Les paramètres qualitatifs ont été analysés grâce au test du CHI 2, avec correction de YATE. Les résultats sont exprimés en odd ratio et en intervalle de confiance (moyenne +/- écart type). Une signification statistique a été retenue pour des valeurs $p < 0,05$.

1.6-Buts de l'analyse de la série :

Nous avons voulu insister avant tout sur le phénomène oedémateux. La présence d'oedème est-elle corrélée de façon significative à d'autres facteurs de sorte que l'on puisse donner quelques facteurs prédictifs de la présence d'oedème et prévoir les retentissements d'une telle situation.

Concernant la chirurgie, nous nous sommes demandé s'il existait des facteurs pouvant prévoir la facilité ou la difficulté de la dissection, et les conséquences pratiques à en tirer.

2-RESULTATS.

Nous avons étudié trente dossiers de trente patients porteurs de méningiome. Cette population était constituée de 22 femmes (74%) et de 8 hommes (26%) âgés de 22 ans à 70 ans (âge moyen 51,47 ans).

Dans 19 cas sur 30 (63,3%), on a pu constater la présence d'un oedème intraparenchymateux contre 11 cas sur 30 (36,7%) pour lesquels il n'existait pas d'oedème.

Les caractéristiques générales de la population sont résumées dans les tableaux suivants.

Abréviations :

durée d'évolution (durée d'évol), hypertensio intracrânienne préopératoire (HTIC 1), signes comitiaux préopératoires (épilepsie 1), signes focaux préopératoire (signes focaux 1), type de vascularisation (vasc.), veines afférentes aux gros sinus (veines aff.), sacrifice vasculaire (sacrifice vasc.), culots globulaires (culots glob.), anatomopathologie (anopath.), hypertensio intracrânienne postopératoire (HTIC 2), signes comitiaux postopératoires (épilepsie 2), signes focaux postopératoire (signes focaux 2), durée d'hospitalisation (hospi), femme (f), homme (h), oui (o), non (n), hématome extra-dural (hed), hypodensité (hypod), hématome sous-dural (hsd), hématome intra-crânien (hic), vasularisation interne (int), vasularisation externe (ext), vasularisation mixte (mixte).

	1	2	3	4	5	6	7	8
âge	64	40	40	70	36	66	38	47
sexe	h	f	f	f	f	f	h	f
HTA	n	n	n	n	n	o	n	n
Durée d'évol	365	30	15	550	15	1	1	3
HTIC 1	n	n	n	n	o	n	n	o
épilepsie 1	n	n	o	n	n	o	o	n
signes focaux 1	n	o	n	n	o	n	o	o
localisation	faux-post	sph.D	f.pariet D	sph.G	temp D	pariet. D	front. G	occ. G
lobulation	n	n	n	n	o	n	n	n
oedème	n	n	o	n	o	o	o	o
interface	o	n	o	o	o	o	o	n
vasc.	ext	int	mixte	mixte	ext	mixte	mixte	mixte
veines aff.	intactes	intactes	intactes	intactes	étirées	intactes	intactes	étirées
sinus veineux	intacts	intacts	intacts	intacts	intacts	intacts	intacts	thromb.
sacr. vasculaire	n	art.sylv	n	n	n	n	n	v.pariet
dissection	facile	difficile	facile	facile	facile	facile	facile	difficile
culots glob	n	n	n	n	n	n	n	4
anapath.	fibrob.	ménig.	angiom.	fibrob.	transit.	fibrob.	fibrob.	fibrob.
HTIC 2	n	o	n	n	n	n	n	n
épilepsie 2	n	n	n	n	n	o	n	n
signes focaux 2	n	o	n	n	n	n	n	n
imagerie précoce	nle	hed,hypod	nle	nle	hic,hypod	hypod	hypod	hypod
imagerie 1an	nle		nle	nle		nle	nle	nle
corticoïdes	n	o	o	n	o	o	o	o
décès	n	o	n	n	o	n	n	n
soins intensifs	n	5	n	n	1	n	n	1
hospi	20	5	10	11	15	11	15	80

TABLEAU 1

	9	10	11	12	13	14	15	16
âge	25	59	55	67	35	54	36	32
sexe	f	f	h	h	f	f	f	h
HTA	n	n	o	o	n	n	n	n
Durée d'évol	730	1	10	60	21	90	1	3
HTIC 1	n	n	n	o	o	o	n	o
épilepsie 1	n	n	o	n	n	o	o	n
signes focaux 1	n	o	n	o	o	n	n	o
localisation	temp. D	temp.D	front. D	pariet.D	F.temp.D	Tpariet G	occ.G	sph.D
lobulation	n	o	n	o	n	n	n	n
oedème	n	o	n	o	o	n	n	o
interface	n	n	n	n	n	o	o	n
vasc.	ext	mixte	ext	mixte	int	ext	ext	int
veines aff.	intactes	intactes	intactes	intactes	étirées	intactes	intactes	étirées
sinus veineux	intacts	intacts	intacts	thromb.	intacts	intacts	intacts	intacts
sacr. vasculaire	n	n	n	n	artériole	n	n	artériole
dissection	facile	difficile	difficile	difficile	difficile	facile	facile	difficile
culots glob	n	n	n	4	1	n	n	1
anapath.	psam.	atypique	malin	atypique	méning.	fibroth.	transit.	méning.
HTIC 2	n	n	n	n	o	n	n	o
épilepsie 2	n	n	n	n	n	n	n	n
signes focaux 2	n	o	n	o	o	n	n	o
imagerie précoce	nle	hypod	nle	hypod	hic,hypod	nle	nle	hypod
imagerie 1an	nle	récidive	récidive	récidive		nle	nle	
corticoïdes	o	o	o	o	o	o	o	o
décès	n	o	n	n	o	n	n	o
soins intensifs	n	4	n	2	7	n	n	7
hospi	26	15	14	16	14	11	18	14

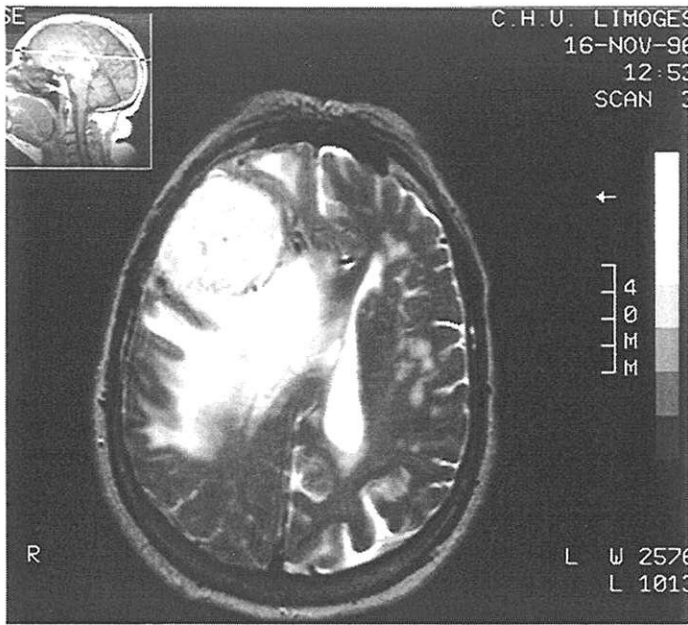
TABLEAU 2

	17	18	19	20	21	22	23	24
âge	61	64	63	47	46	57	57	64
sexe	f	f	h	h	f	f	f	f
HTA	n	n	n	n	n	o	o	o
Durée d'évol	45	1	10	180	365	1	60	1
HTIC 1	o	n	n	o	n	o	n	n
épilepsie 1	n	o	n	n	n	n	n	n
signes focaux 1	o	o	o	o	n	o	o	o
localisation	pariet.G	pariet.G	Tpariet.G	front.D	Ftemp.G	front.D	fosse post	temp.G
lobulation	n	o	o	o	n	n	n	o
oedème	n	o	o	o	n	o	n	o
interface	o	o	n	n	n	n	o	n
vasc.	ext	ext	mixte	int	ext	mixte	ext	mixte
veines aff.	étirées	intactes	intactes	étirées	intactes	intactes	intactes	intactes
sinus veineux	intactes	intacts	intacts	intacts	intacts	intacts	intacts	intacts
sacr. vasculaire	n	n	n	n	n	sinus long	n	n
dissection	facile	facile	facile	difficile	facile	difficile	facile	difficile
culots glob	n	n	n	3	n	4	n	3
anapath.	méning.	méning.	méning.	angiom.	méning.	méning.	fibrob.	transit.
HTIC 2	n	n	n	n	n	n	n	n
épilepsie 2	n	n	n	n	n	n	n	n
signes focaux 2	n	o	n	n	n	o	o	o
imagerie précoce	nle	hypod	nle	hsd	nle	hic	nle	hypod
imagerie 1an	nle	hypod	nle	hypod	nle	nl	nle	
corticoïdes	o	o	o	o	n	o	n	o
décès	n	n	n	n	n	n	n	o
soins intensifs	n	n	n	n	n	27	n	68
hospi	14	16	18	47	14	60	13	76

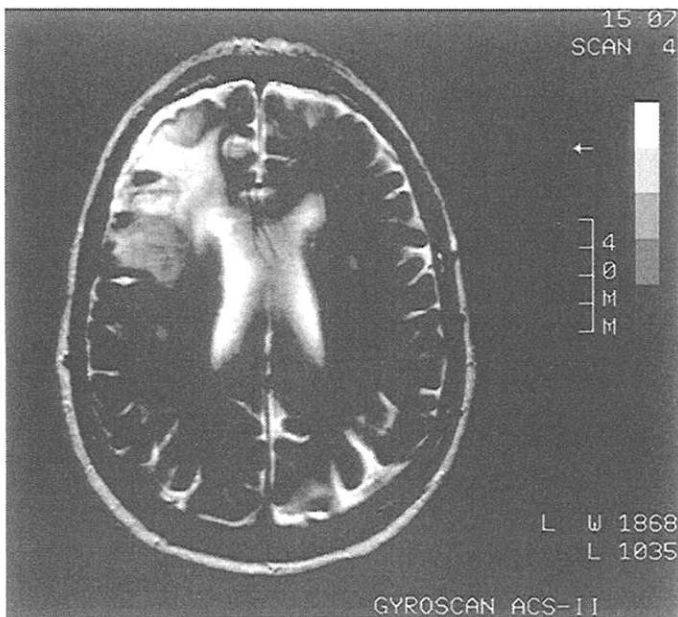
TABLEAU 3

	25	26	27	28	29	30
âge	64	53	60	22	59	61
sexe	f	f	f	f	h	f
HTA	o	n	n	n	o	n
Durée d'évol	1	1	30	10	1	2
HTIC 1	n	o	n	o	n	o
épilepsie 1	n	o	n	n	o	n
signes focaux 1	o	n	o	o	n	o
localisation	front.D	Fpariet.D	sph.G	front.G	paraS D	fosse post
lobulation	n	o	n	o	n	n
oedème	o	o	n	o	o	o
interface	n	o	n	n	o	o
vasc.	mixte	mixte	ext	int	mixte	int
veines aff.	étirées	intactes	intactes	intactes	intactes	intactes
sinus veineux	intacts	intacts	intacts	intacts	intacts	envahi
sacr. vasculaire	n	n	n	n	n	sinus lat
dissection	facile	facile	facile	difficile	facile	difficile
culots glob	n	n	n	4	n	n
anapath.	microkys	méning.	malin	angiom.	méning.	fibrob.
HTIC 2	n	n	n	n	n	n
épilepsie 2	n	n	n	n	o	n
signes focaux 2	o	n	n	o	n	n
imagerie précoce	hypod	hypod	nle	hic	hypod	nle
imagerie 1an	hypod	nle	récidive	hypod	hypod	nle
corticoïdes	o	o	n	o	o	o
décès	n	n	n	n	n	n
soins intensifs	n	n	n	8	n	2
hospi	18	14	18	24	13	12

TABLEAU 4



Méningiome avec volumineux hypersignal en T2 évocateur d'oedème



I.R.M. postopératoire : persistance d'un hypersignal en T2.

Fig. 15 : Méningiome ptérional droit, de type fibrothélial.

Tableau 5 : Facteurs prédictifs de l'oedème.

	Oedème + n=19	Oedème - n=11	Odd ratio	interv de conf. (95%)	p
durée d'évolution	11,53j	22,36j			0,0009
soins intensifs	17,50j	10,91j			0,0202
signe focal préop	15	7	3,02	1,13-8,04	0,052
lobulation	9	0	1,9	1,24-2,91	0,02
externe	2	9	0,2	0,005-0,71	0,0004
mixte	13	1	2,8	1,44-5,72	0,0058
perte sanguine	17,82	11,50			0,0146
lésion 1	15	1	4,31	1,77-10,52	0,00091

Tableau 6 : Facteurs prédictifs de la dissection chirurgicale.

	Dissection facile n=14	Dissection difficile n=16	Odd ratio	interv de conf. (95%)	p
soins intensifs	9,50	20,89			0,0001
présence d'interface	12	4	3,71	1,50-8,78	0,00074
vasc. externe	9	2	1,95	1,08-3,55	0,045
vasc. interne	0	5	0,64	0,43-0,94	0,033
Perte sanguine	11,50	20,07			0,0006

3-DISCUSSION.

3.1-Facteurs généraux :

Comme dans toutes les séries publiées, le sexe féminin est prédominant dans notre série dans 73,3% des cas (22/30).

La présence d'un oedème intraparenchymateux a été observée dans 19 cas sur 30 (63,3%). Sur 19 cas d'oedème, 2 étaient péricitumoraux, 10 étaient intermédiaires, 7 étaient hémisphériques.

L'âge moyen (51,47 ans) est en corrélation avec d'autres études (BRUNON, 1995).

Il n'existe pas de corrélation entre la présence d'oedème et l'âge. Ainsi chez le sujet âgé (au delà de 70 ans), la découverte d'un méningiome doit faire discuter un traitement chirurgical, d'autant que des études récentes (PROUST et al., 1997) ont montré que l'état clinique préopératoire n'était pas suffisant à lui seul pour réfuter une intervention chirurgicale. La difficulté lors de l'exérèse chirurgicale n'est pas non plus corrélée à l'âge.

Concernant la durée d'hospitalisation totale, il n'existe pas dans notre série de différence significative entre le groupe des méningiomes sans oedème et le groupe avec oedème. Toutefois, il faudrait tenir compte du nombre de décès précoces, qui dans le dernier groupe est plus important (5 contre 1 décès dans le groupe sans oedème).

Par contre, il n'existe pas de relation statistique entre présence d'oedème et mortalité.

La durée d'hospitalisation en soins intensifs (toujours en post-opératoire dans notre étude) est plus grande lorsque le méningiome s'accompagne d'oedème. Il sera alors nécessaire de prévoir même sur une courte période, un séjour en soins intensifs. Cette attitude pratique est renforcée par d'autres arguments supplémentaires : la présence d'oedème est corrélée à une perte sanguine

peropératoire plus importante ; le méningiome est en région fonctionnelle ; la dissection semble difficile (ce qui peut être prévu grâce à l'IRM et l'observation d'une "interface" entre le méningiome et le parenchyme cérébral).

3.2-Clinique :

L'oedème apparaît plus volontiers lorsque la durée d'évolution de la maladie est courte, ce qui peut correspondre à deux éventualités : soit à un développement rapide de l'oedème, comme le soulignait différents auteurs (STEVENS et al., 1983), soit à un mode rapide de la croissance tumorale, cet oedème cérébral pouvant alors être majoré (TRITTMACHER et al., 1988- SMITH et al., 1981). Ainsi, un méningiome rapidement "parlant", correspond probablement à un méningiome avec oedème. Les signes cliniques seraient plus volontiers des signes de localisation.

Il n'existe pas de relation entre la présence d'oedème et des signes de comitialité pré ou post-opératoire. Le traitement anticomitial peut ne pas être systématique. Il est en tous cas formel si la tumeur s'est révélée par des crises, et il peut être discuté en postopératoire en fonction de la localisation ou de l'aspect E.E.G. (BRUNON, 1995).

3.3-Paraclinique :

L'origine de la vascularisation du méningiome est importante à considérer. Si celle-ci se développe à partir du réseau externe, c'est à dire lepto-méningé, il est moins fréquent de constater un oedème cérébral.

Par contre, lorsque la vascularisation est mixte, c'est à dire prise en charge par le réseau lepto-méningé et le réseau pial, on observe fréquemment la présence d'oedème (CASASCO et al., 1986- INAMURA et al., 1992- SINDOU et al., 1993- ITO et al., 1994- DOS SANTOS et al., 1996).

L'étude que nous avons menée n'a montré aucune corrélation entre l'état préopératoire des veines afférentes aux gros sinus veineux, ou les sinus veineux eux-mêmes, et la présence d'oedème pérимéningiomateux. Ceci est en accord avec d'autres travaux (PHILIPPON, 1984- INAMURA et al, 1992- CASASCO et al., 1986).

On observe plus volontiers des anomalies sur le scanner postopératoire précoce. Bien sûr, il peut exister la persistance d'une hypodensité (13 cas) mais la présence d'un hématome intraparenchymateux dans 4 cas, d'un hématome sous-dural dans 1 cas, montre bien l'augmentation de la morbidité dans le groupe des méningiomes avec oedème.

3.4 Anatomopathologie :

Une lobulation importante du méningiome est corrélée à la présence d'oedème parenchymateux en regard. Il s'agit là probablement d'un phénomène mécanique puisque de tels méningiomes augmentent, par leurs lobulations, la surface de contact avec le parenchyme cérébral (STEVENS, 1983). Les différents mécanismes de production d'oedème, quelqu'ils soient (vasogénique, cytotoxique, ischémique), seraient alors plus importants.

Il n'existe pas de relation entre la localisation du méningiome, le type histologique et la présence d'oedème et ceci est bien décrit dans la littérature (MAIURI, 1994- ITO, 1994- STEVENS, 1983- MAEDER, 1984).

Nous avons constaté 4 cas de récurrence à un an (13,3%). Il existait deux méningiomes avec signes histologiques de malignité et deux méningiomes atypiques. L'exérèse de la tumeur a été macroscopiquement complète (grade I ou II de Simpson) dans tous les cas : il s'agit donc de véritable récurrence.

Il n'existe pas de corrélation entre le type histologique de ces méningiomes récidivants et la présence d'oedème.

Les méningiomes sont des tumeurs à récurrence souvent sous-estimée. En moyenne, la récurrence (qui dépend du type histologique et de la qualité d'exérèse) est de 25% sur 20 ans (PHILIPPON, 1996).

Par ailleurs, se pose le problème de la nouvelle classification O.M.S. dans la prise en charge des méningiomes atypiques. Dans notre série, les 2 méningiomes atypiques ont récidivé la première année. En effet, ces méningiomes ne doivent pas être considérés comme entièrement bénins puisque dans 26% des cas, ils pourraient devenir malins et doivent donc être considérés comme des méningiomes malins (PALMA et al., 1997). Se pose alors le problème du traitement après l'intervention chirurgicale qui doit être aussi "radicale" que possible (grade I de Simpson) (ALVAREZ et al., 1987) : faut-il réintervenir chirurgicalement quelque temps après, en fonction de la surveillance radioclinique, ou proposer d'emblée un traitement complémentaire par une radiothérapie (conventionnelle ou radiochirurgicale)?

3.5-Résorption de l'œdème :

Sur 19 dossiers de méningiomes accompagnés d'œdème, 3 (15,7%) avaient un contrôle scannographie post-opératoire précoce normalisé, contre 8 (42,1%) à un an. Ce dernier chiffre varie puisqu'il ne tient pas compte des 4 décès.

Cependant, ces résultats sont en accord avec la littérature. L'œdème a un mode de résorption particulier (Cf exemple) : dans un petit pourcentage, cet œdème disparaît rapidement après l'intervention chirurgicale, dans plus de la moitié des cas dans l'année de l'intervention, et dans 7 cas (36,84%) une hypodensité peut persister au delà, sans que cela puisse être rattaché à une morbidité particulière.

3.6-Temps chirurgical :

Le temps chirurgical est important puisqu'il peut fournir des informations pronostiques.

Il n'existe pas de relation entre la présence d'oedème et la présence d'une "interface".

Par contre lorsqu'on observe une "interface" bien visible, on peut prévoir une dissection chirurgicale plus facile, ce qui correspond d'ailleurs aux méningiomes vascularisés par les artères lepto-méningées.

Lorsqu'elle est peu ou pas visible, une dissection difficile est à prévoir, ce qui correspond aux méningiomes vascularisés par les artères d'origine piale. Une dissection difficile s'accompagne plus volontiers d'une hospitalisation en soins intensifs et correspond à un mauvais pronostic (ALAYWAN et al., 1993).

CONCLUSION

Au terme de ce travail, nous avons pu rappeler qu'un méningiome, malgré sa situation extracérébrale et son histologie habituellement bénigne pouvait être associé à un oedème intraparenchymateux. Sa présence a été prouvée tant par les données fondamentales que par les données histologiques et radiocliniques. Cet oedème a suscité bien des interrogations, que plus de vingt ans d'études n'ont pas totalement dissipées. Certes le mécanisme le plus connu, et le plus décrit dans la littérature est l'oedème vasogénique, mais il est certain qu'il s'y associe un mécanisme cytotoxique. Nous pensons, comme d'autres auteurs, que les phénomènes d'hypoxie/ischémie sont sous-estimés dans la physiopathologie de l'oedème cérébral accompagnant les méningiomes, mais que l'utilisation de plus en plus répandue de l'imagerie fonctionnelle apportera des renseignements plus précis.

Sur le plan anatomopathologique, seul le caractère multilobulé d'un méningiome peut être corrélé à la présence d'oedème.

L'implication des hormones stéroïdes semble très limitée (surtout pour les oestrogènes) et passerait en tous cas par les voies de régulation de l'angiogénèse. Les phénomènes de sécrétion et d'excrétion sont connus pour les méningiomes, ils pourraient participer à la production d'oedème.

L'oncogénèse semble intéressante à considérer puisque une tumeur à croissance rapide peut provoquer une induction ou une majoration d'oedème.

Il nous a semblé que les phénomènes vasculaires jouent un rôle important. Le recrutement des artères d'origine piale pour la vascularisation d'un méningiome est lié à la présence d'oedème. Mais à l'origine de tout ceci, l'angiogénèse tumorale constitue un élément clé de la croissance des méningiomes et de la physiopathologie de l'oedème qui les accompagne. Le V.E.G.F. semble l'effecteur angiogène le plus impliqué dans la croissance tumorale, la production d'oedème. Les perspectives thérapeutiques (facteurs anti-angiogènes) laissent entrevoir des espoirs encourageants.

Les méningiomes accompagnés d'un oedème cérébral représenteraient une entité particulière, dont l'intérêt physiopathologique et thérapeutique ne cesse de grandir. Cependant, la prise en charge médicale des méningiomes est encore loin d'être simple, et donc définitivement résolue.

La présence d'un oedème cérébral est un critère de morbidité dans la chirurgie des méningiomes. D'autres critères interviennent : la localisation en région

fonctionnelle, les difficultés chirurgicales. La dissection chirurgicale de tels méningiomes est plus difficile, entraînant plus volontiers une perte sanguine et des suites opératoires plus délicates. La difficulté d'exérèse peut être prévue par le type de vascularisation (vascularisation interne) et par la disparition de l'"interface" entre le méningiome et le parenchyme cérébral (à l'IRM). La collaboration étroite entre Neurochirurgiens et Neuroradiologues permet un accès à des images dites conventionnelles préopératoires de plus en plus fines. Il est certain que de telles images, associées à une imagerie fonctionnelle, permettra de prévoir avec précision les temps chirurgicaux, rejoignant alors le concept de la chirurgie la moins invasive possible.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABE T., McL. BLACK P., OJEMANN R.G., HEDLEY-WHITE E.T.-Cerebral edema in intracranial meningiomas : evidence for local and diffuse patterns and factors associated with its occurrence. *Surg. Neurol.*, 1993, 42, 471-475.
2. ADAMS E.F., SCHRELL U.M.H., FAHLBUSCH R.-Human meningiomas secrete interleukin 6 (IL-6) in cell culture. *Acta Neurochir. (Wien)*, 1996, 138 : 108.
3. ALAYWAN M, SINDOU M. Facteurs pronostiques dans la chirurgie des méningiomes intracrâniens. Rôle de la taille de la tumeur et de la vascularisation artérielle d'origine pie-mérienne. Etude de 150 cas. *Neurochirurgie*, 39 : 337-347, 1993.
4. ALTMAN J.-Microglia emerge from the fog. *TINS*, 1994, 17 (2).
5. ALVAREZ F., RODA J., ROMERO M.P., MORALES C., SARMIENTO M.A., BLAZQUEZ M.G.-Malignant and atypical meningiomas : a reappraisal of clinical, histological, and computed tomographic features. *Neurosurg.*, 1987, 20 (5), 688-694.
6. ANDERSEN C., ASTRUP J., GYLDENSTED C.-Quantification of peritumoral oedema and the effect of steroids using NMR-relaxation time imaging and blood-brain barrier analysis. *Acta Neurochir. Suppl.*, 1994a, 60, 413-415.
7. ANDERSEN C., ASTRUP J., GYLDENSTED C.-Quantitative MR analysis of glucocorticoid effects on peritumoral edema associated with intracranial meningiomas and metastases. *J. of Computer Ass. Tomogr.*, 1994b, 18 (4), 509-518.
8. ANGELOV D.N.-Ultrastructural investigation of the meningeal compartment of the blood-cerebrospinal fluid-barrier in rats and cats. A horseradish peroxidase study. *Mikrosk. Anat. Forsch.*, 1990, 104 : 1-16.
9. AOKI N., ORIGINATO T.C., AL-MEFTY O.-Vasospasm after resection of skull base tumors. *Acta Neurochir*, 1995, 132, 53-58.

10. ARIENTA C., CAROLI M., CROTTI F., VILLANI R.-Treatment of intracranial meningiomas in patients over 70 years old. *Acta Neurochir.*, 1990, 107 : 47-55.
11. ARMSTRONG F.S., HAYES G.J.-Segmental cerebral arterial construction associated with pheochromocytoma. Report of a case with arteriograms. *J. Neurosurg.*, 1961, 18 : 843-846.
12. ARTICO M., CERVONI L., CARLOIA S., PALATINSKY E., DELFINI R.-Development of intracranial meningiomas at the site of cranial fractures remarks on 15 cases. *Acta Neurochir.*, 1995, 136 : 132-134.
13. AUQUE J.-Le sacrifice veineux en neurochirurgie, évaluation et gestion du risque. *Neurochir.*, 1996, 42 Suppl.1, 1-136.
14. BAGNI B., PINNA L., TAMAROZZI R., CATTARUZZI E., MARZOLA M.C., BAGNI I., CERUTI S., VALENTINI A., ZANASI A., MAVILLA L., GUERRA P.U., MERLI A.G.-SPET imaging of intracranial tumours with ^{99m}Tc -sestamibi. *Nucl. Med. Com.*, 1995, 16, 258-264.
15. BAIRD A., DURKIN T.-Inhibition of endothelial cell proliferation by type beta-transforming growth factor : interactions with acidic and basic fibroblast growth factors. *Bioch. Bioph. Res. Comm.*, 1986, 138 : 476-482.
16. BARON J.C., BOUSSER M.G., REY A., GUILLARD A., COMAR D., CASTAIGNE P.-Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. *Stroke*, 1981, 12 : 454-459.
17. BARON J.C.-Etude de la circulation cérébrale par la tomographie par émission de positons (TEP). *Rev. Prat.*, 1987, 37 (11) : 625-628.
18. BARTOLINI A., GASPARETTO B., FURLAN M., AMORE R., SULLO L., TARTAGLIONE A.-Functional vascular volume and blood-brain barrier permeability images by angio-CT in the diagnosis of cerebral lesions. *Comut. Med. Imaging and Graph.*, 1993, 17 (1), 35-44.

19. BARTOLINI A., GASPARETTO B., FURLAN M., SULLO L., TRIVELLI G., ALBANO C., RONCALLO F.-Functional perfusion and blood-brain barrier permeability images in the diagnosis of cerebral tumors by angio CT. *Comput. Med. Imaging and Graph.*, 1994, 18 (3), 145-150.
20. BELLUR S.N., CHANDRA V., ANDERSON R.J.-Meningiomas and increased body mass index. *J. Steroid Biochem.*, 1983, 19 Suppl., 171.
21. BENZEL E.C., GELDER F.B.-Correlation between sex hormone binding and peritumoral edema in intracranial meningiomas. *Neurosurg.*, 1988, 23 (2), 169-174.
22. BERKMAN RA, MERRILL MJ, REINHOLD WC, MONACCI WT, SAXENA A, CLARK WC, ROBERTSON JT, ALI IU, OLDFIELD EH. Expression of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor gene in central nervous system neoplasms. *J. Clin. Invest.*, 1993, 91 : 153-159.
23. BES A., LARRUE V., GERAUD G.-Le rôle du spasme en pathologie circulatoire cérébrale. *Rev. Prat.*, 1987, 37 (11) : 595-600.
24. BETZ P., EISENMENGER W.-Traumatic origin of a meningioma? *Int. J. Legal Med.*, 1995, 107 : 326-328.
25. BHARARA S., GOLDMAN C.K., PALMER C., VITEK J., GILLESPIE G.Y.-Vascular endothelial growth factor expression correlates with cerebral edema in meningiomas. *Proc. Am. Ass. Canc. Res.*, 1996, 37, 57.
26. BIELSKI B., ARUDI R., SUTHERLAND M.-A study of the reactivity of HO₂/O₂ with insaturated fatty acids. *J Biol Chem* 1983, 258 : 4759-4761.
27. BLANKENSTEIN MA, BERNS PM, BLAUUW GB, MULDER E, THIJSSSEN JH. Search for estrogen receptors in human meningioma tissue

sections with a monoclonal antibody against the human estrogen receptor. *Cancer Res.*, 1986 (46), 4268S-4270S.

28. BOUTROS A., LAPORTE J.P.-Décès postopératoire d'une malade atteinte d'un volumineux méningiome. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 1992, 11 : 475.

29. BRADAC G.B., FERSZT R., BENDER A., SCHORNER W.-peritumoral edema in meningiomas: a radiological and histological study. *Neuroradiology*, 1986, 28 : 125-131.

30. BRANDIS A., MIRZAI S., TATAGIBA M., WALTER G.F., SAMII M., OSTERTAG H.-Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas: correlation with clinical and histological features. *Neurosurg.*, 1993, 33 : 212-217.

31. BROCK M., WIEGAND H., ZILLIG C., ZYWIETZ C., MOCK P., DIETZ H.-The effect of dexamethasone on intracranial pressure in patients with supratentorial tumors. In PAPPIUS H.M., FEINDEL W., eds. *Dynamics of brain edema*. Berlin, Springer-verlag, 1976, 330-336.

32. BROCK T.A., DVORACK H.F., SENGERD.R.-Tumor secreted Vascular Permeability Factor increases cytosolic Ca^{2+} and Von Willebrand factor release in human endothelial cells. *Am. J. Pathol.*, 1991, 138 : 213-221.

33. BRUNON J.-Les méningiomes. In : *Neurochirurgie, ELLIPSES*, Paris 1995.

34. BUDKA H.-Hyaline inclusions (pseudopsammomas bodies) in meningiomas : immunocytochemical demonstration of epithel-like secretion of secretory component and immunoglobulins A and M. *Acta Neuropathol.*, 1982, 56, 294-298.

35. BURGER P.C., SCHEITHAUER B.W.-Tumors of the central nervous system. In : *Atlas of tumor pathology, fascicle 10*. Washington, 1993.

36. BURGER P.C.-Revising the WHO blue book. Histological typing of the tumours of the central nervous system. *J. Neuro-oncol.*, 1995, 24 : 3-7.
37. BUS J., GIBSON J.-Lipid peroxidation and its role in toxicology. In Hodgson E, Bend J, Philp R eds, *Reviews in Biochemical Toxicology* North Holland, Amsterdam, 1979, 125-149.
38. BUSSOLINO F., DIRENZO M.F., ZICHE M., BOCCHIETTO E., OLIVERO M., NALDINI L., GAUDINO G., TAMAGONE L., COFFER A., COMOGLIO P.M.-Hepatocyte Growth Factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. *J. Cell. Biol.*, 1992, 119 : 629-641.
39. CAMERON E.W.-Transient ischaemic attacks due to meningioma. *Clin. Radiol.*, 1994, 49, 416-418.
40. CARROLL R.S., ZHANG J., DASHNER K., BLACK P.M.-Progesterone and glucocorticoid receptor activation in meningiomas. *Neurosurg.*, 1995a, 37 (1), 92-97.
41. CARROLL R.S., ZHANG J., DASHNER K., SAR M., WILSON E.M., BLACK P.M.-Androgen receptor expression in meningiomas. *J. Neurosurg.*, 1995b, 82, 453-460.
42. CASASCO A., MANI J., ALACHKAR F., JAHARA M., THERON J.-L'oedème pérítumoral dans les méningiomes intracraniens. Corrélation angiographique et tomодensitométrique. *Neurochirurgie*, 1986, 32 : 296-303.
43. CHALLA V.R., MARKESBERY W.R.-Meningiomas. In : *Principles of Neurosurgery*. RENGACHARY S.S., WILKINS R.H. eds, Hong Kong, 1994.
44. CHAN P.H., CHEN S.F., YU A.C.H.-Induction of intracellular superoxide radical formation by arachidonic acid and by polyunsaturated fatty acids in primary astrocytic cultures. *J. Neurochem.* 1988, 50 : 1185-1193.

45. CHAN P.H., FISHMAN R.A.-Transient formation of superoxide radicals in polyunsaturated fatty acid-induced brain swelling. *J. Neurochem.*, 1980, 35 : 1004-1007.
46. CHINOT O.-Régulations de l'angiogénèse. In : *Biologie des tumeurs cérébrales gliales. Tome I.* CHINOT O. et MARTIN P.M. Editions Scientifiques et Culturelles, Montpellier, 1996.
47. CHOI D.W.-Excitotoxic cell death. *J. Neurobiol.*, 1992, 23 (9) : 1261-1276.
48. CHOI D.W.-Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*, 1988, 1 : 623-634.
49. COBB M.A., HUSAIN M., ANDERSEN B.J., AL-MEFTY O.-Significance of proliferating cell nuclear antigen in predicting recurrence of intracranial meningioma. *J. Neurosurg.*, 1996, 84, 85-90.
50. COHADON F.-La protection cérébrale. Bases conceptuelles et applications. Arnette Blackwell, Paris, 1996.
51. COHADON F.-Physiopathologie des oedèmes cérébraux. *Rev. Neurol.*, 1987, 143 (1) : 3-20.
52. COHADON F.-Physiopathologie des tumeurs intracrâniennes. In : *Neurochirurgie.* DECQ P., KERAVEL Y., ELLIPSES, Paris, 1995, 94-100.
53. CONSTANTINI S., TAMIR J., GOMORI M., SHOHAMI E.-Tumor prostaglandin levels correlate with edema around supratentorial meningiomas. *Neurosurg.*, 1993, 33 (2), 204-211.
54. CUSHING H., EISENHARDT L.-The meningiomas. Charles C Thomas, Springfield, 1938.
55. DAUMAS-DUPOINT C., SCHEITHAUER B.W., KELLY P.J.-A histologic and cytologic method for the spatial definition of gliomas. *Mayo Clinic*, 1987, 62 : 435-449.

56. DEAN B.L., FLOM R.A., WALLACE R.C., KHAYATA M.H., OBUCHOWSKI N.A., HODAK J.A., ZABRAMSKI J.M., SPETZLER R.F.-Efficacy of endovascular treatment of meningiomas : evaluation with matched samples. *AJNR*, 1994, 15 : 1675-1680.
57. DI CHIRO G., HATAZAWA J., KATZ D.A., RIZZOLI H.V., DE MICHELE D.J.-Glucose utilization by intracranial meningiomas as an index of tumor aggressivity and probability of recurrence : a PET study. *Radiology*, 1987, 164 : 521-526.
58. DIEDRICH U., LUCIUS J., BARON E., BEHNKE J., PABST B., ZOLL B.- Distribution of epidermal growth factor receptor gene amplification in brain tumours and correlation to prognosis. *J. Neurol.*, 1995, 242, 683-688.
59. DOS SANTOS E., DOUSSET V., VIAUD B., BERGE J., CAILLE J.M.-Anomalie du parenchyme cérébral associé aux méningiomes : étude prospective angiographique et IRM. Société Française de Neuroradiologie, Paris, Décembre 1996.
60. DOS SANTOS E.-Oedème intraparenchymateux des méningiomes : étude prospective angiographique et IRM. Thèse de Médecine n°3044, Bordeaux, 1996.
61. DUFF T.A., FEILBACH J.A., YUSUF Q., SCOTT G.-Bilirubin and the induction of intracranial arterial spasm. *J. Neurosurg.*, 1988, 69 : 593-598.
62. DUFRESNE M.C., BEDARD F.-Aspect tomodensitométrique des méningiomes malins et des hémangiopéricytomes méningés. *J. Assoc. Can. Radiol.*, 1996, 47, 279-287.
63. FAHLBUSCH R., LYE R.H., CONCALVES-FERREIRA A., SCHRELL M.H.-Neurosurgery and biology of meningiomas. *Acta Neurochir.(Wien)*, 1996, 138, 99-116.

64. FAVRE J.J., CHAFFANJON P., PASSAGIA J.G., CHIROSSEL J.P.-Blood supply of the olfactory nerve. *Surg. Radiol. Anat.*, 1995, 17 : 133-138.
65. FEURER D.J., WELLER R.O.-Barrier functions of the leptomeninges : a study of normal meninges and meningiomas in tissue culture. *Neuropath. Appl. Neurobiol.*, 1991, 17 : 391-405.
66. FIRSCHING R.P., FISCHER A., PETERS R., THUN F., KLUG N.-Growth rate of incidental meningiomas. *J. Neurosurg.*, 1990, 73, 545-547.
67. FIRSCHING R.P.-Growth of meningiomas. *J. Neurosurg.*, 1996, 84, 150.
68. FOLKMAN J., KLAGSBRUN M.-Angiogenic factors. *Science*, 1987, 235 : 442-447.
69. FONTAINE B.-Génétique et biologie moléculaire des neurinomes et des méningiomes. *Rev. Neurol.*, 1993, 149 (1) : 4-13.
70. FREDERICKSON R.G.-The subdural space interpreted as a cellular layer of meninges. *Anat. Rec.*, 1991, 230 : 38-51.
71. FRIDOVITCH I.-Superoxide radical : an endogenous toxicant. *Ann. Reviews Pharm. Toxicol.*, 1983, 23 : 239-257.
72. GAA J., WARACH S., WEN P., THANGARAJ V., WIELOPOLSKI P., EDELMAN R.R.-Noninvasive perfusion imaging of human brain tumors with EPSTAR. *Eur. Radiol.*, 1996, 6 : 518-522.
73. GAZENDAM J., GO K.G., VAN ZANTEN A.K.-Composition of isolated edema fluid in cold-induced brain edema. *J. Neurosurg.*, 1979, 51 : 70-77.
74. GIJTENBEEK J.M.M., EMEIS J.J., VAN DER SANDE J.J., LULF R.E.-Different types of plasminogen activator activity in human brain tumor : relation with peritumoral oedema? *Clin. Neurol. and Neurosurg.*, 1994, 96, 305-309.

75. GO K.G., KAMMAN R.L., WILMINK J.T., MOOYAART E.L.-A study on peritumoral brain oedema around meningiomas by CT and MRI scanning. *Acta Neurochir.*, 1993, 125, 41-46.
76. GO K.G., KAMMAN R.L., WILMINK J.T., MOOYAART E.L.-A study on peritumoral brain oedema around meningiomas by MRI and contrast CT. *Acta Neurochir Suppl.*, 1994, 60 : 365-368.
77. GO K.G., WILMINK J.T., MOLENAAR W.M.-Peritumoral brain edema associated with meningiomas. *Neurosurg.*, 1988, 23 (2), 175-179.
78. GREENBERG R.W., LANE E.L., CINNAMON J., FARMER P., HYMAN R.A.-The cranial meninges : anatomic considerations. *Sem. Ultrasonic, CT, and MRI*, 1994, 15 (6) : 454-465.
79. GRIMAUX M, MAGDELENAT H, POISSON M, CHAMOULARD J.M., BARRITAU D., FONCIN J.F., PHILIPPON J.-Récepteurs d'EGF (Epidermal Growth Factor) et de stéroïdes dans les méningiomes humains. *Rev. Neurol.*, 1988, 144, 96-103.
80. GRUNBERG S.M., WEISS M.H., SPITZ I.M., AHMADI J., SADUN A., RUSSELL C.A., LUCCI L., STEVENSON L.L.-Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestosterone agent mifepristone. *J. Neurosurg.*, 1991, 74, 861-866.
81. HAINES D.E., HARKEY H.L., AL-MEFTY O.-The subdural space : a new look at an outdated concept. *Neurosurg.*, 1993, 32 (1) : 111-120.
82. HAINES D.E.-On the question of a subdural space. *Anat. Rec.*, 1991, 230 : 3-21.
83. HALLIWELL B., GUTTERIDGE J.-Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and diseases. *Biochem. J.*, 1984, 219 : 1-14.
84. HALLIWELL B.-Superoxide, iron, vascular endothelium and reperfusion injury. *Free Rad. Res. Commun.*, 1989, 5 : 315-318.

85. HARADA T., IRVING R.M., XUERE B J.H., PATH M.C.R., BARTON D.E., HARDY D.G., MOFFAT D.A., MAHER E.R.-Molecular genetic investigation of the neurofibromatosis type 2 tumor suppressor gene in sporadic meningioma. *J. Neurosurg.*, 1996, 84, 847-851.
86. HARLAND S.P., KUC R.E., PICKARD J.D., DAVENPORT A.P.-characterization of endothelin receptors in human brain cortex, gliomas and meningiomas. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1995, 26 (Suppl. 3), S408-S411.
87. HASE U., REULEN H.J., SCHUBERT R., et al.-The course of intracranial pressure and volume-pressure relationships following extirpation of meningiomas and astrocytomas. *Acta eurochir.*, 1978, 44 : 161-171.
88. HELIE O., SOULIE D., SARRAZIN J.L., DEROSIER C., CORDOLIANI Y.S., COSNARD G.-Imagerie par résonance magnétique et méningiomes de la fosse cérébrale postérieure. *J. Neuroradiol.*, 1995, 22, 252-270.
89. HINO A., IMAHORI Y., TENJIN H., MIZUKAWA N., UEDA S., HIRAKAWA K., NAKAHASHI H.-Metabolic and hemodynamic aspects of peritumoral low-density areas in human brain tumor. *Neurosurg.*, 1990, 26 (4), 615-621.
90. HIYAMA H., KUBO O. TAJIKA Y., TOHYAMA T., TAKAKURA K.-Meningiomas associated with peritumoral stasis : three types on cerebral angiogram. *Acta Neurochir.*, 1994, 129, 31-38.
91. HODGSON T.J., KINGSLEY D.P.E., MOSELEY I.F.-The role of imaging in the follow up of meningiomas. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 1995, 59, 545-547.
92. HORWITZ N.H., RIZZOLI H.V.-Postoperative complications of intracranial neurological surgery. WILLIAMS and WILKINS eds, Baltimore, 1982.

93. HOUCK KA, LEUNG DW, ROWLAND AM, WILNER J, FERRARA N.-Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *J. Biol. Chem.*, 267 : 26031-26037, 1992.
94. HUBERT D., BERTIN M.-Tumeurs du système nerveux radio-induites chez l'homme. *Bull. Cancer*, 1993, 80 : 971-983.
95. HUK W.J., GADEMANN G., FRIEDMANN G.-MRI of central nervous system diseases. Springer-Verlag, Berlin, 1990.
96. IDE M., JIMBO M., KUBO O., YAMAMOTO M., TAKEYAMA E., IMANAGA H.-Peritumoral brain edema and cortical damage by meningioma. *Acta Neurochir. Suppl.*, 1994, 60, 369-372.
97. INAMURA T., NISHIO S., TAKESHITA I., FUJIWARA S., FUKUI M.-Peritumoral brain edema in meningiomas. Influence of vascular supply on its development. *Neurosurg.*, 1992, 31 (2), 179-185.
98. INGBER D.E., FOLKMAN J.-Mechanochemical switching between growth and differentiation during fibroblast growth factor-stimulated angiogenesis. In vitro : role of extracellular matrix. *J. Cell. Biol.*, 1989, 109 : 317-330.
99. ITO U., OHNO K., NAKAMURA R., SUGANUMA F., INABA Y.-Brain edema during ischemia and after restoration of blood flow. Measurement of water, sodium, potassium content and plasma protein permeability. *Stroke*, 1979, 10 : 542-547.
100. ITO U., TOMATI H., TONE O., MASAOKA H., TOMINAGA B.-peritumoral edema in meningioma : a contrast enhanced CT study. *Acta Neurochir. Suppl.*, 1994, 60, 361-364.
101. JAASKELAINEN J., HALTIA M., LAASONEN E. et al.-The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology. An analysis of 43 patients. *Surg. Neurol.*, 1985, 24, 165-172.

102. JAN M, PICAPER G. Les récepteurs hormonaux d'oestrogènes et de progestérone dans les méningiomes. Résultats et réflexions à propos de vingt six cas. Neurochirurgie 30, 373-377, 1984.
103. JAN M, VELUT S.-Méningiomes intracrâniens. Sarcomes méningés. Mélanomes méningés primitifs. Editions techniques. E.M.C. (Paris-France), Neurologie, 17251 A¹⁰, 1991, 21p.
104. JARDEN J.O., DHAWAN V., MOELLER J.R., STROTHER S.C., ROTTENBERG D.A.-The time course of steroid action on blood-to-brain and blood-to-tumor transport of ⁸²Rb : a positron emission tomographic study. Ann. Neurol., 1989, 25, 239-245.
105. JENSEN R.A., LEE Y.S., GUIJRATI M., WURSTER R.D., REICHMAN O.H.-Inhibition of in vitro meningioma proliferation after growth factor stimulation by calcium channel antagonists : Part II-additional growth factors, growth factor receptor immunohistochemistry, and intracellular calcium measurements. Neurosurg., 37 (5) : 937-947.
106. JINKINS J.R., NURI SENER R.-The characteristics of cerebral meningiomas and surrounding tissues on dynamic CT. Neuroradiology, 1991, 33 : 499-506.
107. JINNOUCHI S., HOSHI H., OHNISHI T., FUTAMI S., NAGAMACHI S., WATANABE K., UEDA T., WAKISAKA S.-Thallium-201 SPECT for predicting histological types of meningiomas. J. Nucl. Med., 1993, 34, 2091-2094.
108. KANNO T., KASAMA A., SHODA M., YAMAGUCHI C., KATO Y.-A pitfall in the interhemispheric translamina terminalis approach for the removal of a craniopharyngioma. Significance of preserving draining veins. Part I. Clinical study. Surg. Neurol., 1989, 32, 111-115.
109. KASSELL N.F., SASAKI T., COLOHAN A.R.T., NAZAR G.-Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Stroke, 1985, 16 : 562-572.

110. KEPES J.-Electron microscopic studies of meningiomas. *Am. J. Pathol.*, 1961, 39 : 499-505.
111. KINUTA Y., KIKUSHI H., ISHIKAWA M., KIMURA M., ITOKAWA Y.-Lipid peroxidation in focal cerebral ischemia. *J. Neurosurg.*, 1989, 71 : 421-429.
112. KLAGSBRUN M., D'AMORE P.A.-*Ann. Rev. Physiol.*, 1991, 53 : 217-239.
113. KLATZO I.-Neuropathological aspects of brain edema. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1967, 26 : 1-14.
114. KLEIHUES P., BURGER P.C., SCHEITHAUER B.W.-Histological typing of tumours of the central nervous system. In : World Health Organisation, Springer-Verlag. Berlin, 1993.
115. KORNBLUM J.A., BAY J.W., GUPTA M.J.-Steroid receptors in human brain and spinal cord tumors. *Neurosurg.*, 1988, 23 (2), 185-188.
116. KRISCH B., LEONHARDT H., OKSCHE A.-Compartments and perivascular arrangement of the meninges covering the cerebral cortex of the rat. *Cell Tissue Res.*, 1984, 238 : 459-474.
117. KUDOH C., SUGIURA K., YOSHIMIZU N., DETTA A.-Rapidly growing histologically benign meningiomas : cell kinetic and deoxyribonucleic acid ploidy features : report of three cases. *Neurosurg.*, 1995, 37 (5) : 998-1001.
118. LAFOND-CAZAL
119. LAMPL Y., BARAK Y., ACHIRON A., SAROVA-PINCHAS I.-Intracranial meningiomas : correlation of peritumoral edema and psychiatric disturbances. *Psychiatry Res.*, 1995, 58 : 177-180.
120. LANKSH W.R.-The diagnosis of brain edema by computed tomography. In : HARTMAN A., BROCK M. eds. *Treatment of cerebral edema*. Springer-Verlag, Berlin, 1982, 43-80.

121. LEENDERS K.L., BEANEY R.P., BROOKS D.J., LAMMERTSMA A.A., HEATHER J.D., McKENZIE C.G.-Dexamethasone treatment of brain tumor patients : effects on regional blood flow, blood volume, and oxygen utilization. *Neurology*, 1985, 35 : 1610-1616.
122. LEHRER H.-Mechanism in indirect arterial displacements over cerebral convexities accompanying cerebral mass lesions. *Acta Radiologica. Diag.*, 1967, 6 (3) : 232-240.
123. LEIBOVICH S.J., POLVERINI P.J., MICHEL SHEPARD H., WISEMAN D.M., SHIVELY V., NUSEIR N.-Macrophage induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor- α . *Nature*, 1987, 329 : 630-632.
124. LEVESQUE H.-Angiogénèse. In : *Microcirculation Clinique*. VAYSSAIRAT M. et CARPENTIER P., Masson, Paris 1996 : 25-29.
125. LI V.W., FOLKERTH R.D., WATANABE H., YU C., RUPNICK M., BARNES P., SCOTT R.M., BLACK P.M., SALLAN S.E., FOLKMAN J.-Microvessel count and cerebrospinal fluid basic fibroblast growth factor in children with brain tumors. *Lancet*, 1994, 344 : 82-86.
126. LINDVALL-AXELSSON M., OWMAN C.-Action of sex steroid and corticosteroids on rabbit choroid plexus as shown by changes in transport capacity and rate of cerebrospinal fluid formation. *Neurol. Res.*, 1990, 12 : 181-186.
127. LISOVOSKI F., REVOL A., VIGHETTO A., TRILLET M., AIMARD G.-Les méningiomes à révélation pseudo-vasculaire. *La Presse Médicale*, 1992, 21 (10) : 469-471.
128. LOBATO R.D., ALDAY R., GOMEZ P.A., RIVAS J.J., DOMINGUEZ J., CABRERA A., MADERO S., AYERBE J.-Brain oedema in patients with intracranial meningioma. Correlation between clinical, radiological, and histological factors and the presence and intensity of oedema. *Acta Neurochir. Wien*, 1996, 138 (5) : 485-493.

129. LONG D.M.-Vascular ultrastructure in human meningiomas and schwannomas. *J. Neurosurg.*, 1973, 38 : 409-419.
130. MACDONALD H.L., BELL B.A., SMITH M.A., et al.-Correlation of human NMR T1 values measured in vivo and brain water content. *Br. J. Radiol.*, 1986, 59 : 355-357.
131. MAEDER P., DE TRIBOLET N;-Hypodensités accompagnant certains méningiomes en tomодensitométrie. *Neurochirurgie*, 1983, 30 : 225-233.
132. MAIURI F., MONTAGNANI S., GALLICCHIO B., CARANDENTE M., GIORDANO LANZA G., D'ANDREA F.-Oestrogen and progesterone sensitivity in cultured meningioma cells. *Neurol. Res.*, 1989, 11 : 9-13.
133. MAIURI F., MONTAGNANI S., IACONETTA G., GALLICCHIO B., BERNARDO A., SIGNORELLI F.-Correlation between sex hormone receptors and peritumoral edema in cranial meningiomas. *J. Neurosurg. Sciences*, 1994, 38, 29-33.
134. MARINIELLO G., SPAZIANTE R., CAPPABIANCA P., DONZELLI R., DEL BASSO DE CARO M.L., DE DIVITIIS E.-Multicentric growth of meningiomas : "spatial" or "temporal" phenomenon. *J. Neurosurg. Sciences*, 1995, 39 (4), 241-247.
135. MARINKOVIC S., GIBO H., MILISAVLJEVIC M.-The surgical anatomy of the relationships between the perforating and the leptomeningeal arteries. *Neurosurg.*, 39 (1) : 72-83.
136. MILLAUER B., SHAWVER L.K., PLATE K.L., RISAU W., ULLRICH A.-Glioblastoma growth inhibited in vivo by a dominant-negative Flk-1 mutant. *Nature (Lond.)*, 1994, 367 : 576-579.
137. MILLER J.D., GUDEMAN S.K.-Cerebral vasospasm after head injury. In Wilkins R.H. ed. *Cerebral arterial spasm. Proceedings of the*

Second International Workshop, Amsterdam. WILLIAMS and WILKINS, 1979, Baltimore, 416-422.

138. MIYAZONO K., USUKI K., HELDIN C.H.-Platelet-derived endothelial cell growth factor. *Prog. in Growth Factor Res.*, 1991, 3 : 207-217.

139. MONYER H., HARLEY D.M., CHOI D.W.-21-aminosteroides attenuate excitotoxic neuronal injury in cortical cell cultures. *Neuron*, 1990, 5 : 121-126.

140. MORRISSON R.S., YAMAGUCHI F., BRUNER J.M., TANG M., Mc KEEHAN W., BERGER M.S.-Fibroblast growth factor receptor gene expression and immunoreactivity are elevated in human glioblastoma multiforme. *Cancer Res.*, 54 (15) : 2794-2799, 1994.

141. MUELLER W.M., YETKIN F.Z., HAMMEKE T.A., MORRIS G.L., SWANSON S.J., REICHERT K., COX R., HAUGHTON V.M.-Functional magnetic resonance imaging mapping of the motor cortex in patients with cerebral tumors. *Neurosurg.*, 39 (3), 515-521.

142. MUHR C., GUDJONSSON O., ZHANG J.I., HARTMAN M., LUNBERG P.O., LILJA A., LANGSTROM B.-Interferon-alpha treatment of inoperable meningiomas, evaluation with PET. *Proc. Am. Ass. Cancer Res.*, 1996, 37 : 487.

143. NADEL L., BRAUN I.F., MUIZELAAR J.P., LAINE F.J.-Tumoral thrombosis of cerebral venous sinuses : preoperative diagnosis using magnetic resonance phase imaging. *Surg. Neurol.*, 1991, 35, 189-195.

144. NAGASHIMA T., TAMAKI N., TAKADA M., TADA Y.-Formation and resolution of brain edema associated with brain tumors. A comprehensive theoretical model and clinical analysis. *Acta Neurochir Suppl.*, 1994, 60, 165-167.

145. NAKASU S., HIRANO A., LLENA J.F., SHIMURA T., HANDA J.-Interface between the meningioma and the brain. *Surg. Neurol.*, 1989, 32, 206-212.

146. NAKASU S., HIRANO A., SHIMURA T., LLENA J.F.-Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg. Neurol.*, 27, 1987, 319-322.
147. NAKASU S., NAKAJIMA M., MATSUMARA K.I., NAKASU Y., HANDA J.-Meningioma : proliferating potential and clinicoradiological features. *Neurosurg.*, 1995, 37 (6), 1049-1055.
148. NAPOLITANO L., KYLE R., FISCHER E.R.-Ultrastructure of meningiomas and the derivation and nature of their cellular component. *Cancer*, 1964, 17, 233-241.
149. O'RAHILLY R., MULLER F.-The meninges in human developpement. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1986, 45 (5) : 588-608.
150. OH S.M., BETZ A.L.-Interaction between free radicals and excitatory amino acids in the formation of ischemic brain edema in rats. *Stroke* 1991, 22 : 915-921.
151. OHNISHI T., POSNER J.B., SHAPIRO W.R.-Vasogenic brain edema induced by arachidonic acid : role of extracellular arachidonic acid in blood-brain barrier dysfunction. *Neurosurg.*, 1992, 30 (4) : 545-551.
152. OHNO K., MATSUSHIMA Y., AOYAGI M., IKEDA J., SUZUKI R., ICHIMURA K., TAMAKI M., HIRAKAWA K.-Peritumoral cerebral edema in meningioma : the role of the tumor-brain-interface. *Clin. Neurol. and Neurosurg.*, 1992, 94, 291-295.
153. OLIVERO W.C., LISTER J.R., ELWOOD P.W.-The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas : a review of 60 patients. *J. Neurosurg.*, 1995, 83, 222-224.
154. OLNEY J.W., FULLER T., DEGUBAREFF T.-Acute dendrotoxic changes in the hippocampus of kainate-treated rats. *Brain Res.*, 1979, 176 : 91-100.
155. OLSON J.J., BECK D.W., SCHLECHTE J., LOH P.M.-Hormonal manipulation of meningiomas in vitro. *J. Neurosurg.*, 1986, 65, 99-107.

156. PALMA L., CELLI P., FRANCO C., CERVONI L., CANTORE G.-Long term prognosis for atypical and malignant meningiomas. A study of 71 surgical cases. *J. Neurosurg.*, 1997, 86 : 793-800.
157. PAPO I.-Intracranial meningiomas in the elderly in the CT scan era. *Acta neurochir.*, 1983, 67 : 195-204.
158. PAPPUS H.M.-Cerebral edema and the blood-brain barrier. In : Neuwelt E.A. : Implications of the blood-brain barrier and its manipulations. *Basic Sciences Aspects*, Plenum Press, New-York, 1989, 1, 293-306.
159. PAPPUS H;M., MCCANN W.P.-Effects of steroids on cerebral edema in cats. *Arch. Neurol.*, 1969, 20 : 207-216.
160. PELLET W.-La vascularisation des méningiomes. Thèse de Médecine, Marseille, 1968.
161. PELLIGRINI-GIAMPIETRO D.E., CHERICI G., ALESIANI M., CARLA V., MORONI F.-Excitatory amino acid release from rat hippocampal slices as a consequence of free-radical formation. *J. Neurochem.*, 1988, 51 : 1960-1963.
162. PELLIGRINI-GIAMPIETRO D.E., CHERICI G., ALESIANI M., CARLA V., MORONI F.-Excitatory aminoacid release and free radical formation may cooperate in the genesis of ischemia-induced neuronal damage. *J. Neurosci.*, 1990, 10 : 1035-1041.
163. PENN R.D., KURTZ D.-Cerebral edema, mass effects, and regional blood volume in man. *J. Neurosurg.*, 1977, 46 : 282-289.
164. PEPPER M.S., FERRARA N., ORCI L., MONTESANO R.-Potent synergism between Vascular Endothelial Growth Factor and basic Fibroblast Growth Factor in the induction of angiogenesis in vitro. *Bioch. Bioph. Res. Comm.*, 1992, 189 : 824-831.

165. PEPPER M.S., FERRARA N., ORCI L., MONTESANO R.-Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells. *Bioch. Bioph. Res. Comm.*, 1991, 181 : 902-906.
166. PESCHANSKI M.-Médecine/sciences, 1991
167. PHILIPPON J, FONCIN JF, GROB R, SROUR A, PPOISSON M, PERTUISET BF. Cerebral edema associated with meningiomas : possible role of a secretory phenomenon. *Neurosurgery*, 14, 295-301, 1984.
168. PHILIPPON J-Les méningiomes récidivants. *Neurochirurgie*, 1986, 32 Suppl.
169. PHILIPPON J-Main factors in peritumoral oedema recurrences : aetiology and treatment. *Acta Neurochir. (Wien)*, 1996, 138 : 113-114.
170. PHILIPPON J-Méningiomes. In : Tumeurs du système nerveux et de ses enveloppes. COHADON F. ed, Flammarion Médecine/sciences, Paris, 1989.
171. PICARD J.D., FELGERES A., HARTL C.-A la recherche du système lymphatique du névraxe. *J. Mal. Vasc.*, 1990, 15 : 5-13.
172. PLATE K.H., BREIER G., WEICH H.A., MENNEL H.D., RISAU W.-Vascular endothelial growth factor and glioma angiogenesis : coordinate induction of VEGF receptors, distribution of VEGF protein and possible *in vitro* regulatory mechanisms. *Int. J. Cancer*, 1994, 59 : 520-529.
173. PLATE K.H., BREIER G., WEICH H.A., RISAU W.-Vascular endothelial growth factor is a potential tumor angiogenesis factor in human gliomas *in vivo*. *Nature (Lond.)*, 359 : 845-848, 1992.
174. PLATE KH, BREIER G, MILLAUER B, ULLRICH A, RISAU W. Up-regulation of vascular endothelial growth factor and its cognate receptors in a rat glioma model of tumor angiogenesis. *Cancer Res.*, 1993, 53 : 5822-5827.

175. PLIUSHCHEVA N., SHAKHNOVICH A.-CSF dynamics in patients with meningiomas. *Acta Neurochir Suppl.*, 1994, 60 : 174-175.
176. POISSON M, MAGDELENAT H, MARTIN PM, et Coll. Récepteurs de la progestérone de la leptoméninge humaine normale de l'adulte. *Rev. Neurol.*, 140, 14-19, 1984.
177. POISSON M, MAGDELENAT H, PERTUISET B.F.-Les récepteurs de stéroïdes des méningiomes intracrâniens. *Neurochirurgie*, 1986, 32 Suppl., 63-69.
178. PROUST F., VERDURE L., TOUSSAINT P., BELLOW F., CALLONEC F., MENARD J.F., FREGER P.-Méningiome intracranien du sujet âgé. Mortalité, morbidité et qualité de vie post-opératoires d'une série de 39 patients de plus de 70 ans. *Neurochirurgie*, 1997, 43 (1) : 15-20.
179. PROVIAS J., CLAFFEY K., DELAGUILA L., LAU N., FELDKAMP M., GUHA A.-Meningiomas : role of VEGF/VPF in angiogenesis and peritumoral edema. *Neurosurg.*, 1997, 40 (5) : 1016-1026.
180. PROVIAS J., CLAFFEY K., GUHA A.-Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) in meningiomas and associated peritumoral edema. *Proc. Am. Ass. Canc. Res.*, 1996, 37, 147.
181. PROVIAS J., CLAFFEY K., GUHA A.-Expression of VEGF/VPF in meningiomas and associated peritumoral edema. *Proc. Am. Ass. Cancer Res.*, 1996, 37 : 147.
182. RAPOPORT S.I.-Blood-brain barrier in physiology and medicine. New York, Raven, 1976.
183. RAVUSSIN P., BOULARD G.-Neuroanesthésie et neuroréanimation clinique. Masson, Paris, 1994.

184. RENGACHARY S.S., DUKE D.A.-Increased intracranial pressure, cerebral edema, and brain herniation. In : Principles of Neurosurgery, RENGACHARY S.S., WILKINS R.H. eds, Hong Kong, 1994.
185. REULEN H.J., HADJIDIMOS A., SCHURMANN K.,-The effect of dexamethasone on water and electrolyte content and on rCBF in perifocal brain edema in man. In : REULEN H.J., SCHURMANN K., eds. Steroid and brain edema. Berlin, Springer-Verlag, 1972, 239-252.
186. RIETH K.G., FUJIWARA K., DI CHIRO G., KLATZO I., BROOKS R.A., JOHNSTON G.S., O'CONNOR C.M., MITCHELL L.G.-Serial measurements of CT attenuation and specific gravity in experimental cerebral edema. Radiology, 1980, 135, 343-348.
187. RIFKIN D.B., MOSCATELLI D.-Recent developments in the cell biology of basic fibroblast growth factor. J. Cell. Biol., 1989, 109 : 1-6.
188. ROBINSON J., CHALLA V.R., JONES D.S., KELLY D.L.-Pericytosis and edema generation : a unique clinicopathological variant of meningioma. Neurosurg., 1996, 39 (4), 700-707.
189. ROCHE J., WARNER D.-Arachnoid granulations in the transverse and sigmoid sinuses : CT, MR, MR angiographic appearance of a anatomic variation. AJNR, 1996, 17 : 677-683.
190. ROLAND J.-Les méninges. In : Anatomie clinique. Neuroanatomie. Bossy J., Springer-Verlag, Paris, 1990.
191. RUSSELL D.S., RUBINSTEIN L.J.-Pathology of tumours of the nervous system. Fifth Ed., Edward Arnold, London, 1990.
192. RUTKA J.T., GIBLIN J., DOUGHERTY D.V., MCCULLOCH J.R., DEARMOND S.J., ROSEMBLUM M.L.-An ultrastructural and immunocytochemical analysis of leptomenigeal and meningioma cultures. J. Neuropath. Exp. Neurol., 1986, 45 (3) : 285-303.
193. SALAMON G., MOREAU J.J., LEBAN M.-Cerebral contusions. Correlations between CT, angiography, and the vascular anatomy of the

brain and skull base. In : Traumatology of th skull base. SAMII M. and BRIHAYE J. ed, Springer-Verlag, 1983, 35-41.

194. SALEH M., STACKER S.A., WILKS A.F.-Inhibition of growth of C6 glioma cells in vivo by expression of antisense vascular endothelial growth factor sequence. *Cancer Res.*, 1996, 56 : 393-401.

195. SALPIETRO F.M., ALAFACI C., LUCERNA S., LACOPINO D.G., TODARO C., TOMASELLO F.-Peritumoral edema in meningiomas : microsurgical observations of different brain tumor interfaces related to computed tomography. *Neurosurg.*, 1994, 35 (4), 638-642.

196. SAMATO K., IKEZAKI K., ONO M., SHONO T., KOHNO K., KUWANO M.-Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and its possible relation with neovascularization in human brain tumors. *Cancer Res.*, 1995, 55 : 1189-1193.

197. SCHOENBERG B.S., CHRISTINE B.W., WHISNANT J.P.-Nervous system neoplasms and primary malignancies of other sites. The unique association between meningiomas and breast cancer. *Neurology*, 1975, 25, 705-712.

198. SCHRELL U.M., GAUER S., KIESEWETTER F., BICKEL A., HREN J., ADAMS E.F., FAHLBUSCH R.-Inhibition of proliferation of human cerebral meningioma cells by suramin : effects on cell growth, cell cycle phases, extracellular growth factors, and PDGF-BB autocrine growth loop. *J. Neurosurg.*, 1995, 82, 600-607.

199. SEN C., SEKHAR L.N.-Direct vein graft reconstruction of the cavernous, petrous, and upper cervical internal carotid artery : lessons learned from 30 cases. *Neurosurg.*, 1992, 30 (5), 732-743.

200. SENGER D.R., GALLI S.J., DVORAK A.M., PERRUZI C.A., HARVEY V.S., DVORAK H.F.-Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, 1983, 219 : 983-986.

201. SHAPIRO R., VALLEE B.L.-Identification of functional arginines in human angiogenin by site-directed mutagenesis. *Biochemistry*, 1992, 31 : 12477-12485.
202. SHELDON J.J.-Blood vessels of the scalp and brain. *Clin. Symp.*, 1990, 42 (3) : 3-35.
203. SHINONAGA M., CHANG C.C., KUWABARA T.-Relation between macrophage infiltrates and peritumoral edema. *Adv. Neurol.*, 1990, 52, 475-481.
204. SHINONAGA M., CHANG C.C., SUZUKI N., SATO M., KUWABARA T.-Immunohistological evaluation of macrophage infiltrates in brain tumors. Correlation with peritumoral edema. *J. Neurosurg.*, 1988, 68, 259-265.
205. SHIROTANI T., SHIMA K., CHIGASAKI H.-Resolution of peritumoral brain edema following excision of meningioma. *Acta Neurochir. Suppl.*, 1994, 60, 416-418.
206. SHWEIKI D., ITIN A., SOFFER D., KESHET E.-Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, 359 : 843-845.
207. SIESJO B.K., AGARDH C.D., BENGTSSON F.-Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, 1989, 1 : 165-211.
208. SIMOCA I., OLARESCU A.A., JIPESCU I., LISIEVICI M.-Postoperative outcome of intracranial meningiomas. Long term prognosis. *Rom. J. Neurol. Psych.*, 1994, 32 (4) : 237-251.
209. SINDOU M, ALAYWAN M. Role of pia mater vascularization of the tumour in surgical outcome of intracranial meningiomas. *Acta Neurochir.*, 130 : 90-93, 1994.
210. SMITH D.A., CAHILL D.W.-The biology of meningiomas. *Neurosurg. Clin. North Am.*, 1994, 5 (2) : 201-215.

211. SMITH H.P., CHALLA V.R., MOODY D.M., KEELA D.L.-Biological features of meningiomas that determine the production of cerebral edema. *Neurosurg.*, 1981, 4 : 428-433.
212. SPIVEY K.M., WAIT C.M.-Peri-operative presentation of an intracerebral tumour. *Anesthesia*, 1994, 49 (3), 268-269.
213. STEVENS J.M., RUIZ J.S., KENDALL B.E.-Observation on peritumoral oedema in meningioma. Part I : distribution, spread and resolution of vasogenic oedema seen on computed tomography. *Neuroradiology*, 1983, 25, 71-80.
214. STEVENS J.M., RUIZ J.S., KENDALL B.E.-Observation on peritumoral oedema in meningioma. Part II : mechanisms of oedema production. *Neuroradiology*, 1983, 25, 125-131.
215. SUMIDA M., UOZUMI T., KIYA K., ARITA K., KURISU K., ONDA J., SATOH H., IKAWA F., YUKAWA O., MIGITA K., HADA H., KATADA K.-Surfactant scanning (SAS) in intracranial tumors : comparison with surgical findings. *Neuroradiology*, 1995, 37, 94-98.
216. SZE G.-Diseases of the intracranial meninges : MR imaging features. *AJR*, 1993, 160, 727-733.
217. TAKANO S, GATELY S, NEVILLE ME, HERBLIN WF, GROSS JL, ENGELHARD H, PERRICONE M, EIDSVOOG K, BREM S. Suramin, an anticancer and angiostatic agent, inhibits endothelial cell binding of basic fibroblast growth factor, migration, proliferation, and induction of urokinase-type plasminogen activator. *Cancer Res.*, 54 : 2654-2660, 1994.
218. TAKANO S., GATELY S., ENGELHARD H., TSANACLIS A.M.C., BREM S.-Suramin inhibits glioma cell proliferation *in vitro* and in the brain. *J. Neuro-oncol.*, 1994, 21 : 189-201.
219. TAKANO S., YOSHII Y., KONDO S., SUZUKI H., MARUNO T., SHIRAI S., NOSE T.-Concentration of vascular endothelial growth factor

in the serum and tumor tissue of brain tumor patients. *Cancer Res.*, 1996, 56, 2185-2190.

220. TAKANO S., YOSHII Y., NOSE T.-Ultrastructure of glioma vessels : morphometric study for vascular permeability. *Brain Nerve*, 43 : 49-59, 1991.

221. TATAGIBA M., MIRZAI S., SAMII M.-Peritumoral blood flow in intracranial meningiomas. *Neurosurg.*, 1991, 28 (3), 400-404.

222. TAYLOR C.M., WEISS J.B., LYE R.H.-Raised levels of latent collagenase activating angiogenesis factor (ESAF) are present in actively growing human intracranial tumours. *Br. J. Cancer*, 1991, 64 : 164-168.

223. TERADA T., KINOSHITA Y., YOKOTE H., TSUURA M., ITAKURA T., KOMAI N., NAKAMURA Y., TANAKA S., KURIYAMA T.-Preoperative embolisation of meningiomas fed by ophtalmic branch arteries. *Surg. Neurol.*, 1996, 45 : 161-166.

224. TODO T., ADAMS E.F., FAHLBUSCH R., DINGERMANN T., WERNER H.-Autocrine growth stimulation of meningioma cells by platelet-derived growth factor. *J Neurosurg.*, 1996, 84, 852-859.

225. TRITTMACHER S., TRAUPE H., SCHMID A.-Pre- and postoperative changes in brain tissue surrounding a meningioma. *Neurosurg.*, 1988, 22 (5), 882-885.

226. TURGT M., OZCAN O.E., BENLI K., OZGEN T., GURCAY O., BERTAN V., ERBENGI A., SAGLAM S.-Factors affecting morbidity and mortality following surgical intervention in patients with intracranial meningioma. *Aust. N.Z. J. Surg.*, 1996, 66, 144-150.

227. UEMURA Y., MILLER J.M., MATSON W.R., BEAL M.F.-Neurochemical analysis of focal ischemia in rats. *Stroke*, 1991, 22 : 1548-1553.

228. VAQUERO J., MARTINEZ R.-Hormonal receptors in meningiomas. *J. Neurosurg.*, 1985, 62, 162.

229. VASSILOUTHIS J., AMBROSE J.-Computerized tomography scanning appearances of intracranial meningiomas : an attempt to predict the histological features. *J. Neurosurg.*, 1979, 50 : 320-327.
230. VIGNAUD J., COSNARD G.-Imagerie par résonance magnétique cranio-encéphalique. Paris, Vigot eds, 1991.
231. VINAS F.C., FANDINO R., DUJOVNY M., CHAVEZ V.-Microsurgical anatomy of the supratentorial arachnoidal trabecular membranes and cisterns. *Neurol. Res.*, 1994, 16 : 417-424.
232. VON HANWEHR R.I., HOFMAN F.M., TAYLOR C.R., et al.-Mononuclear lymphoid population infiltrating the microenvironment of primary CNS tumors. *J. Neurosurg.*, 1984, 60, 1138-1147.
233. VRIES de C., ESCOBEDO J.A., UENO H., HOUCK K., FERRARA N., WILLIAMS L.T.-The Fms-like Tyrosine Kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science*, 1992, 255 : 989-991.
234. VRIES de J., WAKHLOO A.K.-Cerebral oedema associated with WHO-I, WHO-II, and WHO-III-meningiomas : correlation of clinical, computed tomographic, operative and histological findings. *Acta Neurochir.*, 1993, 125, 34-40.
235. WAELTI E.R., MARKWALDER R.V.-Cytokine production (IL-6, IL-8, and GM-CSF) by human meningioma cell cultures. *Acta Neurochir. (Wien)*, 1996, 138 : 107-108.
236. WAHL M., UNTERBERG A., BAETHMANN A., SCHILLING L.-Mediators of blood-brain barrier dysfunction and formation of vasogenic brain edema. *J. Cerebral Blood Flow an Metab.*, 1988, 8 : 621-634.
237. WATABE T., AZUMA T.-T1 and T2 measurements of meningiomas and neuromas before and after Gd-DTPA. *AJNR*, 1989, 10, 463-470.

238. WEED L.H.-The absorption of cerebrospinal fluid into the venous system. *Am. J. Anat.*, 1923, 31 : 191-221.
239. WELLER R.O.-The immunopathology of brain tumor. In BLEEHEEN N.M. eds : *Tumors of the brain*. Berlin, Springer-Verlag, 1986, 19-33.
240. WIJDICKS E.F.M., VERMEULEN H., TEN HAAF J.A., HIJDRA A., BAKKER W.H., VAN GIJN J.-Volume depletion and natriuresis in patients with ruptured intracranial aneurysms. *Ann. Neurol.*, 1985, 18 : 211-218.
241. WILKINS R.H.-Hypothalamic dysfunction and intracranial arterial spasm. *Surg. Neurol.*, 1975, 4 : 472-480.
242. WILSON J.F., FEILD J.R.-The production of intracranial vascular spasm by hypothalamic extract. *J. Neurosurg.*, 1974, 40 : 473-479.
243. YAMADA K., BREMER A.M., WEST C.R.-Effects of dexamethasone on tumor-induced brain edema and its distribution in the brain of monkeys. *J. Neurosurg.*, 1979, 50, 361-367.
244. YAZAKI T., TAKAMIYA Y., COSTELLO P.C., MINETA T., MENON A.G., RABKIN S.D., MARTUZA R.L.-Inhibition of angiogenesis and growth of human non-malignant and malignant meningiomas by TNP-470. *J. Neuro-Oncol.*, 1995, 23, 23-29.
245. YEO KT, WANG HH, NAGY JA, SIOUSSAT TM, LEDBETTER SR, HOOGEWERF AJ, ZHOU Y, MASSE EM, SENGER DR, DVORAK HF, YEO TK. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in guinea pig and human tumor and inflammatory effusions. *Cancer Res.*, 1993 53 : 2912-2918.
246. YOUNG W., CONSTANTINI S.-Ionic and water shifts in injured nervous tissue. *The Neurobiology of CNS Trauma*, NY : Oxford University Press 1994 : 123-130.

247. YU ZY, WRANGE O, BOETIUS J, HATAM A, GRANHOLM L, GUSTFSSON JA. A study of glucocorticoid receptors in intracranial tumors. *J. Neurosurg.*, 1981, 55, 757-760.
248. ZAGZAG D., MILLER D.C., SATO Y., RIFKIN D.B., BURNSTEIN D.E.-Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor in astrocytomas. *Cancer Res.*, 1990, 50 : 7393-7398.
249. ZAGZAG D.-Angiogenic growth factors in neural embryogenesis and neoplasia. *Am. J. Pathol.*, 1995, 146 : 293-309.
250. ZHANG Z.J., WANG J.L., MUHR C., SMITS A.-Synergistic inhibitory effects of interferon-alpha and 5-fluorouracil on meningioma cells in vitro. *Proc. Am. Ass. Cancer Res.*, 1996, 37 : 491.

TABLE DES MATIERES

**OEDEME INTRAPARENCHYMATEUX ASSOCIES AUX
MENINGIOMES INTRACRANIENS: PHYSIOPATHOLOGIE,
FACTEURS ETIOLOGIQUES, IMPLICATIONS RADIO-
CLINIQUES.**

PLAN

INTRODUCTION	13
---------------------	-----------

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OEDEME CEREBRAL ASSOCIES AUX MENINGIOMES	16
---	-----------

<u>1-DEFINITION</u>	17
----------------------------	-----------

<u>2-DIFFERENTS MECANISMES</u>	17
---------------------------------------	-----------

2.1-L'œdème vasogénique	17
-------------------------	----

2.2-L'œdème cytotoxique	19
-------------------------	----

2.3-L'œdème ischémique	19
------------------------	----

<u>3-MECANISMES D'HYPOXIE/ISCHEMIE CEREBRALE</u>	22
---	-----------

3.1-les amino-acides excitateurs	22
----------------------------------	----

3.2-La lipopéroxydation	23
-------------------------	----

3.2.1-spontanée	24
-----------------	----

3.2.2-enzymatique	25
-------------------	----

3.3-implication dans les méningiomes	27
--------------------------------------	----

FACTEURS ETIOLOGIQUES DE L'OEDEME CEREBRAL ASSOCIES AUX MENINGIOMES INTRACRANIENS	29
--	-----------

<u>1-FACTEURS LIES A LA NATURE DES MENINGIOMES</u>	30
1.1-Anatomopathologie des méningiomes	30
1.1.1-Données générales	30
1.1.2-Aspects macroscopiques	30
1.1.3-Aspects microscopiques	32
1.1.4-Classification	34
1.1.5-Relations avec la présence d'un oedème	39
1.1.6-Conclusion	40
1.2-Implication des hormones stéroïdes	41
1.2.1-Les récepteurs aux oestrogènes	41
1.2.2-Les récepteurs à la progestérone	41
1.2.3-Relations avec la présence d'un oedème	42
1.2.4-Les récepteurs aux glucocorticoïdes	42
1.2.5-Efficacité des glucocorticoïdes sur l'oedème	43
1.2.5.1-Mécanismes	43
1.2.5.2-Résultats	44
1.2.6-Conclusion	45
1.3-Phénomènes sécrétoires/excrétoires	46
1.4-Rôle de la croissance du méningiome	47
1.4.1-Notion d'oncogénèse	47
1.4.2-Rôle de la croissance rapide	47
1.4.3-Conclusion	50
<u>2-FACTEURS LIES A LA VASCULARISATION DU MENINGIOME</u>	51
2.1-Rôle du type de vascularisation du méningiome	51
2.2-Facteurs biologiques et vascularisation	54
2.2.1-L'angiogénèse	54
2.2.1.1-Les étapes de l'angiogénèse	54
2.2.1.2-Contrôle et régulation de l'angiogénèse	56

2.2.1.3-Le VEGF	59
2.2.1.4-Les autres effecteurs positifs	61
2.2.1.5-Perspectives thérapeutiques	65
2.2.2-Infiltrat macrophagique	65
2.3-conclusion	66
<u>3-FACTEURS LIES A LA JONCTION</u>	
<u>MENINGIOME/PARENCHYME CEREBRAL</u>	68
3.1-Les enveloppes méningées	68
3.1.1-Embryologie	68
3.1.2-Anatomie des méninges	68
3.1.2.1-La dure-mère	69
3.1.2.2-L'espace sous-dural	70
3.1.2.3-L'arachnoïde	70
3.1.2.4-Les espaces sous-arachnoïdiens	72
3.1.2.5-La pie-mère et l'espace sous-pial	72
3.1.3-Aspects fonctionnels des cellules arachnoïdiennes	74
3.1.4-Conclusion	77
3.2-Les interfaces méningiome/parenchyme cérébral	78
3.2.1-Différents types d'interfaces	78
3.2.2-La barrière hémato-encéphalique	81
3.2.2.1-Définition	81
3.2.2.2-Propriétés	81
3.2.2.3-Conséquences de l'altération	81
3.2.2.4-Etiologies de l'altération	84
3.3-Conclusion	84
<u>4-FACTEURS LIES A L'ATTEINTE DU</u>	
<u>TISSU CEREBRAL</u>	87
4.1-Atteinte du parenchyme cérébral	87

4.2-Compression du système ventriculaire	88
4.3-Compression du système vasculaire	88
4.3.1-Troubles de la microcirculation	88
4.3.2-Conséquences anatomiques	89
4.3.2.1-Les déplacements vasculaires	89
4.3.2.2-La compression des vaisseaux par le méningiome	89
4.3.2.3-La thrombose d'origine tumorale	90
4.3.3-Conséquences hémodynamiques	91
4.4-Conclusion	91
<u>5-FACTEURS IATROGENES</u>	92
5.1-Modes de résolution des images radiologiques	92
5.2-Sacrifices vasculaires	93
5.2.1-Sacrifices veineux	93
5.2.2-Autres	94
5.3-Facteurs hémodynamiques	97
5.3.1-Spasmes	97
5.3.2-La recirculation comme traumatisme	98
5.3.3-Facteurs généraux peropératoires	98
5.4-Conclusion	100

DISCUSSION **101**

ANALYSE CLINIQUE **106**

<u>1-PATIENTS ET METHODES</u>	107
1.1-Population	107
1.2-Scanner cérébral et IRM	108
1.3-Angiographie cérébrale	109
1.4-Temps chirurgical	109
1.5-Analyse statistique	109
1.6-Buts de l'analyse de la série	109
<u>2-RESULTATS</u>	110
<u>3-DISCUSSION</u>	118
3.1-Facteurs généraux	118
3.2-Clinique	119
3.3-Paraclinique	119
3.4-Anatomopathologie	120
3.5-Résorption de l'oedème	121
3.6-Temps chirurgical	121

CONCLUSION

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>126</u>
-----------------------------	-------------------

<u>TABLE DES MATIERES</u>	<u>155</u>
----------------------------------	-------------------

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Fig. 1: Oedème vasogénique. D'après F. COHADON, 1996.....	18
Fig. 2: Schéma représentant la différence entre oedème vasogénique et oedème cytotoxique. D'après RENGACHARY, 1994.....	21
Fig. 4: Photo montrant des "Whorls". D'après CHALLA et MARKESBERY, 1985.....	33
Fig.3: Exemple de corrélation entre artériographie et présence d'oedème.....	53
Fig. 6: Etapes de l'angiogénèse. D'après CHINOT, 1996.....	57
Fig. 7: Mécanismes simplifiés de l'angiogénèse.....	58
Fig. 8: Les méninges du cerveau.....	73
Fig. 9: Représentation schématique des méninges. Schéma d'après HAINES, 1993.....	76
Fig. 10: Différents types d'interfaces entre méningiome et parenchyme cérébral. D'après NAKASU, 1989.....	80
Fig. 11: Différences entre capillaire périphérique et cérébral. D'après RENGACHARY, 1994.....	83
Fig. 12: Exemple IRM d'interfaces.....	86
Fig. 13: Exemples d'oedème iatrogène.....	96
Fig. 14: Schéma récapitulant les relations entre V.E.G.F., oedème et hypoxie/ischémie.....	104
Fig. 3a et 3b: Deux exemples d'oedème périméningiomateux	

décrits par Cushing.....	105
Tableau 1 : Caractéristiques de la population.....	111
Tableau 2 : Caractéristiques de la population.....	112
Tableau 3 : Caractéristiques de la population.....	113
Tableau 4 : Caractéristiques de la population.....	114
Fig. 15: Exemple de la persistance d'anomalies du parenchyme après exérèse d'un méningiome.....	115
Tableau 5 : Facteurs prédictifs de l'oedème.....	116
Tableau 6 : Facteurs prédictifs de la bonne dissection chirurgicale....	117
Photo : Salle d'opération. Extrait de <i>Meningiomas</i> d'après Cushing et Eisenhardt.....	165

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



BON A IMPRIMER N° 56

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ