

ANOCEF

REFERENTIEL
MENINGITE CARCINOMATEUSE
DE L'ADULTE
(Tumeurs solides sauf tumeurs gliales)

AVERTISSEMENT

Ce référentiel comporte des propositions thérapeutiques qui peuvent servir de fondements aux avis. Il doit être apprécié sous la responsabilité de médecins dans le respect des principes déontologiques d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine conformément à l'article 64 du code de déontologie médicale, et en fonction de l'état pathologique du patient.

Il a été élaboré par des professionnels de santé sur base de leur expertise, de l'état des connaissances scientifiques au moment de leur élaboration. Ainsi, il ne peut être exclu qu'au moment de leur consultation pour la pratique médicale quotidienne, les données mises à disposition soient incomplètes, inexactes ou obsolètes. Il revient aux professionnels de santé de déterminer et de décider, sous leur responsabilité, de faire ou non application des référentiels.

Article 64 (article r.4127-64 du code de la santé publique)

« Lorsque plusieurs médecins collaborent à l'examen ou au traitement d'un malade, ils doivent se tenir mutuellement informés ; chacun des praticiens assume ses responsabilités personnelles et veille à l'information du malade.

Chacun des médecins peut librement refuser de prêter son concours, ou le retirer, à condition de ne pas nuire au malade et d'en avertir ses confrères. »

SOMMAIRE

1- GROUPE DE TRAVAIL ANOCEF

2- CRITERES DIAGNOSTIQUES DES MENINGITES CARCINOMATEUSES

3- EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES

3-1 Examen clinique

3-2 Imagerie

3-2-1 IRM cérébro-spinale

3-2-2 scanner cérébral

3-2-3 Etude isotopique du flux du LCR

3-3 Etude du LCR

3-3-1 Conditions de réalisation du prélèvement

3-3-2 Analyse anatomopathologique

3-3-3 Numération cytologique et analyse biochimique

4- TRAITEMENTS

4-1 Traitements de la méningite carcinomateuse

4-1-1 Chimiothérapie intrathécale

4-1-1-1 Voies d'administration

4-1-1-2 Technique de pose du cathéter

4-1-1-3 Technique d'injection intrathécale

4-1-1-4 Anticancéreux utilisés par voie intrathécale

4-1-2 Chimiothérapie intraveineuse à haute dose

4-2 Traitement de la maladie systémique

4-3 Radiothérapie

4-4 Traitements symptomatiques et soins de support oncologiques

5- SURVEILLANCE

6- EVALUATION DE LA REPONSE

7- DIAGNOSTIC DE RECIDIVE

8- TRAITEMENTS EN CAS DE RECIDIVE

8-1 Options thérapeutiques

8-2 Protocole d'étude clinique

8-3 Soins palliatifs

9- ARBRES DECISIONNELS

9-1 Diagnostic

9-2 Prise en charge thérapeutique

10- REFERENCES

11- MEMBRES DES COLLEGES

11-1 Collège Anatomopathologie

11-2 Collège Biologie

11-3 Collège Imagerie

11-4 Collège IDE

11-5 Collège Neuro-oncologie

11-6 Collège Oncologie Médicale

11-7 Collège Pharmacie

11-8 Collège Radiothérapie

1- GROUPE DE TRAVAIL ANOCEF

Liste des membres du groupe, par ordre alphabétique

Dr Alexandra Benouaich (neurologue, Centre Claudius Regaud, Toulouse)

Dr Sophie Cartalat (neurologue, CHRU, Lyon)

Dr Isabelle Catry-Thomas (oncologue, Hôpital Saint André, Bordeaux)

Dr François Dubois (neurologue, CHRU, Lille)

Dr Marc Frenay (oncologue, Centre Antoine Lacassagne, Nice)

Dr Jean Sébastien Guillamo (neurologue, CHRU, Caen)

Dr Emilie Le Rhun (neurologue, Centre Oscar Lambret, Lille)

Dr Luc Taillandier (neurologue, Hôpital Central, Nancy)

Dr Sophie Taillibert (neurologue, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris)

2- CRITERES DIAGNOSTIQUES DES MENINGITES CARCINOMATEUSES

- présence de cellules carcinomateuses dans un prélèvement de liquide céphalo-rachidien (LCR)

- en l'absence de cellules carcinomateuses dans le LCR :

signes cliniques évocateurs

et

présence d'anomalies évocatrices sur l'imagerie cérébrale

- en cas de métastase cérébrale avec contamination méningée asymptomatique mais confirmée par l'analyse anatomopathologique et/ou les données neuro-radiologiques, une prise en charge spécifique peut être proposée au patient

- en cas de métastase(s) cérébrale(s) dont la topographie n'explique pas la symptomatologie neurologique observée, une analyse du LCR doit être proposée au patient avec un suivi neurologique adapté après réalisation d'une IRM médullaire avec injection de gadolinium.

3- EXPLORATIONS DIAGNOSTIQUES PRE-THERAPEUTIQUES

3-1 Examen clinique

Les symptômes et signes cliniques dépendent de l'atteinte du système nerveux central (SNC). Il est nécessaire de réaliser un interrogatoire détaillé et un examen neurologique complet.

Les symptômes et signes cliniques pouvant révéler une méningite sont extrêmement variés. Leur fréquence est détaillée dans le tableau ci-dessous.

Atteinte du SNC	Symptômes	%
Cérébral	Céphalées	51-66
	Troubles neuropsychologiques	26-33
	Troubles de la marche	27
	Nausées vomissements	22-34
	Troubles de la coordination	20
	Troubles de la conscience	4
	Sensations vertigineuses	4
Nerfs crâniens	Diplopie	20-36
	Baisse d'acuité visuelle	9-10
	Paralysie faciale	10
	Baisse acuité auditive	10-14
	Hypoagueusie	4
	Dysphonie / dysphagie	2-7
	Vertiges	2
Atteinte médullaire	Déficit moteur	34-46
	Paresthésies	33-42
	Radiculalgies	26-37
	Douleurs cervicales	31-37
	Troubles sphinctériens vésicaux	16-18

Atteinte du SNC	Signes	%
Cérébral	Troubles neuropsychologiques	27-62
	Epilepsie / syncope	11-18
	Œdème papillaire	11
	Diabète insipide	4
	Hémi-parésie	2
	Atteinte cérébelleuse	15
Nerfs crâniens	III, IV, VI	5-36
	II	6-19
	V	6-10
	VII	10-30
	VIII	7-18
	IX / X	2-6
	XII	5-10
Atteinte médullaire	Raideur de nuque	9-13
	Faiblesse	73
	Troubles de la sensibilité	32
	Attitudes antalgiques	15
	Troubles sphinctériens anaux	5-14

(Groves, Advances in treating leptomeningeal metastases, ASCO, 2008)

Cas particulier : syncopes par augmentation de pression

Elles sont dues à une hypoperfusion cérébrale en rapport avec une arachnoïdite chronique responsable d'une obstruction des granulations arachnoïdes par des débris cellulaires.

Elles peuvent être confondues avec des crises d'épilepsie.

Le traitement consiste en un drainage du LCR, l'utilisation de corticostéroïdes voire d'acétazolamide. L'emploi inapproprié d'anti-épileptique est à éviter.

Bien que l'état neurologique puisse influencer les scores d'état général, ceux-ci restent importants à évaluer.

Index de Karnofsky ou Performance Status (OMS)

	Echelle de Karnofsky		Echelle de l'OMS (1979)	
Capacité d'activité professionnelle ou physique	Intense, sans difficulté	100%	0	Activité extérieure normale
	Normale + gêne modérée	90%		Sans restriction
	Réduite	80%	1	Réduction des efforts physiques intenses
Capacité d'activité domestique	Normale, sans aide mais efforts possibles	70%	2	Pas d'activité extérieure mais ambulatoire (50% des heures de veille)
	Restreinte aux besoins personnels	60%	3	Besoins personnels stricts : alitement > 50% des heures de veille
	Minime + aide occasionnelle	50%		
Incapacité pour besoins alimentaires	Aide permanente	40%	4	Incapacité totale Alitement fréquent ou constant
	Alitement fréquent	30%		
	Grabataire	20%		
	Moribond	10%		

Echelle "Medical Research Council (MRC) Neurological Status Scale"

0	Pas de déficit neurologique
1	Déficit neurologique fonctionnel léger, activité quotidienne normale
2	Déficit neurologique fonctionnel modéré (ex : déplace membres inférieurs avec difficulté, troubles phasiques modérés, altération du champ visuel...)
3	Déficit neurologique fonctionnel majeur (ex : impossibilité d'utiliser les membres inférieurs, trouble sévère du langage, troubles visuels sévères...)
4	Pas de fonction neurologique préservée, pas de réponse consciente

3-2 Imagerie

3-2-1 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébro-spinale

Protocole pour IRM de 1,5 Tesla :

Le champ d'exploration doit couvrir l'ensemble du système nerveux central (encéphale et moelle) et doit comporter obligatoirement une injection de produit de contraste (gadolinium monodose) (Sze et al., 1989 ; Sanjay et al., 2002 ; Dietermann et al., 2005 ; Smirniotopoulos et al., 2007). L'examen doit être réalisé de préférence avant la ponction lombaire.

A l'étage encéphalique :

- Séquences SE T1 dans le plan axial ou sagittal (repérage)
- Séquence Flair en coupe axiale
- Séquence SE T1 après injection de gadolinium dans les trois plans de l'espace en terminant par le plan axial (imprégnation optimale)

La séquence FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery) pourra dans de rares cas être réalisée après l'injection de gadolinium si un doute sur une prise de contraste méningée persiste (Kremer et al., 2006). Une épaisseur de coupe de 5 mm avec un gap de 1mm est suffisante.

A l'étage médullaire :

- Séquence SE T1 dans le plan sagittal, avec une épaisseur de coupe de 3mm sans gap avant et après injection
- Séquence en SE T1 dans le plan axial en cas de doute entre une prise de contraste méningée et vasculaire, afin d'authentifier une éventuelle division vasculaire
- Séquence en TSE T2 dans le plan sagittal (épaisseur de coupe 3 mm) en cas de retentissement sur le cordon médullaire et ou symptômes médullaires.

Si une étude du rachis (exploration de lésions secondaires osseuses rachidiennes) est demandée dans le même temps, il est nécessaire de réaliser avant l'injection une séquence en SE T1 dans le plan sagittal sans injection et une séquence T2 fat sat ou STIR selon les machines, dans le plan sagittal sur l'ensemble du rachis.

Interprétation

Elle doit être réalisée de préférence par un praticien orienté vers la neuro-oncologie.

L'IRM permet de montrer une prise de contraste méningée dans près de 90 % des cas. Il peut s'agir d'une prise de contraste lepto et/ou pachyméningée, diffuse, ou focalisée, plus ou moins associée à des masses. La recherche de lésion(s) secondaire(s) parenchymateuse(s)

cérébrale(s) ou médullaire(s) est systématique de même que la recherche de lésion(s) osseuse(s).

Diagnostic différentiel : pathologies infectieuses ou inflammatoires (sarcoïdose), hémorragie sous arachnoïdienne, pachyméningites (post PL et hypotension du liquide cérébro-spinal).

3-2-2 Scanner cérébral

Le scanner cérébral n'est pas un examen à réaliser en cas de suspicion de méningite carcinomateuse, sa sensibilité n'étant que de 30%.

3-2-3 Etude isotopique du flux du LCR

Dans la mesure du possible, une étude du flux du LCR est à effectuer. Cette étude est particulièrement recommandée en cas de suspicion de trouble de la circulation du LCR :

- obstacles ou nodules avec effet de masse sur l'IRM médullaire
- hydrocéphalie sur l'IRM cérébrale
- suspicion de toxicité neurologique de la chimiothérapie intrathécale.

Son objectif est de mettre en évidence et de suivre d'éventuels troubles de la circulation et de la résorption du LCR avant ou en cours de chimiothérapie intrathécale. La chimiothérapie intrathécale est en effet contre-indiquée en cas de blocage complet.

Protocole

Injection, par voie lombaire ou ventriculaire par l'intermédiaire d'une chambre implantable placée sous le cuir chevelu et reliée aux ventricules, de 10 à 20 MBq (270 à 540 μ Ci) de Pentétate d'indium [111 In] (Chamberlain, 1995).

Les scintigraphies statiques sont réalisées :

- En cas d'injection par ponction lombaire, à 15 min en regard de la région lombaire puis à 6h, 24h et éventuellement 48h en regard du rachis en incidence postérieure et du cerveau en incidences antérieure, de profils droit et gauche. Une tomoscintigraphie couplée à un scanner peut éventuellement être réalisée pour mieux préciser les localisations anatomiques.
- En cas d'injection ventriculaire, à 15 min, 6h, et 24h en regard du rachis en incidence postérieure et du cerveau en incidences antérieure, de profils droit et gauche. Une tomoscintigraphie couplée à un scanner peut éventuellement être réalisée pour mieux préciser les localisations anatomiques.

Interprétation

- **Aspect normal**

- En cas d'injection par voie lombaire

-Dès la 6^{ème} heure, la radioactivité est détectée de manière homogène tout au long de la moelle. Au niveau cérébral, on visualise les citernes de la base et les citernes sylviennes. Les ventricules latéraux ne sont pas opacifiés.

-Dès la 24^{ème} heure, les citernes de la base ne sont plus visibles, le produit radioactif doit avoir atteint la convexité. On ne note toujours aucune radioactivité ventriculaire.

-A la 48^{ème} heure l'aspect est identique avec cependant une radioactivité moindre témoin de la résorption du LCR.

- En cas d'injection par voie ventriculaire

-A la 15^{ème} minute il existe bien sur une visualisation du ventricule injecté et une opacification partielle du ventricule controlatéral.

-A la 6^{ème} heure les citernes de la base et les espaces sous arachnoïdiens médullaires sont visibles.

-A la 24^{ème} heure le produit radioactif a atteint la convexité.

- **Troubles de la circulation ou de résorption du LCR**

- Au niveau de la moelle on peut rarement observer un aspect de stop témoignant d'un blocage complet de la circulation du LCR. Plus souvent la scintigraphie montre une hétérogénéité de fixation plus ou moins étagée.
- Au niveau cérébral on peut constater une absence de visualisation d'une ou plusieurs citernes de la base associée ou non à une non contamination de la convexité par le produit radioactif. L'aspect d'hydrocéphalie à pression normale avec reflux ventriculaire est exceptionnel.

3-3 Etude du LCR

3-3-1 Conditions de réalisation du prélèvement

- Une élévation de la pression d'ouverture (mesurée à l'aide d'un manomètre chez un patient en décubitus latéral) peut être observée (50% des cas) lors de la réalisation d'une ponction lombaire en cas de méningite carcinomateuse. Il n'est cependant pas nécessaire de mesurer la pression de façon systématique.
- Les prélèvements doivent être acheminés dans des tubes stériles à température ambiante **le plus rapidement possible** (90% de cellules détruites en 90 min) au laboratoire d'anatomopathologie. L'heure de réalisation du prélèvement doit être précisée sur le bon d'examen anatomopathologie afin de connaître le délai entre réalisation du prélèvement et examen anatomopathologique.
- Pour l'analyse anatomopathologique, 10 ml de LCR sont nécessaires (3 ml absolument nécessaire au minimum pour une analyse fiable). L'histologie exacte et précise du néoplasme primitif s'il est connu et les traitements reçus, notamment une radiothérapie cérébrale récente, doivent être précisés sur le bon d'anatomopathologie
- En cas de négativité du premier prélèvement, et devant des signes cliniques évocateurs (notamment si l'IRM n'apporte pas d'argument en faveur du diagnostic de méningite carcinomateuse) : une 2^{ème} ponction lombaire doit être réalisée dans un délai rapproché (moins d'une semaine). La sensibilité du 1^{er} examen est de 45 à 70 %, la sensibilité du 2^{ème} examen est de 77 à 90 %. En cas de négativité du 2^{ème} prélèvement, la sensibilité d'un 3^{ème} prélèvement est de 90 à 95%.
- Un suivi clinique et radiologique rapproché est nécessaire selon la probabilité du diagnostic en cas de négativité des prélèvements.
- Une numération cytologique doit être également réalisée, ainsi qu'une analyse biochimique du LCR (protéïnorachie, glycorachie, chlorurorachie). Pour ces prélèvements, 0,5 à 1 ml par tube suffit.

Contre-indications à la ponction lombaire

- symptômes ou signes neurologiques focaux ou évocateurs d'une hypertension intracrânienne (céphalées, nausées, vomissements, troubles visuels, troubles de la vigilance) : imagerie cérébrale prioritaire
- syndrome médullaire d'origine inexpliquée : imagerie médullaire prioritaire
- lésion cérébrale à l'imagerie avec effet de masse
- troubles majeurs de l'hémostase : thrombocytopenie ($< 20\,000/\text{mm}^3$ pour une ponction ventriculaire à travers un réservoir et $< 50\,000/\text{mm}^3$ pour une ponction lombaire), ou diminution rapide des plaquettes ; traitement anticoagulant à posologie curative (INR >1); insuffisance hépato-cellulaire sévère. Correction du trouble de l'hémostase impérative
- infection cutanée en regard de la région lombaire : traitement nécessaire pour éviter une contamination méningée, suspicion de spondylodiscite

3-3-2 Analyse anatomopathologique

Technique

- si quantité de LCR > 1 mL, pré-centrifugation à 3 000 trs/min pendant 5 minutes à température ambiante avant cyto-spin (rejet du surnageant pour ne garder que le culot)
- centrifugation par cyto-spin à la vitesse de 700 trs/min pendant 20 minutes à température ambiante
- coloration au May Grünwald Giemsa
- lecture par un anatomopathologiste entraîné à l'analyse des LCR

Interprétation

L'interprétation doit être réalisée par un médecin expérimenté pour ce type d'analyse. En cas de doute, un second avis doit être pris.

La présence de cellules carcinomateuses suffit à affirmer le diagnostic.

3-3-3 Numération cytologique et analyse biochimique

Technique

La numération cytologique s'effectue sur LCR à l'état frais déposé sur cellule de Malassez pour comptage des éléments figurés. Pour déterminer la formule leucocytaire, environ 1 ml de LCR est centrifugé et fixé sur lame par cytopspin4™ à la vitesse de 700trs/min pendant 20 minutes à température ambiante. La formule leucocytaire est ensuite réalisée après coloration des lames au May Grünwald Giemsa.

L'analyse biochimique standard du LCR consiste en la détermination de la protéinorachie, de la glycorachie et de la chlorurorachie sur automate de biochimie avec un mode de détection spécifiquement adapté au LCR.

Interprétation

Sont parfois observées :

- une augmentation des leucocytes (> 2 éléments/mm³) (60% des cas)
- une hyperprotéinorachie (> 0,5 g/l) (80% des cas)
- une diminution de la glycorachie (< 0,6 g/l) (40% des cas)

Ces anomalies ne sont toutefois pas spécifiques d'une méningite carcinomateuse.

Actuellement, en raison de l'absence de technique validée et des valeurs seuils définies, il n'est pas recommandé d'effectuer de dosage de biomarqueurs dans le LCR en dehors d'études dédiées.

4- TRAITEMENT

Le traitement oncologique doit toujours être apprécié selon l'état clinique du patient, son évolution systémique et son désir étant donné le pronostic péjoratif de cette localisation.

Mauvais pronostic	Bon pronostic
KPS < 60%	KPS 60%
Déficits neurologiques multiples et fixés	Déficits neurologiques minimes non fixés
Cancer systémique évolué avec des possibilités thérapeutiques limitées	Possibilité de prise en charge du cancer systémique
Encéphalopathie ou envahissement tumoral méningé macroscopiquement massif	

Groves, ASCO 2008

Le diagnostic doit être le plus rapide possible afin de débiter le traitement, avant l'installation de déficits neurologiques fixés et ce afin d'améliorer la qualité de vie. Cependant, dans les cas de mauvais pronostic, une prise en charge palliative peut être discutée avec le patient.

4-1 Traitement de la méningite carcinomateuse

4-1-1 Chimiothérapie intrathécale

4-1-1-1 Voie d'administration :

Méthotrexate : injection intraventriculaire Thiotepa : injection intraventriculaire Cytarabine sous forme liposomale (Dépocyte®) : injection intraventriculaire

Les injections intraventriculaires par l'intermédiaire d'un cathéter sont généralement plus confortables pour le patient, mais d'autres considérations sont également à prendre en compte. En cas d'administration par ponction lombaire, une absence de distribution dans l'espace sous-arachnoïdien est observée dans 10 à 15% des cas, même en cas de retour de LCR (De Angelis et al., 1998 ; Grossman et al., 1999). Des études de pharmacocinétique montrent que l'administration intraventriculaire permet d'obtenir plus de produit disponible avec une distribution plus homogène dans l'espace sous-arachnoïdien suggérant ainsi un effet

thérapeutique plus important par voie intraventriculaire. En particulier, l'administration lombaire de méthotrexate, qui a une demi-vie courte, donne de moins bonnes concentrations ventriculaires du produit avec un retentissement en termes de survie sans progression (Glantz et al., 2006).

Une étude réalisée en 1997 sur 120 patients ayant reçus au total 4400 ponctions dans un réservoir intraventriculaire pour administration de méthotrexate a montré des taux faibles de complications : 9 infections du cathéter, 6 obstructions du cathéter, 2 malpositions du cathéter, 2 mises à nu du réservoir d'Ommaya (Chamberlain, 1997). En général, 5 à 10% de complications sont reconnues (hémorragies, infections, dysfonction du matériel) (Glantz et al., 2006).

Enfin, la technique de pose du cathéter intraventriculaire et les conséquences esthétiques et pratiques (méthode d'injection avec règles d'asepsie stricte) doivent être expliquées au patient afin qu'il participe aux choix de la méthode d'administration du traitement intrathécal.

4-1-1-2 Technique de pose du cathéter ventriculaire

Contre-indications à la pose d'un cathéter ventriculaire:

- Complications de scalp (infection locale, séquelles de radiothérapie avec peau fragile...),
- Contexte infectieux général (fièvre...),
- Troubles de coagulation.

Technique de pose :

- Sous anesthésie locale le plus souvent (anesthésie générale sinon),
- Incision arciforme (3-4 cm),
- Trou de trépan en avant de la suture coronale,
- A droite le plus souvent (hémisphère dit « mineur »),
- Mise en place du cathéter dans le ventricule latéral droit (on vérifie la perméabilité),
- Fixation du réservoir au péricrâne.
- Durée opératoire: 15-20 minutes.

En cas de ventricules « fentes », le recours à la neuronavigation peut être discuté avec les neurochirurgiens.

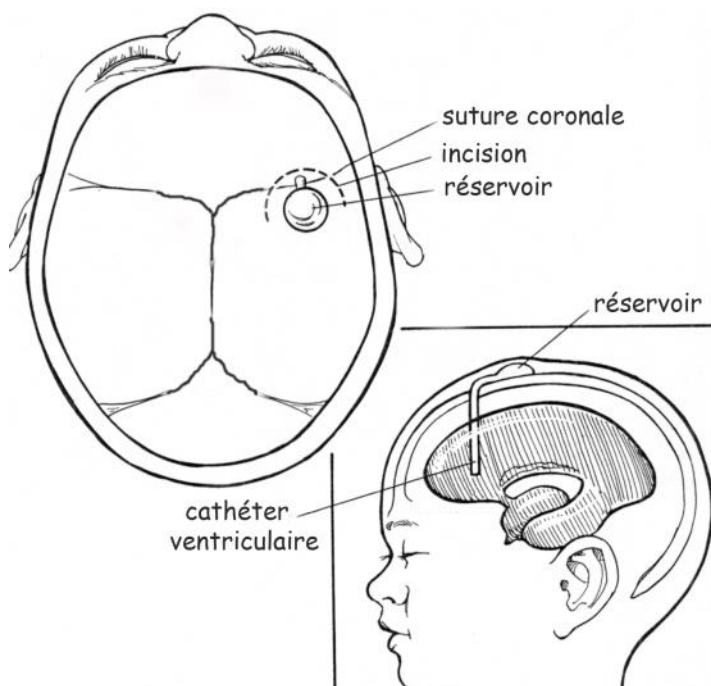
Surveillance :

- Hospitalisation 24 heures en neurochirurgie,
- Scanner cérébral avant sortie pour vérifier l'absence de complication et la position du cathéter,
- Pansement tous les 2 jours à domicile jusque chute complète des fils (12 jours).

Exemples de types de cathéter :

- Cathéter ventriculaire SOPHYSA RE-2010 : Réservoir de 0.6 ml ; 16 mm de diamètre et 6 mm de hauteur ; longueur modulable (7cm en général)

- Cathéter ventriculaire CODMAN® : Réservoir de 2 ml ; 7 cm de longueur



4-1-1-3 Technique d'injection intrathécale

Les injections intrathécales doivent être réalisées par un médecin, assisté d'une infirmière diplômée d'état (IDE) dans une pièce adaptée à la réalisation du geste dans des conditions d'asepsie stricte, (chambre d'hospitalisation de jour ou classique) dans un service où sont régulièrement réalisées des chimiothérapies.

Un anesthésique local, type patch d'EMLA® (Eutectic Mixture of Local Anesthetics) (Lidocaïne, Prilocaine) est recommandé, en association si besoin à une prémédication par Entonox® (MEOPA : Mélange Equimoléculaire Oxygène Protoxyde d'Azote), par un antalgique de palier III d'action rapide (en cas d'injection par voie lombaire notamment) et/ou par une benzodiazépine.

- Installer le patient confortablement (injection dans le réservoir ventriculaire : position assise décubitus dorsal, tête soutenue ; injection lombaire : en position assise au bord du lit ou en décubitus latéral)
- Mettre une surblouse, un masque, des lunettes de protection, des gants stériles
- Désinfecter la zone d'injection avec une compresse bétadinée à 2 reprises (en cas d'allergie à l'iode, utiliser de la biseptine)
- Piquer dans le réservoir avec l'aiguille de Hubert (ou piquer en lombaire)
- Prélever 5 à 7 ml de LCR : 4 à 5 ml pour l'analyse anatomopathologique, 1 à 2 ml pour l'analyse cytologique et biochimique (le volume prélevé doit être au minimum équivalent à celui injecté ensuite afin d'éviter un déséquilibre brutal des pressions centrales à l'origine d'une aggravation clinique).
- Injecter la chimiothérapie pendant 1 à 5 minutes
- Rincer avec 2 ml de NaCl 0,9% ou 1 ml de Dépomédrol en cas d'utilisation d'un réservoir ventriculaire
- Désinfecter la peau
- Comprimer le point de ponction pendant quelques minutes

COMPOSITION D'UN PLATEAU POUR INJECTION IT

- un plateau
- deux aiguilles pour PL (aiguilles spinales, Ø 0,72 mm, 22G, L90mm : REF 183.97)
- deux aiguilles de Hubert
- deux seringues de 10 mL
- deux sachets de 5 compresses stériles
- trois compresses bétadinées
- un flacon de biseptine
- un flacon (ou une seringue préremplie) de sérum physiologique ou de Dépomédrol
- trois pots stériles
- un champ stérile fenêtré 75 X 75 cm
- une paire de gants stériles
- un masque
- une paire de lunettes de protections (ou masque avec visière)
- une surblouse à usage unique

4-1-1-4 Anticancéreux utilisés par voie intrathécale :

Pas de standard valide en tumeur solide

Pas de standard

Recommandations :

Cytarabine sous forme liposomale

Méthotrexate

Thiotepa

Le Méthotrexate est le seul produit à avoir l'AMM malgré l'absence d'études randomisées dans les tumeurs solides. Cependant, la cytarabine sous forme liposomale apparaît particulièrement intéressante notamment pour des raisons de tolérance et de qualité de vie. En effet, il a été démontré une efficacité comparable de la Cytarabine sous forme liposomale et du Méthotrexate, mais avec un rythme d'injection moins fréquent pour la Cytarabine sous forme liposomale (Glantz et al., 1999). Par ailleurs, même si un peu plus de toxicité est observée dans le groupe cytarabine sous forme liposomale dans cette étude, la qualité de vie, analysée selon la méthode TWIST qui tient compte de la toxicité et des symptômes neurologiques, montre une qualité de vie significativement meilleure dans ce groupe par rapport au groupe traité par méthotrexate.

méningites carcinomateuses de tumeurs solides	Cytarabine liposomale (n=31)	Methotrexate (n=30)	P
Réponses (négativation de la cytologie et clinique stable ou améliorée)	26%	20%	0,76
Durée médiane de réponse	39 jours	26 jours	0,31
Durée avant progression neurologique	58 jours	30 jours	0,0068
Survie directement liée à la méningite	343 jours	98 jours	0,074
Survie médiane	105 jours	78 jours	0,15
Survie > 6 mois	41%	17%	0,15
Survie > 1 an	16%	7%	0,43

Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, Maria B, LaFollette S, Schumann GB, Cole BF, Howell SB: A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (Depocyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. Clinical Cancer Research, 1999, 5, 3394-3402

	Cytarabine liposomale (n=31)	Methotrexate (n=30)	P
Toxicité de grade 3	24 (77% des patients)	20 (67% des patients)	
Durée de la toxicité de grade 3	18	11	0,2
Qualité de vie (TWIST) (temps passé sans symptômes ou toxicité)	99 jours	28 jours	<0,05

Cole BF, Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Mackowiak JI. Quality of life adjusted survival comparison of sustained-release cytosine arabinoside versus intrathecal methotrexate for treatment of solid tumor neoplastic meningitis. Cancer; 2003, 97(12): 3053-3060

Le patient doit être informé, en cas d'utilisation de la cytarabine sous forme liposomale, que le produit n'a pas l'AMM dans cette indication. Il est recommandé de le signaler dans un des courriers, reprenant les principaux éléments d'information donnés.

DCI (spécialité®)	Classe pharmacologique	½ vie dans le LCR	AMM	Coût unitaire (euros HT)	Laboratoire
Cytarabine sous forme liposomale (Dépocyte®)	Cytotoxique, antimétabolique antiprimidique (inhibiteur de la synthèse d'ADN et des bases pyrimidiques)	14 à 21 jours	Traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse. Chez la plupart des patients, un tel traitement fera partie des soins palliatifs de la maladie.	1662,50	Mundipharma
Méthotrexate sans conservateur	Cytotoxique antimétabolique antifolique	4,5-8 heures	Leucémie aigue lymphoblastique, ostéosarcome, choriocarcinome placentaire, lymphome malin non hodgkinien, ADK mammaire, ADK ovarien, carcinome des VADS, carcinome vésical, leucémie aigue lymphoblastique de l'enfant, carcinome du poumon à petites cellules, prévention et traitement des localisations méningées tumoraux	1,5	Teva
Thiotepa (Thiotepa®)	Cytostatique, alkylant proche des moutardes azotées	< 1 heure	Cancer de l'ovaire, du sein, et de la vessie (en instillation vésicale)	48,33	Genopharm

Méthotrexate sans conservateur intrathécal

Posologie :

10 à 15 mg

Rythme des injections intrathécales :

Induction : 2 / semaine pendant 4 semaines

Consolidation : 1 / semaine pendant 4 semaines

Entretien : 1 / mois jusqu'à évolution

Conseils techniques d'administration :

Après prélèvement du LCR

Injection lente sur 1 à 5 minutes

Décubitus une heure après l'injection, notamment si injection par voie lombaire.

Contrôle de la NFS, plaquettes, du ionogramme, de la fonction rénale et du bilan hépatique

Surtout en cas d'administration par voie lombaire, taux de plaquettes à contrôler avant l'injection notamment en cas d'association à une chimiothérapie systémique, INR à contrôler avant l'injection en cas d'association à des traitements hypocoagulants.

Traitements associés :

Acide folinique (Lederfoline®, Novafoline®) systématiquement pour certains ou recommandé surtout en cas d'insuffisance rénale, de myélosuppression, d'atteinte des muqueuses ou de chimiothérapie à potentiel myélosuppressif associée : 5 à 10 mg per os débuté dans les 24 heures après l'injection intrathécale de méthotrexate toutes les 6 heures pendant 3 jours (ou jusqu'à obtention de taux de méthotrexate sanguin $< 10^{-8}$ mol/L).

Corticoïdes per os ou intrathécal

- per os : 40 mg d'équivalent prednisolone par jour pendant 5 jours, ou + 20 mg à la dose de corticoïdes habituelle avant injection intrathécale par jour pendant 5 jours)

- intrathécal : 40 mg de Depo médrol® (1 ml) au décours de l'injection intrathécale de chimiothérapie

Principaux effets indésirables :

Arachnoïdite (nausées, vomissements, troubles cognitifs), encéphalopathie avec coma, convulsion, ataxie, paraplégie ou dyskésies, myélopathie, leuco-encéphalopathie nécrosante, vomissements, myélosuppression, complications cutanées et muqueuses,

Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, infection méningée évolutive.

Association déconseillée avec le vaccin contre la fièvre jaune et les vaccins vivants atténués

Thiotepa intrathécal

Posologie :

10 mg

Rythme des injections intrathécales :

Induction : 2 / semaine pendant 4 semaines

Consolidation : 1 / semaine pendant 4 semaines

Entretien : 1 / mois jusqu'à évolution

Conseils techniques d'administration :

Injection lente sur 1 à 5 minutes

Décubitus une heure après l'injection, notamment si injection par voie lombaire.

Contrôle de la NFS, plaquettes

Surtout en cas d'administration par voie lombaire, taux de plaquettes à contrôler avant l'injection notamment en cas d'association à une chimiothérapie systémique, INR à contrôler avant l'injection en cas d'association à des traitements hypocoagulants

Traitement associé :

corticoïdes per os ou intrathécal

- per os : 40 mg d'équivalent prednisolone par jour pendant 5 jours, ou + 20 mg à la dose de corticoïdes habituelle avant injection intrathécale par jour pendant 5 jours)

- intrathécal : 40 mg de Depo médrol® (1 ml) au décours de l'injection intrathécale de chimiothérapie

Principaux effets indésirables :

Toxicité hématologique (thrombocytopénie), nausées, vomissements, méningite aseptique (fièvre, céphalée, nausées, vomissements, méningisme, photophobie), myélopathie

Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, patients avec une infection méningée évolutive

Association déconseillée avec le vaccin contre la fièvre jaune et avec les vaccins vivants atténués

Méthotrexate haute dose intraveineux (HDIV)

Posologie :

pas de standard : 3 à 8 g/m² en perfusion de 4 heures

Rythme des injections intraveineuses :

Pas de standard : sur décision du médecin référent

- J1 , J14 ; en cas de bonne tolérance et de réponse : 2 doses supplémentaires 4 et 8 semaines après la 2nde dose (maximum de 4 doses)
- ou administration tous les 15 jours selon la tolérance et l'efficacité, jusqu'à stabilisation des images en IRM, en principe au moins 6 cycles

Conseils techniques d'administration :

Vérifier la NFS et le taux de plaquettes, le bilan hépatique, le ionogramme et la fonction rénale

Hyperhydratation alcaline (pH>7, diurèse supérieure à 2l/m²/24h)

Avant MTX, contrôle du PH urinaire (> 7)

Ondansetron 8 mg IV (juste avant MTX) + solumedrol 80 à 120 mg à visée anti émétique

MTX IV sur 4 heures

Contrôle PH urinaire toutes les 6 heures

Méthotrexatémies aux 24^e, 48^e et 72^e heures

Sauvetage par l'acide folinique à 20 à 36 heures

(arrêt sauvetage et hyperhydratation alcaline quand méthotrexatémie < 0,15 µmol/l)

En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

Traitements associés (Prévention des intoxications au MTX HD) :

- hyperhydratation (2,5 – 3,5 L/m²/jour) : optimise l'élimination rénale au MTX et de ses métabolites (notamment le 7-OH-MTX) en augmentant le débit de filtration glomérulaire, à instaurer 12 h avant l'administration du MTX et à maintenir pendant 24 à 48, voire 72 h (à chaque miction contrôle du pH urinaire afin d'adapter l'alcalinisation).

- alcalinisation : per os, prise orale de bicarbonate de sodium à une dose de 200 mg/kg/j (soit 2 à 3 mEq/kg) en 4 prises (avec une prise supplémentaire de bicarbonate de sodium si le pH < 7).

En parentéral, administration de 1200 mL/m² de glucose à 5% avec 2 g/L de KCl et 600 mL/m² de bicarbonate de sodium à 1,4% pendant les 24 h suivant le début de l'administration de MTX.

Pendant les 2 jours suivants le traitement consiste en l'administration quotidienne de 2L/m² de glucose à 5% avec 2 g/L de KCl et 1 L/m² de bicarbonate de sodium à 1,4%. Si le pH < 7, une injection supplémentaire de 2 mL/kg de bicarbonate de sodium à 1,4% est à administrer.

- supplémentation en acide folinique (leucovorin) conseillée pour prévenir l'apparition des manifestations hématologiques, cutanéomuqueuses et digestives. Le métabolite de l'acide folinique est un inhibiteur compétitif du transport cellulaire du MTX. La posologie dépend de la concentration plasmatique de MTX et du temps écoulé depuis le début de la perfusion. Elle est débutée 24 heures après le début de la perfusion, généralement à 10-30 mg/m²/6 h pour un total de 4 doses, avec ensuite un relai per os

-dosage plasmatique du MTX : à débiter 24 à 36 h après le début de la perfusion IV, à réaliser à 24 heures d'intervalle jusqu'à atteindre une concentration plasmatique < 0,05 µmol/L ; permet de connaître les concentrations présentes dans le compartiment sanguin, la cinétique d'élimination du MTX, et d'ajuster la posologie d'acide folinique (à poursuivre jusqu'à obtention d'un MTX plasmatique < 0,05 µmol/L).

Principaux effets indésirables :

Toxicité hématologique (insuffisance médullaire), insuffisance rénale pouvant être irréversible, augmentation des transaminases, nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, stomatite, éruption cutanée, érythème des extrémités, chute de cheveux, photosensibilité, ulcérations cutanées et muqueuses, pneumopathie interstitielle, infectieuses ou immunoallergique, troubles cognitifs légers et transitoires, troubles de l'humeur, dyesthésies crâniennes, encéphalopathie avec coma, convulsion, ataxie, paraplégie ou dyskinésies ; hyperthermie, aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance

Contre-indications :

Insuffisance rénale sévère, atteinte hépatique sévère, insuffisance respiratoire chronique, grossesse et allaitement, allergie connue à l'un des constituants, et en association avec la phénytoïne à visée prophylactique, le vaccin contre la fièvre jaune et les vaccins vivants atténués, association à des AINS.

Des altérations de l'élimination ont également été rapportées avec les pyrazolées, les sulfamides, les thiazidiques, les aminosides, le probénécide, certaines pénicillines et des macrolides, ainsi qu'avec l'omeprazole, la mezlocilline, la pipéracilline, les fluoroquinolones. Il faut donc redouter toute association médicamenteuse non éprouvée (notamment les molécules à forte liaison aux protéines plasmatiques).

Prise en charge de l'intoxication au MTX HD

Définition de l'intoxication au MTX :

Intoxication sévère : concentrations plasmatiques > à 100 µM 24 heures après le début de la perfusion, associées à une augmentation de la créatinine sérique de 8,9 µmol/L ; peut survenir pendant la perfusion IV ou dans les heures qui suivent la cure, au moment de la 1^{ère} cure ou lors des cures suivantes. Facteurs prédictifs : insuffisance rénale, interaction avec des pénicillines, le cotrimoxazole ou des inhibiteurs de la pompe à protons, 3^{ème} secteur (oedèmes, ascite, épanchement pleural)

Signes d'intoxication au MTX :

En cas d'intoxication aiguë par le MTX, on peut observer une atteinte des lignées hématologiques (voire une pancytopénie) se traduisant par des hémorragies, une immuno-suppression responsable de mucites, de dermatites, de mycoses, d'infections voire de sepsis, et plus rarement une toxicité neurologique périphérique et une cytolyse hépatique. Des cas de néphrotoxicité aiguë en rapport avec la formation dans les tubules rénaux de cristaux de MTX peu solubles au PH acide de l'urine ont également été décrits après administration IVHD.

Prise en charge d'une intoxication :

- Dialyse : hémodialyse ou hémofiltration : Intérêt d'une combinaison d'hémo-perfusion sur charbon et d'hémodialyse à haut débit, avec une élimination de 78% en 4 h, mais effet rebond post-dialyse par redistribution à partir des compartiments tissulaires et intracellulaires pouvant aller jusqu'à 90-100% de la concentration initiale.

- Carboxypeptidase G2 (Voraxaze®): enzyme recombinante d'origine bactérienne qui convertit la fraction libre du MTX circulant en métabolite inactif : ADAMP ; indiquée dans le traitement des intoxications sévères par MTX chez l'adulte en cas d'altération de la fonction rénale. Administration à 50 unités/kg en une injection bolus IV de 5 minutes ou en intrathécal. Elle dégrade 97% du MTX plasmatique circulant en 15 minutes (pas d'indication à une 2^{nde} injection) avec un effet rebond (2,5 à 8,8% des concentrations initiales du MTX) par redistribution dans le compartiment sanguin. La cinétique de dégradation du MTX par l'enzyme doit être suivie par CLHP. Il est recommandé d'arrêter l'acide folinique 2 à 4 h avant l'injection de CPDG2 et de la reprendre 2 h après. Peu d'effets indésirables sous CPDG2 ont été décrits : prurit, rash cutané, sensation de chaleur, céphalées.

Le cout et le manque de disponibilité du produit en urgence restent limitant.

Concentrations plasmatiques de MTX nécessitant l'administration de carboxypeptidase G2 (données ATU)

Base de MTX	1 g/m ²	2 g/m ²	5 g/m ²	4 g/m ²	8 g/m ²	12 g/m ²
Durée de l'administration	24 h	24 h	24 h	4 h	4 h	4 h
Heures de prélèvement après le début de l'administration du MTX	Concentration plasmatique (µmol/L)					
12 h	50	100	250	160	310	470
24 h	50	100	250	25	50	75
36 h	7,5	15	35	5	10	16
42 h	3	6	16	3	6	9
48 h	1,5	3	7,5	2	4	6
>60 h	1	1	2,5	1	2	3

4-2 Traitement de la maladie systémique

Seulement un tiers des patients atteints de méningite carcinomateuse va décéder de l'atteinte méningée. Un traitement de la maladie systémique (chimiothérapie ou hormonothérapie ou thérapie ciblée de type Herceptine® dans le cancer du sein) est donc nécessaire et à associer au traitement intrathécal. Il a été montré que l'apparition de métastases cérébrales sous Herceptine ne doit en aucun cas être un motif d'arrêt de celui-ci, puisque la poursuite de ce traitement permet un allongement de la survie dans cette indication en raison d'un meilleur contrôle de la maladie systémique (Bartsch et al., 2007 ; Church et al., 2008). Ce raisonnement est a priori applicable au cas des métastases leptoméningées pour la raison citée ci-dessus. Le traitement systémique est laissé à l'appréciation de l'oncologue référent du patient.

4-3 Radiothérapie

La radiothérapie ne semble pas améliorer les déficits neurologiques focaux, mais paraît pouvoir soulager les douleurs radiculaires et les symptômes d'encéphalite. Par ailleurs, la radiothérapie pourrait retarder ou prévenir l'apparition de nouveaux déficits neurologiques. Enfin, le traitement des sites de blocage du LCR peut être efficace.

Les effets secondaires de la radiothérapie sont similaires à ceux de l'irradiation cérébro-spinale classique, avec notamment une myélosuppression ou une atteinte des muqueuses (dont l'oesophage, et une leuco-encéphalopathie) dépendant en grande partie du volume traité. (Sophie as-tu une référence ? qui était l'auteur sur le site ?)

Traitement

Pas de standard

Radiothérapie focalisée

Dose : 30 à 36 Gy en fractions de 3 Gy

Cibles : Sites de blocage du LCR (visualisés par étude du flux du LCR)

Sites macroscopiques (en IRM)

Sites symptomatiques (sauf nerfs crâniens)

Une radiothérapie crano-spinale n'est pas indiquée chez ces patients.

Si une irradiation cérébrale totale doit être réalisée, il est conseillé de respecter un délai d'une semaine entre radiothérapie et injection intrathécale. La séquence radiothérapie – méthotrexate IT ou l'association radiothérapie – méthotrexate est déconseillée en raison du risque élevé de neurotoxicité (leuco-encéphalopathie).

4-4 Traitement symptomatique et Soins de support oncologiques

Le traitement symptomatique doit être régulièrement évalué. Il est important que les patients puissent bénéficier de soins oncologiques de support adaptés (onco-psychologue, diététicienne, socio-esthéticienne, algologue, HAD...) tout au long de leur suivi. Si un relai avec l'équipe de soins palliatifs est nécessaire, il doit être réalisé si possible de façon progressive.

Le référentiel ANOCEF des soins de support en neuro-oncologie (en cours de rédaction) pourra être utilisé.

Le diagnostic de syncope par augmentation de pression du LCR est à garder à l'esprit.

En cas d'hydrocéphalie aigue ou chronique symptomatique (syncopes, troubles de la marche), la pose d'une valve de dérivation ventriculo-péritonéale peut être discutée. Ce dispositif est incompatible avec un traitement intrathécal en raison d'un passage de la chimiothérapie dans le péritoine à moins de disposer d'un dispositif on/off permettant de placer la valve en position off quelques heures autour de l'injection intrathécale d'un agent à demi-vie courte (méthorexate ou thiotepa) et à condition que le degré de dépendance du patient à sa valve permette cette manipulation. L'efficacité réelle de l'administration d'une chimiothérapie avec ce dispositif demeure controversée, en raison des modifications du flux du LCR qui peut compromettre la distribution de la chimiothérapie, en particulier lorsque la valve est fermée.

5- SURVEILLANCE

- Examen neurologique complet : au moment de chaque injection.

Il est important de préciser avant chaque nouveau traitement (avant chaque nouvelle administration de chimiothérapie visant à traiter en particulier la méningite carcinomateuse) si le patient présente une amélioration, une stabilisation, ou une aggravation de son état neurologique. La tolérance de l'injection précédente doit également être notée.

- Analyse du LCR (biochimie, formule cytologique, analyse anatomopathologique) : au moment de chaque injection. Les laboratoires doivent être avertis du type de chimiothérapie utilisée pour le traitement intrathécal (en particulier en cas de cytarabine sous forme liposomale).
- IRM cérébro-spinale : à la fin de la phase d'induction de la chimiothérapie, puis tous les 3 mois.

Les résultats sont à comparer par rapports aux résultats des examens précédents.

En cas de suspicion d'évolution des signes neurologiques, en particulier sur quelques jours, il est nécessaire de s'assurer qu'il s'agit bien d'une évolution de la méningite et non pas d'une autre complication organique (infection urinaire, fécalome, décompensation de diabète...) pouvant aggraver l'état neurologique de façon transitoire voire d'une complication du traitement intrathécal. Il est donc nécessaire de réaliser un examen neurologique complet ainsi qu'un examen général du patient. Des examens complémentaires sont à prévoir selon le contexte (analyse d'urine, radiographie de thorax...). Au moindre doute sur une évolution de la maladie, (en particulier si un changement de ligne de traitement peut être envisagé) ou de toxicité, une IRM cérébro-spinale et une analyse du LCR sont à réaliser le plus rapidement possible.

6- EVALUATION DE LA REPONSE

Pas de consensus

L'évaluation se fait selon l'évolution clinique, radiologique et biologique.

Une réponse cytologique est définie par au minimum 2 prélèvements consécutifs négatifs lors de prélèvements répétés de LCR au moins une fois aux sites lombaire et/ou ventriculaire.

La non-disparition des cellules carcinomateuses au cours des injections intrathécales n'est pas forcément un critère de non efficacité de la chimiothérapie intrathécale.

7- DIAGNOSTIC DE PROGRESSION OU DE RECIDIVE

Pas de consensus

La progression ou la récurrence est affirmée en cas :

- d'aggravation de l'état clinique neurologique, nécessitant éventuellement une introduction ou une augmentation des corticoïdes

et

- d'augmentation des lésions en IRM

L'apparition ou la réapparition de cellules carcinomateuses dans le LCR, surtout si associé à une aggravation neurologique clinique, doit faire avancer la réalisation de l'IRM cérébro-spinale.

8- TRAITEMENTS EN CAS DE RECIDIVE

Pas de standard

Options thérapeutiques : A l'appréciation du médecin selon le traitement initial réalisé, après discussion avec le patient et sa personne de confiance.

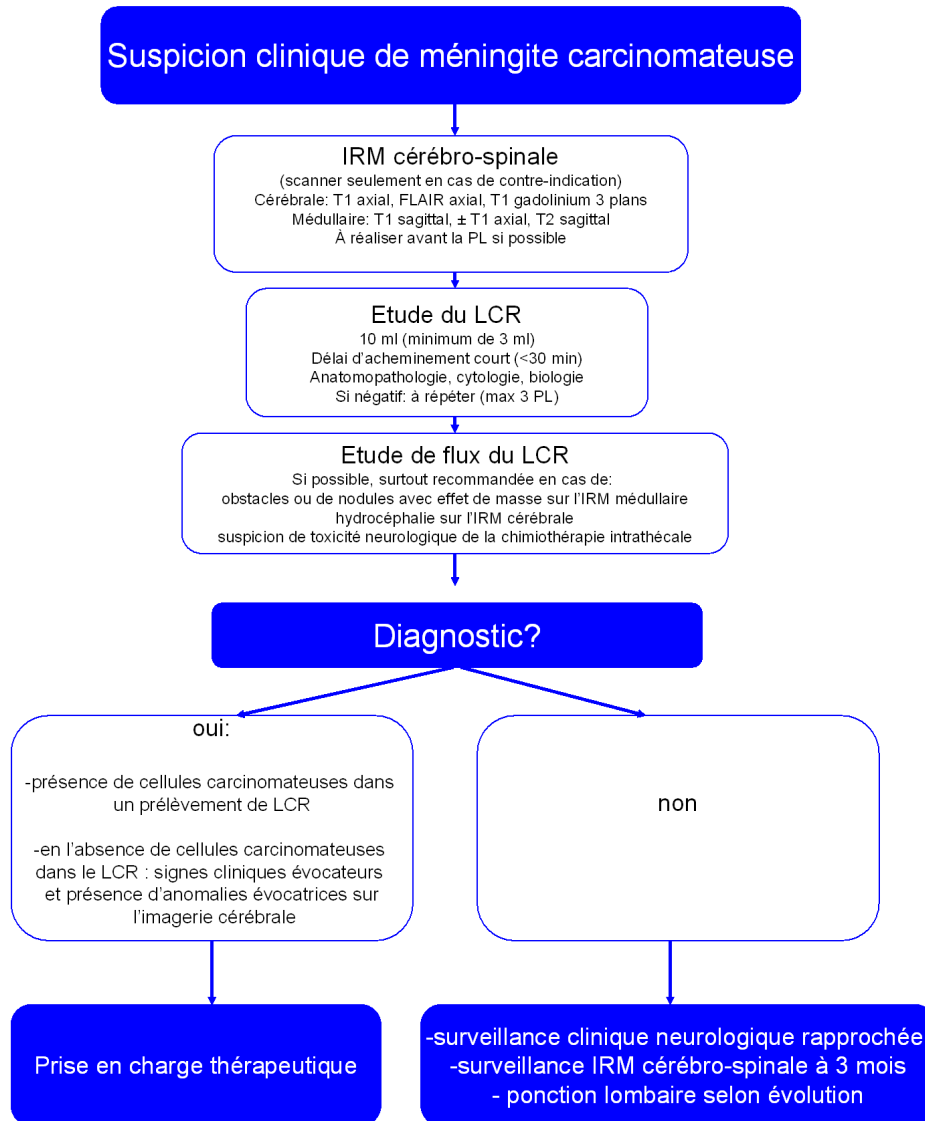
8-1 Autre chimiothérapie intrathécale

8-2 Protocole d'étude clinique

8-3 Soins palliatifs

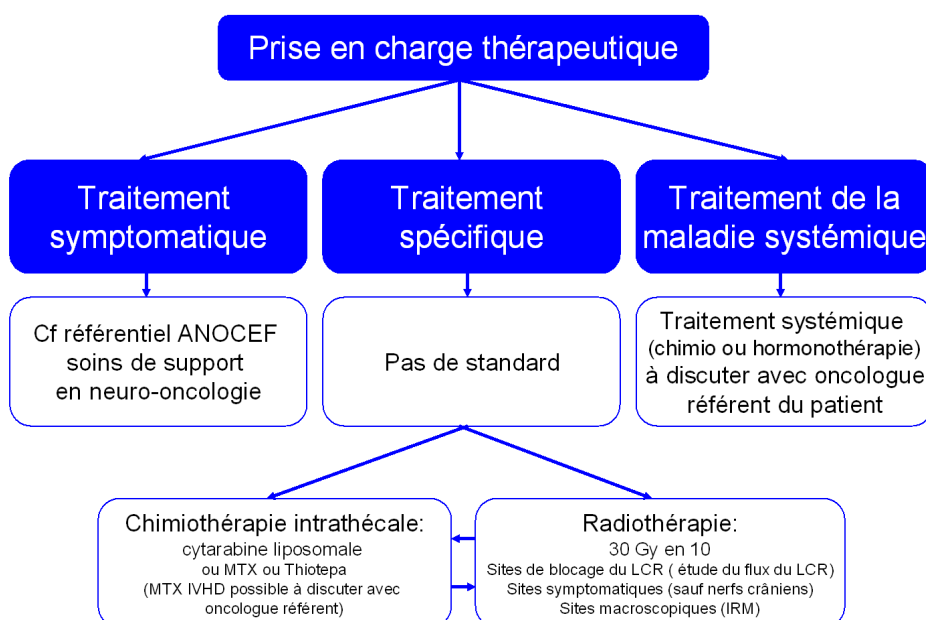
9- ARBRES DECISIONNELS

9-1 DIAGNOSTIC



9-2 PRISE EN CHARGE

Les modalités du traitement oncologique doivent toujours être décidées en fonction de l'état clinique, de l'évolution systémique et du désir du patient. Cette composante thérapeutique devra toujours être associée à une prise en charge symptomatique optimale en sollicitant, le cas échéant, l'avis de soignants orientés vers les soins de support. Une prise en charge exclusivement palliative peut parfois être la meilleure option. Elle sera à apprécier avec le patient et ses médecins référents.



10- REFERENCES

- AFSSaPS. Lettre aux professionnels de santé. Information importante de pharmacovigilance: recommandations destinées à prévenir les risques d'erreur d'administration intrathécale de vinca-alcaloïdes ; 2007, <http://agmed.sante.gouv.fr/>
- Armstrong TS, Gilbert MR. The treatment of neoplastic meningitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* ; 2004, 5(9): 1929-1935
- Balloy T, Desroches MC, Moussay C, Merkadal L, Fernandez C, Farinotti R. Modalités de prise en charge des intoxications aiguës par le méthotrexate haute dose. *Journal de Pharmacie clinique* ; 2007, 26 (4) : 253 - 260
- Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, Dieckmann K, Pluschnig U, Altorjai G, Rudas M, Mader RM, Poetter R, Zielinski CC, Steger GG. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from HER2 positive breast cancer. *Journal of Neurooncology*, 2007, 85 :311-317
- Bokstein F, Lossos A, Siegal T. Leptomeningeal metastases from solids tumors: a comparison of two prospective series treated with and without intra-cerebrospinal fluid chemotherapy. *Cancer*; 1998, 38: 144-152
- Chamberlain MC, Spinal 111indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastasis. *Journal of Neurooncology* 1995, 25(2): 135-141
- Chamberlain MC, Kormanik PA, Barba D. Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases. *Journal of Neurosurgery*; 1997, 87: 694-699
- Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognosis significance of coexistent bulky metastatic central nervous system disease in patients with leptomeningeal metastases. *Archives of neurology*; 1997, 54: 1364-1368
- Chamberlain MC, Kormanik PA, Glantz MJ. A comparison between ventricular and lumbar cerebro-spinal fluid cytology in adult patients with leptomeningeal metastases. *Neuro-oncology*; 2001, 3: 42-45
- Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Journal of Clinical Oncology*; 2005, 23(15): 3605-3613
- Church DN, Modgil R, Guglani S, Bahl A, Hopkins K, Braybrooke JP, Blair P, Price CG. Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2008, 31 : 250-4.
- Cole BF, Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Mackowiak JI. Quality of life adjusted survival comparison of sustained-release cytosine arabinoside versus intrathécal méthotrexate for treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *Cancer*; 2003, 97(12): 3053-3060
- Dalle JH, Auvrignon A, Vassal G, Leverger G, Kalifa C. Interaction méthotrexate-ciprofloxacine: à propos de deux cas d'intoxication sévère. *Archives de Pédiatrie*; 2001, 8 : 1078-1081
- De Angelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *Journal of Neuro-oncology*; 1998, 38: 245-252

Dietemann JL, Correia BR, Bogorin A, Abu EM, Koob M, Nogueira T, Vargas MI, Fakhoury W, Zöllner G. Normal and abnormal meningeal enhancement: MRI features. *Journal of Radiology*; 2005, 86 (11): 1659-1683

Dominguez AR, Hidalgo DO, Garrido RV, Sanchez ET. Liposomal cytarabine (DepoCyte®) for the treatment of neoplastic meningitis. *Clinical and Transational Oncology*; 2005, 7(6) : 232-238

Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, Maria B, LaFollette S, Schumann GB, Cole BF, Howell SB: A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (Depocyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clinical Cancer Research*; 1999, 5 : 3394-3402

Glantz MJ, Cole BF, Recht L, Akerley W, Mills P, Saris S, Hochberg F, Calabresi P, Egorin MJ. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer : is intrathecal chemotherapy necessary ? *Journal of Clinical Oncology*; 1998, 16: 1561-1567

Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR, Phuphanich S, Rogers LR, Gutheil JC, Batchelor T, Lyer D, Chamberlain M, Maria BL, Schiffer C, Bashir R, Thomas D, Cowens W, Howell SB. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *Journal of Clinical Oncology*; 1999, 17: 3110-3116

Glantz MJ, Batchelor T, Wong E, Cavalli F, Chamberlain MC, Fisher R, Shapiro WR. Interaction between route of intra-CSF chemotherapy administration and efficacy of therapy in patients with neoplastic meningitis. Poster presented at the *American Society of Clinical Oncology*; 2006

Grant R Naylor B, Greenberg HS, Junck L. Clinical outcome in aggressively treated meningeal carcinomatosis. *Archives of Neurology*; 1994, 51: 457-461

Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS, for the Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized prospective comparison of intraventricular méthotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. *Journal of Clinical Oncology*; 1993, 11: 561-569

Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treatment Reviews*; 1999, 25: 103-119

Hanssens PAJ, Lagerwaard FJ, Levendag PC. Principles of radiotherapy of neoplastic meningosis. *Journal of Neuro-oncology*; 1998, 38: 145-150

Jaeckle KA, Phuphanich S, van den Bent MJ, Aiken R, Batchelor T, Campbell T, Fulton D, Gilbert M, Heros D, Rogers L, O'Day SJ, Akerley W, Allen, Baidas S, Gertier SZ, Greenberg HS, LaFollette S, Lesser G, Mason W, Recht L, Wong E, Chamberlain MC, Cohn A, Glantz MJ, Gutheil JC, Maria B, Moots P, New P, Russel C, Shapiro W, Swinnen L, Howell SB. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. *British Journal of Cancer*; 2001, 84(2): 157-163

Kremer S, Abu EM, Bogorin A, Koob M, Dietemann JL, Fruehlich S. Accuracy of delayed post-contrast FLAIR MR imaging for the diagnosis of leptomeningeal infections or tumoral diseases. *Journal of Neuroradiology*; 2006, 33(5): 285-291

Shapiro WR, Schmid M, Glantz MJ. A randomized phase III/IV study to determine benefit and safety of cytarabine liposome injection for treatment neoplastic meningitis. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*; 2006, 24(18S):1528

Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics*; 2007, 27: 525-551

Sze G, Soletsky S, Bronen R, Krol . MR imaging of the cranial meninges with emphasis on contrast enhancement and meningeal carcinomatosis. *American Journal of Roentgenology*; 1989, 153 (5): 1039-1049

Singh SK, Leeds NE, Ginsberg LE. MR imaging of leptomeningeal metastases: comparison of three sequences. *American Journal of Neuroradiology*; 2002, 23(5): 817-821

Taillibert S, Hildebrand J. Treatment of central nervous system metastases: parenchymal, epidural and leptomeningeal. *Current Opinion in Oncology* ; 2006, 18: 637-64

11- MEMBRES DES COLLEGES

(par ordre alphabétique)

11-1 Collège Anatomopathologie

Dr Marie Christine Baranzelli (anatomopathologiste, Centre Oscar Lambret, Lille)

Dr Karima Mokhtari (anatomopathologiste, Groupe Hospitalier La Pitié Salpétrière, Paris)

11-2 Collège Biologie

Dr Sophie Salingue (biologiste, Centre Oscar Lambret, Lille)

11-3 Collège Imagerie

Dr Philippe Carpentier (médecin nucléaire, Centre Oscar Lambret, Lille)

Dr Matthieu Faivre-Pierret (neuro-radiologue, Centre Oscar Lambret, Lille)

Dr Rémy Guillevin (neuro-radiologue, Groupe Hospitalier La Pitié Salpétrière, Paris)

11-4 Collège IDE

Martine Roussel (IDE, Centre Oscar Lambret, Lille)

11-5 Collège Oncologie Médicale

Pr Jacques Bonnetterre (sénologue, Centre Oscar Lambret, Lille)

Dr Chantal Bernard-Marty (oncologue, Institut Jules Bordet, Bruxelles)

Dr Benjamin Besse (oncologue, Institut Gustave Roussy, Paris)

Dr Eric Dansin (pneumologue, Centre Oscar Lambret, Lille)

Dr Maya Guttierrez (oncologue, Centre René Huguenin, Saint Cloud)

Dr Pascale Rivera (oncologue, Centre Hospitalier Universitaire de Rangueil, Toulouse)

11-6 Collège Pharmacie

Pr Jean Louis Cazin (pharmacien, Centre Oscar Lambret, Lille)

Dr Agnès Bellanger (pharmacien, Hôpital La Pitié Salpétrière, Paris)

11-7 Collège Neuro-oncologie

Pr Richard Assaker (neurochirurgien, Centre Hospitalier et Universitaire, Lille)

Dr Alexandra Benouaich (neurologue, Centre Claudius Regaud, Toulouse)

Dr Sophie Cartalat (neurologue, CHRU, Lyon)

Dr Isabelle Catry-Thomas (oncologue, Hôpital Saint André, Bordeaux)

Dr François Dubois (neurologue, CHRU, Lille)
Dr Marc Frenay (oncologue, Centre Antoine Lacassagne, Nice)
Dr Jean Sébastien Guillamo (neurologue, CHRU, Caen)
Dr Emilie Le Rhun (neurologue, Centre Oscar Lambret, Lille)
Dr Luc Taillandier (neurologue, Hôpital central, Nancy)
Dr Sophie Taillibert (neurologue, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris)
Dr Fahed Zairi (neurochirurgien, CHRU, Lille)

11-8 Collège Radiothérapie

Pr Eric Lartigau (radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille)
Pr Jean Jacques Mazon (radiothérapeute, Groupe Hospitalier La Pitié Salpêtrière, Paris)