



## Cas Clinique

## Méningite Carcinomateuse Révélant des Métastases d'une Tumeur de Vessie

*A carcinomatous meningitis revealing metastases of a bladder tumor*

Sissoko AS<sup>1,3</sup>, Konaté I<sup>2,3</sup>, Sissoko T<sup>4</sup>, Coulibaly T<sup>1,3</sup>, Diallo SH<sup>3,5</sup>, Ziguimé M<sup>1</sup>, Sacko M<sup>1</sup>, Keïta Y<sup>3</sup>, Maïga Y<sup>3,5</sup>, Guinto CO<sup>1,3</sup>.

## RÉSUMÉ

La méningite carcinomateuse ou carcinomatose lepto-méningée est l'envahissement des espaces lepto-méningés par des cellules tumorales (primitives ou secondaires) avec possibilité de passage dans le LCR. Elle correspond à une évolution tardive et grave qui apparaît chez 5 à 10% des patients atteints de cancers. La présentation clinique de la méningite carcinomateuse est très polymorphe associant des signes neurologiques relevant de différentes aires du système nerveux (céphalées, atteinte de nerfs crâniens, troubles des fonctions supérieures, raideur cervicale, troubles de la marche, nausées et ou vomissements ...). Le diagnostic de certitude repose essentiellement sur l'examen cytologique du LCR qui met évidence la présence de cellules avec anaplasie nucléaire confirmant le caractère malin de la méningite. Les nouvelles techniques d'imageries cérébrales de plus en plus performantes (IRM, TDM) peuvent objectiver des signes contributifs, mais elles peuvent être prises à défaut dans d'authentiques méningites carcinomateuses (faux négatifs). La prise en charge est fonction du type de tumeurs et de la sévérité de la maladie. Le schéma thérapeutique associe une radiothérapie et une chimiothérapie intra-thécale. Nous rapportons une observation de méningite carcinomateuse chez un patient ayant fait un bref passage en neurologie du CHU du Point G avec une revue de la littérature pour attirer l'attention des praticiens sur cette forme clinique particulière de méningite très souvent sous diagnostiquée.

## ABSTRACT

Carcinomatous meningitis or carcinomatosis leptomeningeal is the invasion of lepto-meningeal spaces by tumor cells (primitive or secondary) with possibility of passage in the CSF. It corresponds to a late and serious development that occurs in 5 to 10% of cancer patients. The clinical presentation of carcinomatous meningitis is highly polymorphic, associating neurological signs from different areas of the nervous system (headaches, cranial nerve involvement, disorders of superior functions, cervical stiffness, gait disturbances, nausea and / or vomiting ...). The certainty diagnosis is essentially based on the cytological examination of the CSF which shows the presence of cells with nuclear anaplasia confirming the malignant nature of meningitis. The new techniques of increasingly efficient brain imaging (MRI, CT) can objectify contributing signs, but they can be taken failing in authentic carcinomatous meningitis (false negatives). The management depends on the type of tumors and the severity of the disease. The treatment regimen consists of radiotherapy and intra-thecal chemotherapy. We report a case of carcinomatous meningitis in a patient who had a brief neurology in the Point G UHC with a review of the literature to draw the attention of practitioners to this particular clinical form of meningitis very often under diagnosed.

<sup>1</sup> Service de Neurologie, Centre hospitalier Universitaire de Point G, Bamako, Mali

<sup>2</sup> Service de maladies infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire de Point G, Bamako, Mali

<sup>3</sup> Faculté de médecine et d'Odontostomatologie, Université des sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali

<sup>4</sup> Service d'Anatomie pathologie, Centre hospitalier Universitaire de Point G, Bamako, Mali

<sup>5</sup> Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Gabriel Toure, Bamako, Mali

**Auteur Correspondant** : Sissoko Adama S, Enseignant à la FMOS/ USTTB, BP 1805, Bamako-Mali.

E-mail: atax0796@gmail.com

**Mots clés** : Méningite Carcinomateuse, Mali, Afrique

**Keywords**: Meningitis, carcinomatosis, Mali, Africa.

## INTRODUCTION

La méningite est une inflammation des enveloppes lepto-méningées, elle peut être d'origine virale, bactérienne et dans de rares cas des cellules cancéreuses en sont responsables. Au cours de la méningite carcinomateuse, les cellules tumorales métastatiques envahissent les espaces sous arachnoïdiens avec possibilité de passage dans le LCR. Elle correspond à une évolution tardive et grave qui apparaît chez 5 à 10% des patients atteints de cancers [1,2]. La présentation clinique de la méningite carcinomateuse ou carcinomatose lepto-méningée est très polymorphe associant des signes neurologiques relevant de différentes aires du système nerveux central (céphalées, atteinte de nerfs crâniens, troubles des fonctions supérieures, raideur cervicale, troubles de la marche, nausées et ou vomissements ...). Le diagnostic certitude repose essentiellement sur l'examen cytologique du LCR qui met évidence la présence de cellules avec anaplasie nucléaire. Les nouvelles techniques d'imageries cérébrales de plus en plus performantes (IRM, TDM) peuvent objectiver des signes

contributifs mais elles peuvent être prises à défaut dans d'authentiques méningites carcinomateuses (faux négatifs). La prise en charge est fonction du type de tumeurs et de la sévérité de la maladie. Le schéma thérapeutique associe une radiothérapie et une chimiothérapie intra-thécale [3]. Nous rapportons une observation de méningite carcinomateuse chez un patient ayant fait un bref passage en neurologie du CHU du Point G avec une revue de la littérature pour attirer l'attention des praticiens sur cette forme clinique particulière de méningite très souvent sous diagnostiquée.

## OBSERVATION

Mr BC patient de 37 ans avec une notion de tabagisme estimé à 16 paquets années depuis 10 ans et un antécédent médical de bilharziose urinaire, opéré il y a un mois pour un cancer épidermoïde de la vessie. Le patient nous a été référé le 7/12/2018 pour des céphalées rebelles aux antalgiques usuels accompagné de troubles visuels. L'examen clinique retrouvait un état général assez bon une température corporelle à 36°5 C. Au plan

neurologique on notait des céphalées cotées à l'échelle analogique visuelle (EVA) à 6 associées à un état d'anxiété, une légère raideur de la nuque et un strabisme divergeant avec une diplopie horizontale. Par ailleurs on ne notait pas d'autre signe neurologique focal. Nous avons réalisé une TDM cérébrale sans et avec une injection de produit de contraste qui a mis en évidence dans les régions pariétales deux lésions arrondies intra-parenchymateuses très nettement rehaussées par l'injection (Cf images 1 et 2).

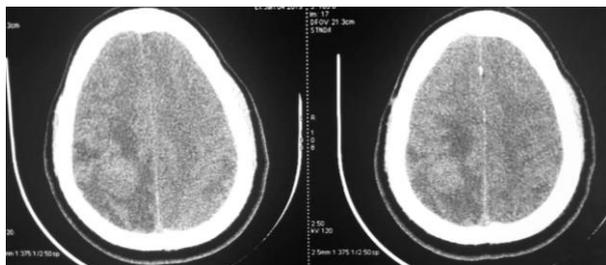


Figure 1: TDM en Coupe axiale sans injection de produit de contraste.

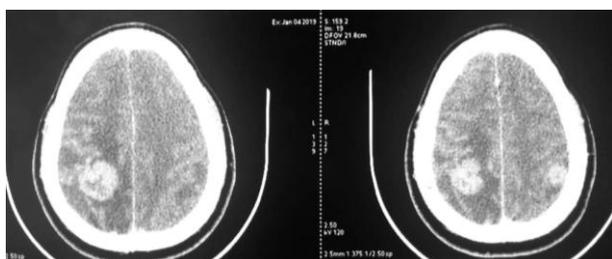


Figure 2: TDM en coupe axiale avec injection de produit de contraste.

Ces images fortement évocatrices de métastases cérébrales (lésion primitive vésicale). Cet argument de poids associé à la symptomatologie de méningo-radulite (céphalées, atteinte de nerfs crâniens : diplopie horizontale...) nous ont fait évoquer le probable envahissement des enveloppes lepto-méningées. Une hospitalisation a été décidée pour la réalisation d'une ponction lombaire pour examen anatomo pathologique du LCR en étroite collaboration avec nos collègues anatomopathologistes. L'examen du LCR a montré : une hyper-protéinorachie, la présence de 8 leucocytes (la culture était stérile). L'examen anatomopathologique extemporané après centrifugation du LCR a révélé la présence de quelques cellules isolées et tantôt groupées en amas présentant des atypies nucléaires (anisocytose, anisocaryose) en faveur d'une malignité. L'index de Karnofsky était de 70% et la Performance status Scale 1979 de l'OMS était de grade 2. Le diagnostic de méningite carcinomateuse porté sur les éléments sus cités (clinique et paraclinique) un avis oncologique a été demandé. Mais le patient est décédé quelques semaines plus tard alors qu'il s'apprêtait pour partir en Tunisie en vue d'un second avis et du traitement.

## DISCUSSION

La documentation de ce cas de carcinomateuse lepto-méningée par notre équipe a été possible par l'effort conjugué de plusieurs spécialités (Anatomo pathologie,

Radiologie, et de l'Urologie). La méningite carcinomateuse est souvent sous diagnostiquée pour des raisons diverses (hétérogénéité du tableau clinique, problèmes de confirmation du diagnostic). Elle peut avoir de nombreuses atypies [4]. Les cellules tumorales peuvent emprunter la circulation artérielle et atteindre le plexus choroïde, puis disséminer à travers le liquide céphalo-rachidien vers les leptoméninges. L'atteinte méningée peut se faire directement à partir des artères méningées ; ceci a été documenté par une étude montrant une vascularisation tumorale par le biais des vaisseaux méningés sur les artériographies réalisées [5]. La dissémination par voie veineuse rétrograde à travers le plexus veineux para-vertébrale de Batson peut être une voie de dissémination des cellules tumorales vers le liquide céphalo-rachidien et les méninges [6]. Notre observation était conforme à certaines données de la littérature: les méningites carcinomateuses surviennent chez des patients porteurs de néoplasies d'un autre organe avant de s'étendre au système nerveux central et ses annexes [7]. La notion d'hématuries terminales au Mali (zone d'endémie de bilharziose urinaire) et le tabagisme sont des facteurs de risques pour le développement de néoplasie. Le patient avait été opéré pour un carcinome épidermoïde de la vessie et 6 semaines après la symptomatologie neurologique a débuté. Selon El Asri et al la méningite carcinomateuse est la complication redoutable qui survient généralement au stade tardif de l'évolution de la maladie cancéreuse [7]. Le cancer primitif est connu dans 90 % des cas (le plus souvent sein, poumon, mélanome) [8]. Une étude autopsique de Takakura et al a montré que 20 à 25 % des patients souffrant de cancers avaient des métastases du système nerveux central (dont 9% de carcinomatoses leptoméningées) [9]. Selon Hammerer les hémopathies malignes étaient l'une des étiologies les plus fréquentes de carcinomatoses leptoméningées [2]. Le caractère exceptionnel des tumeurs primitives du SNC à donner des carcinomatoses leptoméningées a été rapporté par El Asri et al [7]. L'incidence des méningites carcinomateuses a été estimée par certains auteurs entre 5 et 10 % des cancéreux [5, 6, 9]. Mais pour d'autres auteurs en raison de la difficulté du diagnostic, de l'ancienneté des études épidémiologiques et de l'augmentation de la survie des patients traités, ont évoqué que ces chiffres sous-estiment l'incidence réelle [2, 7]. Notre patient qui avait des céphalées rebelles aux antalgiques (intensité de la douleur à l'Echelle Visuelle Analogique EVA= 6/10). La céphalée était le signe prédominant chez presque tous les patients de la série d'Anderson al [10]. Selon Gonzales, Théodore et al les signes cliniques les plus fréquents sont les céphalées dans 33 % à 55 % des cas associé ou non à des troubles des fonctions supérieures ou d'atteinte de nerfs crâniens [11,12]. L'installation de la céphalée peut être progressive ou fluctuante sur plusieurs semaines différencie la méningite carcinomateuse des formes infectieuses le plus souvent fulminante [10]. Le caractère diffus d'une méningite, se traduisant par des atteintes d'aires neurologiques non contiguës doit faire évoquer et rechercher une méningite carcinomateuse [2]. Les

tumeurs comme toute autre pathologie chronique (Sclérose en plaque) peuvent comporter une limitation des capacités proportionnelle à l'intensité et à la durée d'évolution [12]. Notre patient avait un index de Karnofsky à 70 (Capacité d'activités domestiques normale) et sa Performance status scale (OMS 1979) était à 2 (une capacité d'activité domestique normale mais sans activité extérieure). Le scanner cérébral sans et après injection de produit de contraste montré deux lésions arrondies prenant fortement le contraste, mais sans rehaussement des espaces sous arachnoïdiens. Ce constat était conforme aux données de la littérature ; la proportion de patients présentant une maladie disséminée au moment du diagnostic de méningite carcinomateuse est d'environ 80 % [13]. La sensibilité du scanner après injection du PC est relativement faible, elle révèle des anomalies dans seulement 25 à 50% à type de rehaussement méningée, obstruction de citernes de la base et ou hydrocéphalie [14]. L'IRM a une meilleure sensibilité et spécificité que le scanner. Les lésions peuvent prendre un aspect curviligne ou nodulaire des leptoméniges et des citernes dans 35% des cas et une infiltration des nerfs crâniens dans 11% des cas [14]. La littérature conçoit que la normalité de l'imagerie cérébrale n'exclue pas le diagnostic de méningite carcinomateuse [15]. Nous avons été confortés par les résultats de la ponction lombaire qui mettait en évidence un LCR avec présence des cellules anaplasiques. La littérature est unanime que l'étude cytologique du LCR constitue le gold standard dans le diagnostic des métastases lepto-méningées [16]. Elle peut montrer des perturbations biochimiques ou cytologiques à type d'hypo-glucorachie dans 30% des cas, hyper-proteinorachie dans 80% des cas, une augmentation des taux des leucocytes surtout des lymphocytes, mais surtout la présence des cellules tumorales. Selon Reuler et al moins de 5 % des cas ne présentaient aucune perturbation des paramètres y compris la non objectivation de cellules néoplasiques [17]. Cet état renvoie aux faux négatifs de méningites carcinomateuses [18]. En effet, la positivité de la cytologie du LCR lors de la première ponction est de 50 %, elle passe à 85 % lors de la 3<sup>e</sup> ponction [19,23]. Mais certains auteurs ont signalé l'inconstance de la présence de cellules néoplasiques dans le LCR [2]. Pour sensibiliser les études de LCR il faut répéter les ponctions lombaires. Il a été démontré que l'augmentation de la quantité de LCR relevée réduisait le pourcentage de faux négatifs ; qui est passé de 32 % pour une quantité de 3,5 ml, de 10 % pour 7 ml et de 3 % pour des prélèvements de 10,5 ml. L'examen extemporané du LCR améliore la sensibilité par rapport à un prélèvement conservé 48 heures au frais [2]. La recherche d'ADN circulant par les techniques de polymérase chaîne réactions (PCR) dans certains centres très avancés sur ce domaine et les examens immuno cytochimiques peuvent être utiles pour reconnaître les composants de cellules tumorales : détection de la protéine acide fibrillaire (GFAP) [8]. L'antigène carcino embryonnaire (ACE) qui ne franchit la barrière hémato encéphalique. Mais en cas de méningite carcinomateuse il y a une synthèse intra-

thécale de l'ACE. Praddat et al avaient détecté l'ACE chez 85 % des cas [8]. L'envahissement des enveloppes méningées est reconnu par beaucoup d'auteurs comme un facteur péjoratif de l'évolution d'une maladie cancéreuse. L'évolution fut marquée par le décès du patient le 30 janvier 2019 au moment où il s'appretait à voyager pour une prise en charge à l'étranger. El Asri et al ont évoqué le diagnostic le plus souvent tardif des lésions métastatiques méningées ou bien souvent en post-mortem [7]. Le traitement par radiothérapie et chimiothérapie intra-thécale permet une amélioration ou une stabilisation des symptômes neurologiques dans 30 à 70 % des cas selon les séries [3,13]. Le schéma thérapeutique est fonction de la nature de la tumeur, de son potentiel évolutif, du statut neurologique et le Karnofsky du patient [3, 20, 21]. Malgré l'amélioration initiale de la symptomatologie, la moyenne de survie des patients traités n'est que de 3 ou 4 mois tous cancers confondus [1,21] et le taux de survie à 1 an dépasse rarement 10 % [7]. Parmi les thérapeutiques ciblées utilisant des immuno-modulateurs, 3 cas ont été rapportés dans la littérature de méningite carcinomateuse traitée avec succès par le Gefitinib [22]. Cette approche nouvelle dans la prise en charge de pathologie redoutable ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

## CONCLUSION

La méningite carcinomateuse est le plus souvent sous diagnostiquée. Cette observation a prouvé qu'on pouvait obtenir des résultats malgré les limites faibles des outils à la portée de pays d'Afrique subsaharienne en combinant les efforts de différentes spécialités./.

## Conflit d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

## RÉFÉRENCES

- (1) Kuiper JL, Hendriks LE, van der Wekken AJ, de Langen AJ, et al. Treatment and survival of patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer and leptomeningeal metastasis: A retrospective cohort analysis. *Lung Cancer* 2015;89:255–61.
- (2) Hammerer V. Diagnostic et traitement des méningites carcinomateuses en cancérologie bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires* 2007 ; Vol 24, N° 8-C2 :222-5.
- (3) Deangelis LM, Boutros D. Leptomeningeal metastasis. *Cancer Invest* 2005; 23 (2): 145-54.
- (4) Pavlidis N, "The Diagnostic and Therapeutic Management of Leptomeningeal Carcinomatosis," *Annals of Oncology*, Vol. 15, Supplement 4, 2004, pp. iv285-iv91.
- (5) Tagle P, Villanueva P, Torrealba G, Huete I. Intracranial metastasis or meningioma? An uncommon clinical dilemma. *Surg Neurol* 2002; 58: 241-5.
- (6) Laigle-Donadey F, Taillibert S, Mokhtari K, Hildebrand J, Delattre JY. Dural metastases. *J Neurooncol* 2005; 75: 57-61.
- (7) El Asri AC, Gazzaz M, Akhaddar A, Naama O, Boulahroud Belhachmi A, et al. Les métastases méningées solitaires prévalentes. *AJNS* 2009 Vol. 28,

No 1 (<https://ajns.paans.org/journals/ajns-2009-vol-28-no-1/>) Consulté le 05/06/2019.

- (8) Praddat P.F., Delattre J.Y. Méningites chroniques. EMC 2008 17-160-C-30 p: 1-18.
- (9) Takakura K, Sano K, Hojo S. Metastatic tumors of the central nervous system. Tokyo: Igaku Shoin, 1982.
- (10) Gonzales-Vitale JC, Garcia-Bunuel R. Meningeal carcinomatosis. *Cancer* 1976; 37: 2906-11.
- (11) Anderson NE, Willoughby EW. Chronic meningitis without predisposing illness: A review of 83 cases. *Q J Med* 1987; 63 : 283-95.
- (12) Theodore WH, Gendelman S : Meningeal carcinomatosis. *Arch Neurol* 1981; 38: 696-9.
- (13) Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 1982; 49: 759-72.
- (14) Chamberlain MC, Kormanik PA: Prognostic significance of coexistent bulky metastatic central nervous system disease in patients with leptomeningeal metastases. *Arch Neurol* 1997; 54:1364-8.
- (15) Pauls et al. Les forms particulières: Les méningites carcinomateuses. *Eur J Radiol* 2012; 81: 974-8.
- (16) Brem SS, Bierman PJ, Brem H, Butowski N, Chamberlain MC, et al. Recommendations NCCN : JNCCN 2011 ; 9 : 352-400.
- (17) Reuler JB, Meier D. Leptomeningeal carcinomatosis with normal CSF features. *Arch Intern Med* 1979; 139: 237-8.
- (18) Murray JJ, Greco FA, Wolff SN et al. Neoplastic meningitis. Marked variations of cerebrospinal fluid composition in the absence of extradural block. *Am J Med* 1983; 75: 289-94.
- (19) Little JR, Dale AJ, Okazaki H. Meningeal carcinomatosis. Clinical manifestations. *Arch Neurol* 1974; 30: 138-43.
- (20) Posner JB. Neurologic Complications of Cancer. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company, 1995: 482.
- (21) Herrlinger U, Forschler H, Kuker W, et al. Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *J Neurol Sci* 2004; 223: 167-78.
- (22) Sakai M, Ishikawa S, Ito H, Ozawa Y, Yamamoto T, et al. Carcinomatous meningitis from non-small-cell lung cancer responding to Gefitinib: *Int J Clin Oncol* 2006 ; 11 :243-5.