



Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



## MISE AU POINT

# Complications neurologiques du patient d'oncohématologie

## Life threatening neurologic complications in patients with malignancies

S. Legriél<sup>a,b,\*</sup>, E. Azoulay<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

<sup>b</sup> Service de réanimation polyvalente, hôpital André-Mignot, 177, rue de Versailles, 78150 Le Chesnay, France

Disponible sur Internet le 26 juillet 2008

### MOTS CLÉS

Complication ;  
Neurologique ;  
Tumeurs solides ;  
Hémopathies malignes ;  
Diagnostic

**Résumé** L'avènement de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques a permis de réduire considérablement la mortalité chez les patients atteints d'une hémopathie maligne ou d'une tumeur solide. L'arsenal thérapeutique s'enrichissant, le spectre des toxicités s'élargit, tout comme l'apparition de complications infectieuses ou non infectieuses. Au cours de la prise en charge d'une hémopathie maligne, l'admission en réanimation se discute chez un patient sur trois. C'est le cas de 10% des patients d'oncologie. Près d'un patient sur cinq d'oncologie ou d'hématologie admis en réanimation présente une anomalie neurologique centrale ou périphérique. Sur le plan étiologique, des complications qui ne pouvaient être diagnostiquées avant l'utilisation courante de l'IRM ou de la biologie moléculaire sont mieux appréhendées. Aussi, l'utilisation plus « facile » de la biopsie cérébrale a permis de préciser des cadres anatomo-cliniques. Néanmoins, les complications neurologiques chez les malades d'oncohématologie restent inconnues dans près de 15% des cas. Cette revue a pour objectif de donner des repères pour aborder les patients d'oncohématologie qui présentent une atteinte neurologique aiguë. Les auteurs proposent une classification empirique en atteinte directe du parenchyme cérébral (infiltration maligne périphérique ou centrale, métastases, méningite carcinomateuse) ou indirecte (atteintes infectieuses, vasculaires, paranéoplasiques, iatrogènes ou métaboliques). Enfin, une démarche diagnostique sera proposée, mettant en avant un bilan de première intention (TDM, ponction lombaire, EEG, complété le plus souvent d'une IRM cérébrale), l'utilisation de nouveaux outils diagnostiques des infections bactériennes, virales, parasitaires ou mycotiques, mais aussi l'accès facile à la biopsie cérébrale chez les patients restant sans diagnostic et ne guérissant pas avec le traitement probabiliste. À l'avenir, un suivi prospectif des complications neurologiques chez les malades d'oncohématologie devrait permettre de préciser l'incidence respective de chaque type d'atteinte, leur histoire naturelle, mais aussi leur mortalité attribuable.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [stlegri@invivo.edu](mailto:stlegri@invivo.edu) (S. Legriél).

**KEYWORDS**

Complication;  
Neurologic;  
Solid tumor;  
Hematologic  
neoplasm;  
Diagnosis

**Summary** Advances in diagnostic and therapeutic strategies allowed substantial reduction in the mortality rate of patients with malignancies. Due to more aggressive therapeutic options, patients are facing more toxicity and a new spectrum of infectious or noninfectious life-threatening complications. About one third of haematological malignancies patients will require ICU consultations, including 10% of the patients with solid tumours. In addition, about 20% of cancer patients admitted to the ICU present peripheral or central neurological abnormalities. To date, complications may be diagnosed using routine MRI and molecular biology as well as facilitated cerebral biopsy, resulting in new conceptual diagnoses based on morphological findings. However, diagnosis remains undetermined in up to 15% of the patients. This review aims to provide landmarks on the management of life-threatening neurological complications in cancer patients. We suggest an empirical classification of the disease patterns, according to whether the cerebral insult is direct (malignant infiltration, metastasis, malignant meningitides) or indirect (infectious, vascular, paraneoplastic, iatrogenic or metabolic). Finally, a proposal for management is presented, based on first-line tests (CT-scan, lumbar puncture and EEG, most frequently associated with MRI) as well as molecular biology (diagnostic tools for bacteria, viruses, parasites and fungal agents) and cerebral biopsy in case of unknown diagnosis or inefficient treatment. In the future, a prospective follow-up of neurological complications in cancer patients may help to recognize the problem, the respective incidence of each disease pattern, and its attributable mortality.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Un nombre croissant de patients cancéreux présentent des complications infectieuses ou toxiques des traitements anticancéreux et de la maladie maligne. En effet, la «*file active*» de malades traités pour une hémopathie maligne ou une tumeur solide s'agrandit car, (i) l'incidence de cancer augmente [1], (ii) la survie des patients cancéreux augmente grâce aux nouvelles thérapeutiques et aux nouvelles stratégies de prise en charge [2], et (iii) [3] l'espérance de vie augmente chez les personnes âgées, les patients infectés par le VIH et ceux ayant reçu de la chimiothérapie ou des immunosuppresseurs [3,4].

Si les défaillances respiratoire, cardiovasculaire et rénale ont fait l'objet de travaux de recherche épidémiologique, diagnostique et pronostique [5–11], la défaillance neurologique qui accompagne 10–20% des admissions en réanimation chez les patients cancéreux n'a pas fait l'objet d'un travail descriptif ou analytique. En dehors de la réanimation, seulement peu d'études ont permis de décrire les patients et les raisons de l'atteinte neurologique [12–15], mais peu d'études ont mesuré l'impact pronostique de cette atteinte [16].

Cette revue a pour objectif d'apporter des repères pour la prise en charge des atteintes neurologiques aiguës chez les patients d'oncohématologie. Une classification empirique basée sur le type d'atteinte cérébrale (directe ou indirecte) et les agents étiopathogéniques en cause est proposée. Enfin, un algorithme de prise en charge standardisé est aussi proposé.

## Atteintes directes

### Infiltration parenchymateuse

Les localisations cérébrales intraparenchymateuses néoplasiques primitives constituent un ensemble hétérogène de

tumeurs essentiellement représenté par les tumeurs solides. La liste exhaustive de ces tumeurs est facilement accessible sur le site de l'OMS [17]. Les manifestations cliniques associées sont variables et dépendent de la topographie de l'atteinte tumorale. Leur mode de révélation peut être une crise convulsive, le plus souvent focale. L'apparition de céphalées est un signe d'appel présent chez près de 50% des patients. Les troubles du comportement ou un déficit moteur d'un hémicorps sont moins fréquents et présents dans 5 à 50% des cas [18]. Enfin, près de 3% des patients ont une présentation initiale mimant un accident vasculaire cérébral [19]. Un scanner (TDM) cérébral sans et avec injection ou mieux une IRM avec injection de gadolinium permettent d'orienter le diagnostic qui devra être affirmé par un examen anatomopathologique. Pour certains auteurs, le rendement diagnostique d'une biopsie stéréotaxique apparaît incertain. La réalisation d'une exérèse chirurgicale d'emblée peut ainsi être discutée face à la suspicion d'une tumeur solide maligne primitive du système nerveux central [20].

Les hémopathies malignes peuvent également faire l'objet d'une atteinte parenchymateuse primitive. Près de 25% des lymphomes non hodgkiniens ont une implication cérébrale (il s'agit alors essentiellement d'un lymphome B diffus à grandes cellules) [21]. Leur localisation est majoritairement multifocale et préférentiellement périventriculaire. Leur mode de révélation est dominé par des troubles cognitifs et du comportement auxquels s'associent fréquemment une hémiparésie, une aphasie et des troubles visuels. Une présentation insidieuse est aussi possible, la recherche d'une anesthésie du menton (signe de la houpe évoquant une infiltration de la base du crâne, en particulier du trijumeau) est alors systématique. Les patients présentent des crises convulsives dans près de 15% des cas [18]. Le diagnostic est aussi évoqué après découverte de localisations évocatrices à l'IRM. Dans 25% des cas la ponction lombaire participe au diagnostic en mettant en évidence des cellules lymphomateuses. La biopsie stéréo-

taxique s'avère souvent nécessaire et permet alors de porter un diagnostic de certitude [18]. Il faut ici faire la différence entre une infiltration leptoméningée ou cérébrale d'un lymphome connu (le diagnostic de localisation neurologique peut être présomptive dans les formes les plus typiques), des lymphomes cérébraux primitifs où la biopsie cérébrale est indispensable compte tenu du caractère isolé de l'atteinte neurologique.

### Métastases cérébrales et épidurales

L'évolution vers une localisation secondaire métastatique au système nerveux central est un mode évolutif fréquent compliquant 20–25% des cancers [22]. Dans une large série autopsique portant sur 3219 patients décédés après un cancer, 572 étaient atteints de localisations secondaires cérébrales [23]. Toutes les néoplasies étaient concernées et les étiologies étaient dominées par les tumeurs solides pulmonaires, mammaires et les mélanomes cutanés. Certaines tumeurs, comme les cancers de la prostate, étaient en revanche rarement associées à ce type de complication [23]. Le mode de révélation des métastases cérébrales est souvent l'apparition de troubles cognitifs (34%) et/ou de céphalées invalidantes (31%). Elles sont cependant rarement rencontrées sous leur forme typique, à début matinal et s'améliorent progressivement durant la journée. Dans environ 19% des cas, ces localisations sont révélées par la survenue d'une crise convulsive alors associées à un pronostic particulièrement sombre [22]. Leur diagnostic repose sur la réalisation d'examens d'imagerie cérébrale, idéalement une IRM cérébrale avec injection de contraste et sur leur réponse à la chimiothérapie [22]. Il est important de noter que face à la découverte d'une masse cérébrale suspecte, une origine métastatique est dix fois plus fréquente qu'une tumeur primitive du système nerveux central. Dans 5 à 10% des cas ces localisations sont inaugurales et il convient alors d'en affirmer l'origine néoplasique et de localiser la tumeur primitive [24]. La réalisation d'une TDM thoraco-abdominale est nécessaire. Si ces explorations restent négatives, elles pourront être complétées par une mammographie et/ou une coloscopie selon les circonstances. La réalisation d'un PET-scan peut être beaucoup plus rentable mais sa disponibilité en est un facteur limitant. Il permet cependant de localiser l'origine des métastases cérébrales dans près de 45% des cas [25]. Dans les cas où l'origine ne peut être affirmée, et si les métastases cérébrales sont isolées, il est recommandé de réaliser une biopsie en conditions stéréotaxiques ou à ciel ouvert, à moins que ce geste n'engage le pronostic vital [26]. Le pronostic associé à la découverte de métastases cérébrales reste sombre et dépend essentiellement de l'investissement thérapeutique ultérieur. Les médianes de survie sont respectivement d'un mois en cas d'abstention, deux à trois mois sous corticoïdes et antiépileptiques, quatre à six mois sous radiothérapie seule et six à 12 mois en cas de chirurgie qui permet alors également de porter un diagnostic de certitude [27].

Les localisations métastatiques peuvent également concerner l'étage épidural et être alors responsable d'un véritable tableau de compression médullaire. Là encore, les tumeurs solides sont plus souvent à l'origine de ces localisations secondaires, concernant en premier lieu les

cancers pulmonaires (26%), prostatiques (19%), mammaire (13%), mais aussi de l'appareil génito-urinaire (11%), gastro-intestinal (6%) et les mélanomes cutanés (6%). Les hémopathies malignes représentent une faible proportion de ces localisations impliquant dans 10% des cas un myélome multiple et 5% des cas un lymphome. Il existe habituellement une latence diagnostique de plusieurs mois entre les premières manifestations cliniques et la mise en évidence à l'IRM d'une masse comprimant la moelle [28]. La réalisation d'une ponction lombaire est également indispensable en raison de fréquentes colocalisations méningées. Elle ne pourra être réalisée qu'après avoir éliminé une compression médullaire complète sus-jacente [13,15].

### Méningite carcinomateuse

La survenue d'une méningite carcinomateuse est un mode évolutif peu fréquent qui concerne 5–8% de l'ensemble des pathologies néoplasiques [29]. Dans moins de 10% des cas c'est le mode révélateur de la maladie néoplasique [30]. On observe ce type de complication dans 6% des cancers pulmonaires à petites cellules, 3% des cancers du sein, 1,5% des mélanomes, 1% des cancers pulmonaires non à petites cellules, et dans 3% des cas de tumeurs dont le primitif reste inconnu. En cas de tumeur solide maligne primitive du système nerveux central, l'incidence des méningites carcinomateuses varie de 1 à 10%. Certaines hémopathies malignes sont également concernées par une possible localisation méningée. Ainsi, 5–15% des lymphomes non hodgkiniens sont compliqués de méningite carcinomateuse (lymphomes de Burkitt et lymphomes lymphoblastiques). Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont associées à une infiltration méningée au diagnostic de la maladie dans 6% des cas [31]. Les méningites myélomateuses sont rares et ne concernent que 1% seulement des patients atteints de myélome multiple [32].

Les manifestations cliniques associées à la survenue d'une méningite carcinomateuse sont variables et dépendent essentiellement du lieu de l'infiltration des méninges. On peut ainsi observer les signes suivants : céphalées 66%, troubles du comportement 45%, ataxie 50%, anomalies des paires crâniennes 75%, signes d'atteinte spinale 60%. Il est intéressant de noter qu'un syndrome méningé n'est présent que dans 21% des cas [29]. Le diagnostic des méningites carcinomateuses fait appel à l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR). Typiquement il s'agit d'un LCR hypertendu (>200 mmHg) avec hyperprotéinorachie (>0,5 g/dL), hypoglycorachie (<0,6 g/dL) et siège d'une pléiocytose dont l'examen anatomopathologique révèle le caractère néoplasique [31]. L'ensemble de ces éléments est cependant largement inconstant et seuls 50% des méningites carcinomateuses sont affirmées lors de la première ponction lombaire. Une seconde ponction lombaire permet de porter le taux d'obtention d'un diagnostic à 75% mais toute ponction ultérieure n'apporte statistiquement que 2% de diagnostics supplémentaires par ponction [31]. Une hyperprotéinorachie isolée est toutefois un signe d'appel fort incitant à la répétition des analyses du LCR et ce d'autant qu'il s'agit d'un terrain néoplasique connu. La soustraction d'un volume de LCR d'au moins 10 mL aug-

mente les chances d'aboutir à un diagnostic positif en cas de méningite carcinomateuse sous-jacente.

L'imagerie cérébrale est également un outil important permettant d'orienter le diagnostic dans ces circonstances. L'IRM est beaucoup plus sensible que la TDM (70% versus 30%) et doit inclure dans ce cas une exploration complète du système nerveux central incluant l'étage médullaire [29,33]. Elle montre typiquement un rehaussement du signal dans les espaces leptoméningés après injection de produit de contraste [31].

Dans de rares cas une biopsie méningée s'avère nécessaire pour porter le diagnostic. Elle reste cependant associée à une faible sensibilité et spécificité. Sa réalisation est réservée aux cas où l'imagerie est fortement évocatrice, l'analyse du LCR reste non contributive et où un projet thérapeutique est clairement envisagé en cas de confirmation du diagnostic [33].

### Atteinte tumorale périphérique

Les tumeurs primitives du système nerveux périphérique sont rares. Les atteintes périphériques tumorales directes résultent plutôt d'un mécanisme d'infiltration locorégional ou métastatique impliquant principalement les carcinomes et lymphomes malins non hodgkiniens [34]. Lors d'une atteinte plexique la topographie est évocatrice de la néoplasie sous-jacente : cervicale (tumeurs solides de la tête et cou, lymphomes malins), brachiale (tumeurs malignes pulmonaires, mammaires et lymphomes malins), lombosacrée (tumeurs solides prostatique, gynécologique, colorectale, et lymphomes malins). Lors d'une atteinte monoradiculaire on suspectera un schwannome (ou tumeur de la gaine nerveuse) avec neurofibromatose ou une localisation métastatique de tumeur solide ou d'un lymphome malin. Enfin, en cas de polyneuropathie, on évoquera une neurolymphomatose primitive [35].

Le diagnostic de certitude repose sur la réalisation d'une biopsie nerveuse qui permettra de confirmer l'origine tumorale et d'en préciser le caractère néoplasique [35].

### Atteintes indirectes

#### Cas particulier des patients auto/allogreffés

La population de patients auto- et surtout allogreffés de moelle représente un groupe particulièrement exposé aux diverses complications neurologiques par atteinte indirecte. Une étude rétrospective récente portant sur 361 patients retrouvait une complication neurologique chez 16% d'entre eux. Les catégories diagnostiques étaient dans 4% infectieuses, 3% métaboliques, 4% tumorales, 2% cérébrovasculaires et une atteinte périphérique était retrouvée dans 3% des cas. La mortalité hospitalière de ces patients était de 32%. À quatre ans, leur taux de survie était de 12%, significativement plus bas que celui des autres patients n'ayant pas manifesté ce type de complications (58%) [16].

### Atteintes infectieuses

L'approche diagnostique du patient d'oncologie suspect d'infection du système nerveux central est complexe et diffère souvent en bien des points de celle du patient immunocompétent [36]. La diversité des altérations immunitaires explique l'éventail des possibilités étiologiques (Tableau 1). Les présentations cliniques initiales sont souvent paucisymptomatiques en raison de la diminution de la réponse inflammatoire locale liée au déficit immunitaire présenté par le patient (Tableau 1). Une étude récente ne retrouvait la triade classique de la méningite (fièvre-raideur méningée-altération de la conscience) que dans 5% des cas chez les patients atteints de cancer [37], alors que ce mode de présentation est classiquement rapporté dans 44% des cas de méningite dans la population générale

**Tableau 1** Orientation diagnostique face à une infection du système nerveux central selon le type de déficit immunitaire.

	Déficit de la phagocytose (granulocytes)	Déficit immunité humorale (lymphocytes B-immunoglobulines)	Déficit de l'immunité cellulaire (Lymphocytes T-macrophages)	Rupture de la barrière hémato-méningée
Situations hématologiques	Leucémies aiguës	Leucémie lymphoïde chronique	Maladie de Hodgkin	Neurochirurgie
	Lymphomes	Myélome multiple	Corticothérapie au long cours	Dérivations ventriculaires interne ou externe
	Tumeurs solides	Allogreffe de moelle	Immunosuppresseurs	
	Chimiothérapie	Splénectomie	Allogreffe de moelle	
	Radiothérapie			
	Allo/autogreffe de moelle			
Pathogènes impliqués	Bactéries	Bactéries	Bactéries	Bactéries
	Levures	Virus	Levures	Levures
	Virus		Virus Parasites	

**Tableau 2** Micro-organismes fréquemment rencontrés lors d'infections du système nerveux central chez les patients d'oncohématologie.

## Bactéries

## Cocci Gram positifs

*Staphylococcus coagulase négative*  
*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus pneumoniae*

## Bacilles Gram positifs

*Listeria monocytogene*  
*Corynebacterium spp*  
*Propionibacterium spp*  
*Nocardia asteroides*

## Bacilles Gram négatifs

Enterobacteries  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Serratia marcescens*  
*Proteus mirabilis*  
*Pseudomonas aeruginosa* et apparentés  
*Acinetobacter baumannii*  
*Haemophilus influenzae*

## Mycobactéries

*Mycobacterium tuberculosis*

## Levures

*Cryptococcus neoformans*  
*Candida albicans*  
*Aspergillus fumigatus*  
*Mucormycoses*  
*Histoplasma capsulatum*  
*Pseudallescheria boydii*

## Virus

Cytomégalovirus  
 Herpes simplex virus  
 Autres herpes virus humains  
 Varicelle zona virus  
 Adenovirus  
 Epstein-Baar virus  
 JC virus  
 Enterovirus  
 Measles ou Paramyxoviridae virus

## Parasites

*Toxoplasma gondii*  
*Strongyloides stercoralis*

[38]. Les micro-organismes impliqués sont également nombreux (Tableau 2) et dominés par *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucoraceae*, *Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*, JC virus, et *Toxoplasma gondii* [39]. Aussi seule une approche diagnostique rigoureuse basée sur l'analyse du type de déficit immunitaire (Tableau 1), le mode évolutif et le type d'atteinte syndromique (Tableau 3) permet de débiter au plus tôt le traitement anti-infectieux probabiliste [40].

Parallèlement les investigations microbiologiques sont larges et orientées vers les micro-organismes suspectés. Elles comprennent un examen du LCR (pression, glycora-

chie, protéinorachie, cytologie avec comptage cellulaire, direct et culture bactériologique standard ainsi que les germes à croissance lente, encre de chine et cultures mycologiques, antigène cryptocoque, *polymerase chain reaction* (PCR) et cultures virales, recherche de bacilles acido-alcoolo résistants, PCR et culture du bacille tuberculeux). On associe habituellement des prélèvements sanguins également orientés vers les diagnostics probables : hémocultures, antigénémie aspergillaire, cryptocoque, PCR virales et cultures virales, sérologie VIH, antigénémie P24, prélèvements respiratoires à la recherche de germes à croissance lente et de bacille tuberculeux, examen cytotactériologique des urines et antigénurie legionelle [40]. L'imagerie cérébrale est souvent contributive et comprend systématiquement un TDM cérébrale avec injection, au mieux associée à une IRM cérébrale [41]. Parfois, la certitude diagnostique ne peut être emportée et une biopsie cérébrale s'avère alors rapidement nécessaire, en particulier dans le cas des abcès cérébraux [41].

**Atteintes vasculaires**

Les complications cérébrovasculaires sont fréquentes chez les patients d'oncohématologie et peuvent toucher tous les étages du système nerveux central [42]. Une série autopsique historique de 3424 patients publiée en 1985 retrouvait une atteinte vasculaire du système nerveux central chez 500 (14,6%) d'entre eux. Les manifestations étaient également réparties entre ischémie et hémorragie. La moitié seulement de ces patients avait présenté des manifestations cliniques qui auraient pu faire suspecter une telle atteinte [43]. Certaines pathologies néoplasiques semblent plus particulièrement à risque, comme les cancers pulmonaires (30%). Les autres néoplasies en causes sont retrouvées dans des proportions variant de 6 à 9% : cancers primitifs du système nerveux central, cancer prostatique, cancer mammaire, lymphomes, leucémies, cancers gynécologiques, cancer de vessie et cancers gastro-œsophagiens [44].

Leurs causes sont multiples et peuvent être simplifiées en quatre catégories : les complications des coagulopathies, les affections iatrogènes, les atteintes infectieuses, ou encore celles liées à la néoplasie sous-jacente. Peu d'études permettent de rapporter l'incidence de ces complications dans l'ensemble de ces populations. Elles ont en revanche été particulièrement étudiées sur une série rétrospective portant sur 1245 patients allo/autogreffés de moelle. Une complication cérébrovasculaire a été retrouvée dans 3% des cas de cette population. Les hémorragies intracrâniennes liées à une thrombopénie étaient au premier plan (39%). On retrouvait aussi des ischémies ou hémorragies secondaires à des infections fongiques (31%). La mortalité associée était de 69% [45].

Les troubles de coagulation sont le fait de nombreuses pathologies malignes d'oncohématologie et peuvent avoir pour conséquences des phénomènes ischémiques ou hémorragiques. Les coagulations intravasculaires disséminées sont particulièrement décrites en association avec les leucémies aiguës promyélocyaires et les cancers du sein. À un stade évolutif ultime, ces manifestations ne sont plus le fait exclusif de ces néoplasies. La topographie de leurs complications



**Tableau 3** Orientation diagnostique face à une infection du système nerveux central selon le type de présentation syndromique clinique.

	Déficit focal	Méningite	Méningo-encéphalite	Rhombencephalite
Bactéries	<i>Staph aureus</i>	<i>Lysteria monocytogenes</i>	<i>Lysteria monocytogenes</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Lysteria monocytogene</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Lysteria monocytogenes</i>
	<i>Nocardia asteroides</i> Bacilles Gram négatifs <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Bacilles Gram négatifs	Bacilles Gram négatifs	
Levures	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Candida sp.</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
	<i>Mucoraceae</i> <i>Candida sp.</i>	<i>Coccidioides immitis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Mucoraceae</i>	<i>Mucoraceae</i>
Virus	JC virus Varicelle zona virus Papovavirus	Herpes simplex virus 1 et 2 Autres herpes virus Cytomégalovirus Varicelle zona virus Epstein-Baar virus	Herpes simplex virus 1 et 2 Autres herpes virus Cytomégalovirus Varicelle zona virus Coxsackie virus Papovavirus Epstein-Baar virus	Cytomégalovirus
	Parasites	<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>

hémorragiques est tant parenchymateuse que méningée. Lorsque ces complications surviennent sur le mode ischémique, on observe des occlusions artérielles avec véritables infarctus cérébraux.

Les leucémies aiguës sont-elles caractérisées par leur fréquente association à une thrombopénie, souvent profonde, survenant en dehors de toute chimiothérapie, et pouvant également se compliquer d'hémorragie intraparenchymateuse ou méningée. Myélomes et maladie de Waldenström sont plutôt associés à des phénomènes d'hyperviscosité sanguine qui peuvent se compliquer d'événements ischémiques. Enfin, l'ensemble des néoplasies est associé à des phénomènes prothrombotiques qui touchent le plus souvent les axes veineux profonds, mais qui peuvent également être responsables de thrombophlébites cérébrales à partir d'une thrombose veineuse initiale du sinus sagittal ou d'une veine corticale. Ces cas sont plus fréquemment observés avec les leucémies, lymphomes et tumeurs solides.

Les chimiothérapies sont souvent associées à des complications hémorragiques faisant appel à plusieurs mécanismes physiopathologiques. Ainsi, les molécules à base de nitrosurés peuvent induire des thrombopénies quatre à six semaines après leur administration; gemcitabine et mitomycine sont associées avec la survenue de microangiopathies thrombotiques; la l-asparaginase peut également induire des troubles de l'hémostase (diminution du TP, augmentation du temps de thromboplastine, hypofibrinogénémie, diminution de l'ATIII et diminution du plasminogène); enfin les nitrosurés, anthracyclines et busul-

fan induisent une hypoplasie médullaire avec un nadir en six à 15 jours. Certaines chimiothérapies peuvent entraîner des complications de type ischémique. C'est le cas lors de l'utilisation de l-asparaginase, cisplatine ou d'hormonothérapies.

Les molécules suivantes ont été rapportées associées à la survenue de complications ischémique ou hémorragiques intracérébrales = l-asparaginase, bléomycine, carboplatine, cisplatine, doxorubicine, érythropoïétine, estramustine, gemtuzumab, imatinib, méthotrexate, tamoxifène, toremifène [12]. La radiothérapie est quant à elle quasi-exclusivement responsable de complication ischémique à type de sténose artérielle carotidienne. Dans d'autres cas les complications iatrogènes sont mécaniques postchirurgicales à type d'hématomes intraparenchymateux. Par ailleurs, l'ensemble des manifestations infectieuses cérébrales, et plus particulièrement les infections fongiques peuvent être compliquées d'embolies septiques, vascularites et anévrysmes mycotiques dont les conséquences peuvent être hémorragiques ou ischémiques.

Les localisations cérébrales primitives ou secondaires de tumeurs solides ou des hémopathies malignes peuvent être responsables de complications cerebrovasculaires. La compression et/ou l'infiltration du sinus sagittal est souvent le fait de cancers du poumon, cancer du sein, neuroblastome ou des lymphomes. Les métastases leptoméningées des gliomes ou tumeurs solides peuvent être responsables de thromboses artérielles avec infarctissement secondaire. Ces mêmes conséquences sont observées lors de la compression extrinsèque parasellaire d'un méningiome.

**Tableau 4** Orientation diagnostique syndromique face à la suspicion d'atteinte paranéoplasique du système nerveux central.

Localisation de l'atteinte	Type syndromique	Anticorps potentiellement en cause		
Encéphalique	Encéphalite limbique	Anti-Hu (ANNA-1) Anti-Ma2 (Ta) Anti-amphiphysin	Anti-CRMP3-4 Anti-GluR $\alpha$ 2 Anti-CV2 (CRMP5) Anti-NR1/NR2 des récepteurs NMDA	ANNA-3 Anti-GAD Anti-VGKC
	Syndrome Opsoclonus Myoclonus	Anti-Ri (ANNA-2) Anti-Zic2	Anti-génomique APC (Adenomatous Polyposis Coli)	
Cervelet	Syndrome de dégénérescence cérébelleuse	Anti-Hu (ANNA-1) Anti-Yo (PCA-1) Anti-Ri (ANNA-2) Anti-CV2 (CRMP5) Anti-Ma2 (Ta) Anti-GAD	Anti-Tr Anti-Zic 4 mGluR1 Anti-VGCC Anti-CARP VIII	Anti-Zic1, Zic4 Anti-PKC $\gamma$ Anti-protéasome ANNA-3
	Ataxie cérébelleuse			
Tronc cérébral	Encéphalite du tronc cérébral	Anti-Hu (ANNA-1)	Anti-Ri (ANNA-2)	Anti-Ma2 (Ta)
Médullaire	Myélite	Anti-Hu (ANNA-1)	Anti-amphiphysin	
	Syndrome du motoneurone	Non identifié		
	Myélopathie nécrosante	Non identifié		
	Syndrome de l'homme raide	Anti-amphiphysin	Anti-GAD	
Encéphale/cervelet/tronc cérébral/médullaire	Encéphalomyélite	Anti-Hu (ANNA-1) Anti-CV2 (CRMP5)	Anti-amphiphysin	Anti-Ma2 (Ta)
Rétinienne	Nevrite optique	Anti-CV2 (CRMP5)		
	Rétinopathie	Anti-Recoverin		
	Uvéite	Anti-CV2 (CRMP5)		
Nerveuse périphérique	Neuropathie sensitive	Anti-Hu (ANNA-1)	Anti-amphiphysin	Anti-CV2 (CRMP5)
	Pseudo occlusion intestinale chronique	Anti-Hu (ANNA-1)	Anti-CV2 (CRMP5)	
	Neuropathie sensitivomotrice	Anti-CV2 (CRMP5)		
	Neuropathie dysautonomique	Anti-Hu (ANNA-1)	Anti-nAChR	
Jonction neuromusculaire	Myasthénie	Anti-AChR		
	Syndrome myasténique de Lambert-Eaton	Anti-VGCC		
	Neuromyotonie acquise	Anti-VGKC		
Musculaire	Dermatopolymyosite	Anti-Mi2		
	Myopathie nécrosante aiguë	Non identifié		
	Chorée	Anti-CV2 (CRMP5)		

**Tableau 5** Orientation étiologique selon le type d'anticorps identifié face à la suspicion d'atteinte paranéoplasique du système nerveux central.

Anticorps en cause	Tumeur associée	Spécificité
Anti-Hu (ANNA-1)	Cancer pulmonaire à petite cellule Neuroblastome	Très spécifique
Anti-Yo (PCA-1)	Cancer de la prostate Cancers utérus, ovaires Cancer du sein	Très spécifique
Anti-Ri (ANNA-2)	Cancer pulmonaire non à petites cellules Cancers uterus Cancer du sein	Très spécifique
Anti-CV2 (CRMP5)	Cancer pulmonaire à petite cellule Thymome	Très spécifique
Anti-Ma2 (Ta)	Tumeur testiculaire germinale Cancers pulmonaires non à petite cellule Autres tumeurs solides	Très spécifique
Anti-amphiphysin	Cancer pulmonaire à petite cellule Cancer du sein Leucémies Lymphomes	Très spécifique
Anti-recoverin (Antiretinal)	Cancer pulmonaire à petite cellule Mélanome	Très spécifique
Anti-Zic 1, Anti-Zic 4	Cancer pulmonaire à petite cellule	Peu spécifique
Anti-protéasome	Cancer de l'ovaire	Peu spécifique
Anti-Tr	Lymphome de Hodgkin	Peu spécifique
Anti-mGluR1	Lymphome de Hodgkin	Peu spécifique
ANNA-3	Cancer pulmonaire à petite cellule	Peu spécifique
PCA2	Cancer pulmonaire à petite cellule	Peu spécifique
Anti-NR1/NR2 des récepteurs NMDA	Tératome de l'ovaire	Pas spécifique
Anti-VGKC	Thymome	Non spécifique
Anti-VGCC	Cancer pulmonaire à petite cellule	Non spécifique
Anti-AChR	Cancer pulmonaire à petite cellule	Non spécifique
Anti-nAChR	Thymome	Non spécifique
Anti-GAD	Cancer pulmonaire à petite cellule	Non spécifique
Anti-CARP VIII	Thymome	Non spécifique
Anti-PKC $\gamma$	Mélanome	Non spécifique
Anti-génomique APC	Cancers pulmonaires non à petite cellule	Non spécifique
Anti-Zic2	Cancer pulmonaire à petite cellule	Non spécifique
Anti-CRMP3-4	Cancer pulmonaire à petite cellule	Non spécifique
Anti-GluR $\epsilon$ 2	Thymome	Non spécifique
	Tératome de l'ovaire	Non spécifique

Cancers pulmonaires et néoplasies cardiaques peuvent se compliquer d'infarctus postembolique.

Les complications hémorragiques intraparenchymateuses sont rencontrées lors de localisation secondaires de mélanomes, choriocarcinomes, carcinomes cutanés, ou primitive de gliomes malins. Parfois ces localisations métastatiques intraparenchymateuses s'organisent sur le mode anévrisimal pouvant se rompre secondairement comme c'est le cas avec les carcinomes bronchiques et les choriocarcinomes. Lors de localisations osseuse ou durale les hémorragies peuvent alors être sous- ou épidurales comme dans les carcinomes cutanés, leucémies, lymphomes ou carcinomes hépatocellulaires.

### Syndromes paranéoplasique neurologiques

Les syndromes paranéoplasiques affectant le système nerveux sont définis par la survenue de signes ou symptômes survenant à distance d'une néoplasie, sans relation avec la tumeur elle-même ni avec d'éventuelles métastases ou autres complications de type infectieuse, vasculaire... [46]. Ces dernières années, ces syndromes ont connu des avancées permettant de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués. Leur dénominateur commun repose sur la production d'anticorps en réponse à l'expression par la néoplasie d'un antigène également exprimé par le système nerveux central ou périphérique [47].



Il est important de préciser qu'il existe des modes indirects d'atteinte du système nerveux central, eux aussi de type paranéoplasique. On peut citer, par exemple, la survenue d'un syndrome de *cushing* ou d'une hypercalcémie paranéoplasique compliquée d'encéphalopathie [48]. Ces types de syndromes paranéoplasiques ne seront pas abordés dans cette mise au point. Les syndromes paranéoplasiques affectant le système nerveux constituent un ensemble extrêmement complexe pouvant affecter l'ensemble du système nerveux [47–50]. Plus que de longues listes d'étiologies, l'approche syndromique de ces présentations est particulièrement intéressante car plus adaptée à la pratique clinique quotidienne. La recherche des anticorps dans le sang et/ou LCR est alors adaptée au syndrome présenté par le patient (Tableau 4). Le résultat est souvent négatif, ces anticorps étant inconstamment mis en évidence ; leur sensibilité varie de 0,9 à 25 % selon les études [47,49]. Les explorations complémentaires ciblées à la recherche de la néoplasie sous-jacente peuvent alors être réalisées par une TDM avec injection, au mieux complétée par un PET-scan si nécessaire (Tableau 5). Ces explorations devront être répétées tous les quatre à six mois en cas de négativité de la recherche initiale. Il reste cependant important de garder à l'esprit que certains de ces anticorps sont non spécifiques et la recherche d'une néoplasie peut alors rester négative [51]. Des critères ont ainsi été proposés afin d'aider au diagnostic des syndromes paranéoplasiques (Tableau 6) [49].

### Atteintes iatrogènes

Les complications neurologiques de la chimiothérapie sont fréquentes et la richesse de leurs expressions cliniques témoigne de la diversité de la topographie de leur toxicité potentielle sur l'ensemble du système nerveux. Les manifestations cliniques rencontrées peuvent alors diversement associer : coma, encéphalopathies aiguës, troubles de l'humeur et du comportement, céphalées, crises convulsives, états pseudodéméntiels, troubles visuels, cécité corticale, myélopathie, syndromes extrapyramidaux, syndromes cérébelleux, syndrome méningé, et neuropathies périphériques.

Les atteintes périphériques représentent la majorité des atteintes neurologiques liées à la toxicité des chimiothérapies. Elles font suite à une atteinte directe axonale ou par démyélinisation. Toutes les fibres nerveuses sont susceptibles d'être atteintes : sensitives, motrice mais également végétatives. Certains patients sont particulièrement exposés à ces atteintes périphériques : éthyliques, diabétiques, patients présentant des perturbations du bilan hépatique ou ayant déjà reçu des chimiothérapies neurotoxiques [52]. L'atteinte centrale est moins fréquente et théoriquement peu probable en raison du poids moléculaire des substances utilisées qui empêche le passage de la barrière hémato-méningée. Les doses utilisées et les modalités de leurs administrations rendent compte de leurs mécanismes de toxicité effectivement observée. Ainsi, par exemple, l'administration intrathécale ou intracérébrale directe est associée à la survenue d'une méningite aseptique chez 10 à 50 % des patients, se manifestant alors par un syndrome méningé fébrile dans 60 % des cas, et résolutif dans les 72 heures après l'injection [14]. Une autre des expressions fréquemment rencontrée de toxicité de la chimiothérapie

**Tableau 6** Critères diagnostiques des syndromes paranéoplasiques affectant le système nerveux central.

<p>Critères diagnostiques permettant de retenir le diagnostic de syndromes paranéoplasiques affectant le système nerveux.</p> <p>Association typique d'un syndrome avec la néoplasie correspondante, diagnostiquée dans les 5 ans précédant les premières manifestations neurologiques.</p> <p>Association atypique d'un syndrome avec une néoplasie mais avec résolution complète ou amélioration significative avec le traitement du cancer et en dehors de tout traitement immunomodulateur.</p> <p>Association atypique d'un syndrome avec une néoplasie diagnostiquée dans les 5 ans précédant les premières manifestations neurologiques, mais avec positivités des anticorps classiquement associés au syndrome.</p> <p>Association d'un syndrome, typique ou non, sans cancer associé, avec des anticorps anti neuronaux très spécifiques (anti-Hu, Yo, Ri, CRMP5, Ma2 et amphiphysin).</p>
<p>Critères diagnostiques permettant de retenir comme possible le diagnostic de syndromes paranéoplasiques affectant le système nerveux.</p> <p>Association d'un syndrome typique avec des facteurs de risque de néoplasie, sans présence d'anticorps antineuronaux.</p> <p>Association d'un syndrome, typique ou non, sans cancer associé, avec des anticorps antineuronaux peu spécifiques.</p> <p>Association d'un syndrome atypique avec une néoplasie diagnostiquée dans les deux ans précédant les premières manifestations neurologiques, sans anticorps antineuronaux.</p>

est l'encéphalopathie postérieure réversible (PRES). Ce syndrome radioclinique est caractérisé par des troubles neurologiques d'apparition brutale (confusion, crise convulsive ou état de mal épileptique [53], céphalées, troubles visuels, nausées et vomissements) associées à des anomalies de l'imagerie cérébrale qui sont le mieux identifiées à l'aide d'une IRM [54]. Dans sa forme typique on observe à l'IRM des anomalies de signal bilatérales et symétriques de la substance blanche, localisées dans les régions postérieures pariéto-occipitales [55]. Les zones corticales peuvent occasionnellement être impliquées. Moins souvent, les lobes frontaux, temporaux ou la région de la fosse postérieure peuvent être affectés. Les séquences en T2 pondéré et FLAIR montrent un hypersignal alors que les séquences en diffusion sont normales. Le coefficient apparent de diffusion est augmenté lorsque ces lésions sont réversibles et abaissé lorsqu'elles sont compliquées d'infarctissement [55]. De nombreux agents et substances cytotoxiques ont pu être incriminés [56]. Le Tableau 7 rapporte le spectre des complications neurologiques centrales et périphériques avec les molécules de chimiothérapie habituellement utilisées [12,14].

**Tableau 7** Toxicité neurologique des chimiothérapies.

Classe	Agent	Effets secondaires neurologiques
Alkylants	Cisplatine	Neuropathie périphérique, neuropathie dysautonomique, signe de Lhermitte, encéphalopathie, névrite optique, cécité corticale, PRES, céphalées, myélopathie
	Carboplatine	Neuropathie périphérique, névrite optique, PRES, encéphalopathie, crises convulsives, cécité corticale
	Oxaliplatine	Neuropathie périphérique, altération du champ visuel, PRES
	Ifosphamide	Encéphalopathie, crises convulsives, coma, neuropathie périphérique, syndrome extrapyramidal, syndrome cérébelleux
	Cytarabine	Syndrome cérébelleux, crises convulsives, encéphalopathie, neuropathie périphérique, syndrome démentiel, méningite aseptique
	Carmustine	Encéphalopathie
	Busulfan	Crises convulsives
	Chlorambucil	Crises convulsives, encéphalopathie
	Cyclophosphamide	Encéphalopathie, troubles visuels, crises convulsives
		Temozolomide
	Thiotepa	Méningite aseptique, myélopathie, encéphalopathie, myélopathie
Antimétabolites	Méthotrexate	Méningite aseptique, encéphalopathie, myélopathie si intrathécal, crises convulsives, syndrome démentiel, PRES, céphalées, cécité corticale
	5-Fluorouracil	Syndrome cérébelleux, encéphalopathie, crises convulsives, syndrome extrapyramidal
	Capecitabine	Confusion
	Hydroxyurée	Céphalées, encéphalopathie, crises convulsives
	Cladribine	Confusion, Céphalées, neuropathie périphérique, tétraparésie
	Fludarabine	Céphalées, confusion, paresthésies, syndrome démentiel, cécité corticale, crises convulsives, coma, encéphalopathie
	Gemcitabine	Somnolence, paresthésies, PRES
	Cytarabine	Encéphalopathie, myélopathie, crises convulsives, céphalées, syndrome cérébelleux
Inhibiteurs de la topo-isomérase	Topotecan	Céphalées, paresthésies
	Irinotecan hydrochloride	Encéphalopathie, PRES
	Etoposide	Neuropathie axonale sensitivomotrice, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie, céphalées, crises convulsives
Alkaloides végétaux	Paclitaxel	Neuropathie périphérique, encéphalopathie
	Docétaxel	Neuropathie périphérique, myélopathie, signe de Lhermitte
	Vincristine	Neuropathie périphérique, neuropathie dysautonomique, ataxie, céphalées, crises convulsives, cécité corticale, PRES, syndrome extrapyramidal
	Vinblastine	Neuropathie périphérique, ataxie, diplopie
	l-asparaginase Thalidomide	Encéphalopathie, crises convulsives, céphalées Somnolence, neuropathie périphérique, céphalées, tremblements, encéphalopathie, crises convulsives, syndrome cérébelleux

Tableau 7 (Suite)

Classe	Agent	Effets secondaires neurologiques
	Corticoides Tamoxifene	Tremblements, troubles visuels
Inhibiteur ADN polymerase	Suramin	Neuropathie axonale sensitivomotrice, syndrome Guillain-Barré, encéphalopathie, céphalées
AC monoclonal anti-CD20	Rituximab	Céphalées, paresthésies, PRES
AC monoclonal anti-ErbB2	Trastuzumab	Céphalées, paresthésies
AC monoclonal anti-CD33	Gentuzumab	Céphalées
Inhibiteur des tyrosine kinase	Imatinib	Céphalées, confusion
Cytokines immu- nomodulatrices	Interferon-alfa	Encéphalopathie, PRES, céphalées, crises convulsives, syndrome démentiel, myélopathie, syndrome extrapyramidal
	Interleukin-2	Encéphalopathie, PRES, céphalées, crises convulsives, syndrome démentiel, cécité corticale, syndrome cérébelleux
Anti angiogeniques	Bévacizumab Sunitinib RAF kinase inhibitor BAY 43-9006	Encéphalopathie, PRES Encéphalopathie, PRES Encéphalopathie, PRES
Immunoglobulines intraveineuses		Encéphalopathie, PRES
Globulines anti-lymphocyte		Encéphalopathie, PRES
Agents immuno- suppresseurs	Cyclosporine A Tacrolimus (FK 506) Sirolomus Corticothérapie forte dose	Encéphalopathie, PRES Encéphalopathie, PRES Encéphalopathie, PRES Encéphalopathie, PRES, céphalées, myélopathie
Facteurs de croissance hématopoïétiques		Encéphalopathie, PRES, crises convulsives, cécité corticale
Antibiotiques antitumoraux	Mitomycine C Doxorubicine	Encéphalopathie Encéphalopathie, myélopathie, méningite aseptique
Erythropoïétine		Crises convulsives, PRES, cécité corticale

PRES: *posterior reversible encephalopathy syndrome*.

La radiothérapie joue également un rôle important dans l'arsenal thérapeutique de prise en charge des patients d'oncohématologie. Son utilisation est associée à des complications cérébrales spécifiques qu'il est important de connaître car potentiellement fatales. Des atteintes médullaires et périphériques sont également possibles. Les effets cérébraux attendus d'une irradiation cérébrale évoluent schématiquement en trois phases [57,58]. La phase aiguë (premières semaines suivant l'irradiation) est marquée par des manifestations aiguës et réversibles qui sont imputés à une aggravation de l'œdème cérébral. On observe ainsi l'apparition de céphalées, nausées, vomissements, somnolence, voire une aggravation de la symptomatologie neurologique préexistante. La phase subaiguë (au-delà du premier mois et typiquement jusqu'à six mois après le début de l'irradiation) est marquée par l'apparition d'une encéphalopathie dont l'origine est rapportée à des lésions diffuses de démyélinisation. Les manifestations alors observées associent céphalées, somnolence, fatigabilité et aggravation de déficits préexistants. La phase tardive

(au-delà du sixième mois après le début de l'irradiation) est marquée par des manifestations cliniques variables dont les effets sont liés à des lésions habituellement à type de démyélinisation et/ou vasculaires aboutissant au maximum à une nécrose cérébrale. La symptomatologie observée dépend alors de la localisation de l'atteinte. Ainsi, les lésions de nécrose focale se manifestent habituellement par des signes en rapport avec une hypertension intracrânienne ou par des crises convulsives. Lorsque l'atteinte concerne la substance blanche on observe des troubles de mémoire et un syndrome démentiel parfois marqué. Enfin, lors d'une atteinte à type de leucoencéphalopathie il peut s'associer une ataxie, une confusion, une dysarthrie, des crises convulsives et au maximum un syndrome démentiel d'intensité variable. Certains patients âgés (> 60 ans) ou atteints de lymphomes cérébraux sont particulièrement à risque de présenter ces effets secondaires graves de la radiothérapie. L'hypertension artérielle, diabète, hyperlipidémie semblent être également des facteurs prédictifs de mauvaise tolérance [57,58]. Il est admis qu'une dose maxi-

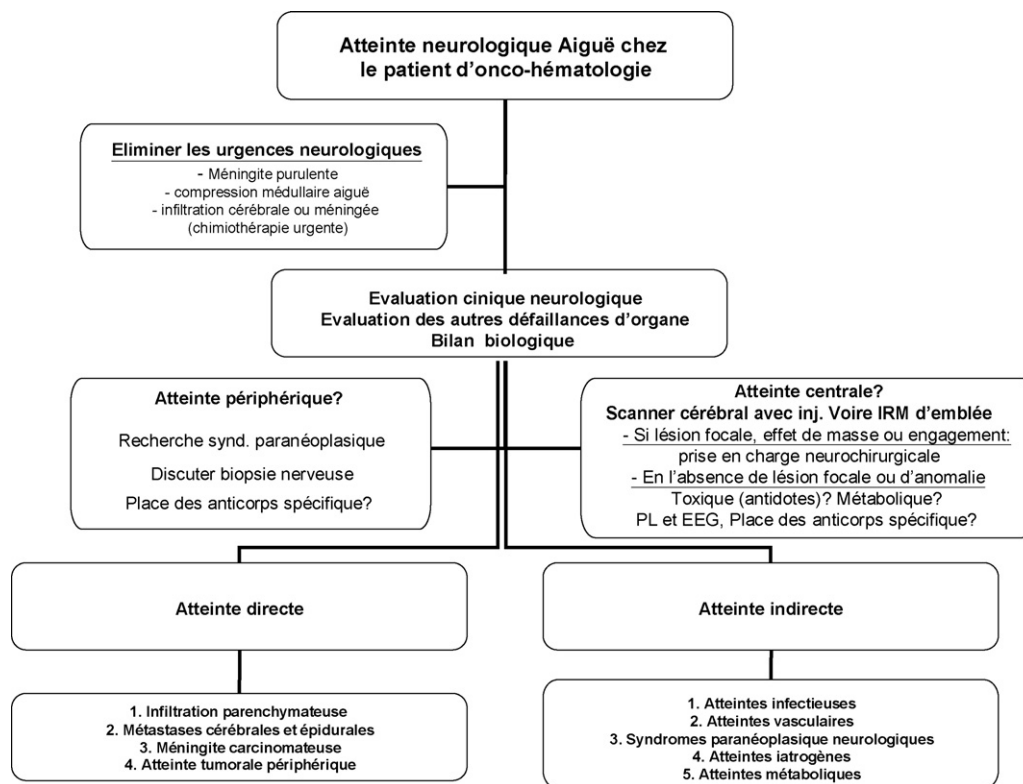


Figure 1 Orientation diagnostique chez un patient d'oncohématologie présentant une atteinte neurologique.

male d'irradiation de 50 Gy en cas d'irradiation totale, ou de 60 Gy en cas d'irradiation focale est associée à un risque de nécrose inférieure à 5 % à cinq ans, si ces irradiations ont été fractionnées, c'est-à-dire réalisées à raison d'une dose inférieure à 2 Gy par séance d'irradiation [58,59]. L'irradiation cérébrale peut également être responsable d'anomalies vasculaires à type sténose artérielle intracrânienne, thrombose carotidienne interne, état lacunaire, rupture carotidienne interne, anévrisme artériels intracrâniens, angiomes caverneux, malformations vasculaires cryptiques [58].

Le principal diagnostic différentiel des lésions induites par la radiothérapie est représenté par l'évolution locale de la tumeur elle-même. Le diagnostic positif peut alors s'avérer extrêmement difficile à mettre en évidence. La réalisation d'un PET-scan ou d'une spectro-IRM peuvent aider à différencier ces deux hypothèses, les lésions de radionécroses étant typiquement « froides » et donc non rehaussées par les marqueurs radioactifs du métabolisme injectés. Dans ce cas, la certitude diagnostique repose sur l'analyse anatomopathologique et seule une biopsie cérébrale stéréotaxique permettra alors d'éliminer une progression tumorale [58].

Les irradiations médullaires peuvent être responsables d'une neuropathie motrice postradique, le plus souvent de topographie lombosacrée qui associe fonte et faiblesse musculaire, aréflexie et des troubles sphinctériens. Ces lésions se développent dans les deux à huit mois suivant l'irradiation [60]. Les atteintes périphériques liées aux radiations affectent principalement les plexus brachial et lombaire dont les manifestations cliniques se révèlent dans les cinq mois à cinq ans après l'irradiation [60].

Il est également important de retenir les nombreuses complications iatrogènes potentielles des traitements psychotropes et antalgiques que reçoivent habituellement ces patients [60,61]. En absence de contre-indication, l'injection d'antidotes tels que la naloxone ou le flumazénil permettront alors de redresser le diagnostic.

### Atteintes métaboliques

La survenue d'une complication métabolique est toujours possible. La négligence de ces troubles aboutit généralement à leur majoration et à une expression clinique alors d'autant plus marquée. Les manifestations neurologiques sont alors fréquentes et souvent très parlantes. On observe ainsi des états pouvant principalement associer une encéphalopathie et des troubles de la conscience d'intensité variable, de la simple confusion au coma. On retient comme principales étiologies métaboliques les hypoglycémies, hypercalcémies, hypo- et hypernatrémies, hyperurémie en rapport avec une insuffisance rénale aiguë, hyperammoniémie, acidose lactique et insuffisance surrénalienne. Les manifestations cliniques satellites associées permettent d'orienter la recherche du trouble métabolique alors présenté par le patient. Leur mise en évidence est simple et ces troubles métaboliques doivent être systématiquement recherchés devant toute nouvelle manifestation neurologique chez ces patients. Il convient alors d'identifier la cause primitive à l'apparition de ces désordres qui peuvent être en rapport avec une dysfonction d'organe témoignant de l'évolutivité de la néoplasie sous-jacente,

d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques entreprises (chimiothérapie en particulier) ou d'un syndrome paranéoplasique sous-jacent [62].

### Conduite diagnostique pratique face à l'apparition d'une atteinte neurologique chez un patient d'oncohématologie

La conduite diagnostique est relativement standardisée. Outre la reconstitution précise de l'anamnèse et un examen clinique complet, elle fait appel à la réalisation d'explorations complémentaires d'abord simples puis plus complexes (Fig. 1). Tomodensitométrie, électroencéphalogramme et ponction lombaire font partie des explorations facilement réalisables. L'accès à l'IRM devrait pouvoir être quasi systématique compte tenu de la richesse des informations qu'elle apporte et du large spectre des étiologies potentielles.

En cas d'incertitude diagnostique persistante en dépit de ces explorations, la réalisation d'une biopsie (stéréotaxique cérébrale, méningée, ou nerveuse) devient incontournable. Le diagnostic reste cependant indéterminé dans près de 14 % des cas [16].

### Conclusions

Cette revue fournit des données objectives sur les complications aiguës neurologiques chez les patients d'oncohématologie. Elle reprend les éléments de la littérature à travers une classification empirique. Des données récentes et objectives sur les patients d'hématologie ou d'oncologie avec atteinte neurologique sont nécessaires. Redéfinir l'incidence des complications neurologiques, le spectre des étiologies, la corrélation diagnostic-pronostic, est une étape primordiale avant de pouvoir identifier les patients les plus à même de bénéficier d'une prise en charge intensive sur le plan diagnostique et thérapeutique. Enfin, la place de la biopsie neurochirurgicale est cruciale. Sa place relativement tardive dans les schémas de prise en charge actuel pourrait être remise en cause s'il était démontré un impact pronostic péjoratif de l'absence de diagnostic.

### Conflit d'intérêt

Nous déclarons n'avoir bénéficié d'aucun support financier et n'avoir aucun conflit d'intérêt.

### Références

- [1] Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–92.
- [2] Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 2002;360:1131–5.
- [3] Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med* 2008;148:728–36.
- [4] Yabroff KR, Lamont EB, Mariotto A, et al. Cost of care for elderly cancer patients in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:630–41.
- [5] Azoulay E, Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2006;32:808–22.
- [6] Azoulay E, Thiery G, Chevret S, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:360–70.
- [7] Larche J, Azoulay E, Fieux F, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003;29:1688–95.
- [8] Pene F, Percheron S, Lemiale V, et al. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008;36:690–6.
- [9] Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, Porcher R, Schlemmer B, Azoulay E. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med* 2007;33:765–72.
- [10] Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol* 2006;24:4003–10.
- [11] Darmon M, Ciroidi M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Crit Care* 2006;10:211.
- [12] Plotkin SR, Wen PY. Neurologic complications of cancer therapy. *Neurol Clin* 2003;21:279–318.
- [13] Recht L, Mrugala M. Neurologic complications of hematologic neoplasms. *Neurol Clin* 2003;21:87–105.
- [14] Sul JK, Deangelis LM. Neurologic complications of cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 2006;33:324–32.
- [15] Wen PY, Schiff D. Neurologic complications of solid tumors. *Neurol Clin* 2003;21:107–40, viii.
- [16] Denier C, Bourhis JH, Lacroix C, et al. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology* 2006;67:1990–7.
- [17] <http://www.iaarcfr/WHO-BlueBooks/pdf/Classification/ICDNeurospdf>.
- [18] DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med* 2001;344:114–23.
- [19] Morgenstern LB, Frankowski RF. Brain tumor masquerading as stroke. *J Neurooncol* 1999;44:47–52.
- [20] Metcalfe SE, Grant R. Biopsy versus resection for malignant glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002034.
- [21] Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000;92:261–6.
- [22] Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin* 2003;21:1–23, vii.
- [23] Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978;19:579–92.
- [24] Demir H, Berk F, Raderer M, et al. The role of nuclear medicine in the diagnosis of cancer of unknown origin. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:164–73.
- [25] Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* 1999;35:1076–82.
- [26] Standards, options et recommandations 2002 pour la prise en charge des patients atteints de carcinome de site prise en charge des patients atteints de carcinome de site primitif inconnu (rapport intégral). <http://www.sor-cancer.fr>.
- [27] Andrews DW. Current neurosurgical management of brain metastases. *Semin Oncol* 2008;35:100–7.
- [28] Byrne TN, Borges LF, Loeffler JS. Metastatic epidural spinal cord compression: update on management. *Semin Oncol* 2006;33:307–11.



- [29] Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol* 2004;15(Suppl. 4):iv285–91.
- [30] Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2005;23:3605–13.
- [31] Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 2006;5:443–52.
- [32] Nieuwenhuizen L, Biesma DH. Central nervous system myelomatosis: review of the literature. *Eur J Haematol* 2008;80:1–9.
- [33] Jaeckle KA. Neoplastic meningitis from systemic malignancies: diagnosis, prognosis and treatment. *Semin Oncol* 2006;33:312–23.
- [34] Ramchandren S, Dalmau J. Metastases to the peripheral nervous system. *J Neurooncol* 2005;75:101–10.
- [35] Antoine JC, Camdessanche JP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Presse Med* 2007;36:1418–26.
- [36] Pruitt AA. Central nervous system infections in cancer patients. *Semin Neurol* 2004;24:435–52.
- [37] Safdieh JE, Mead PA, Sepkowitz KA, Kiehn TE, Abrey LE. Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer. *Neurology* 2008;70:943–7.
- [38] van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849–59.
- [39] Klastersky J, Aoun M. Opportunistic infections in patients with cancer. *Ann Oncol* 2004;15(Suppl. 4):iv329–35.
- [40] Dougan C, Ormerod I. A neurologist's approach to the immunosuppressed patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(Suppl. 1):i43–9.
- [41] Segal BH, Freifeld AG, Baden LR, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Cancer Netw* 2008;6:122–74.
- [42] Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol Clin* 2003;21:167–92.
- [43] Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:16–35.
- [44] Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology* 2004;62:2025–30.
- [45] Coplin WM, Cochran MS, Levine SR, Crawford SW. Stroke after bone marrow transplantation: frequency, aetiology and outcome. *Brain* 2001;124:1043–51.
- [46] Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543–54.
- [47] Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327–40.
- [48] Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol* 2006;33:270–98.
- [49] Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:22.
- [50] de Beukelaar JW, Sillevs Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist* 2006;11:292–305.
- [51] Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682–90.
- [52] Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003;63:1549–63.
- [53] Kozak OS, Wijdicks EF, Manno EM, Miley JT, Rabinstein AA. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology* 2007;69:894–7.
- [54] Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494–500.
- [55] Lamy C, Oppenheim C, Meder JF, Mas JL. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14:89–96.
- [56] Legriël S, Bruneel F, Spreux-Varoquaux O, et al. Lysergic acid amide-induced posterior reversible encephalopathy syndrome with status epilepticus. *Neurocrit Care* 2008.
- [57] Laack NN, Brown PD. Cognitive sequelae of brain radiation in adults. *Semin Oncol* 2004;31:702–13.
- [58] Cross NE, Glantz MJ. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurol Clin* 2003;21:249–77.
- [59] Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:674–81.
- [60] Delaney A, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA, Fallon M. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *Br J Anaesth* 2008.
- [61] Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer* 2007;110:1665–76.
- [62] Spinazze S, Schrijvers D. Metabolic emergencies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58:79–89.