

Urgences neurologiques

Introduction

- Les complications neurologiques liées au cancer sont nombreuses et variées.
- Elles peuvent donner des signes neurologiques localisés ou un tableau diffus appelé souvent encéphalopathie avec un syndrome confusionnel.

**Stéphane Legriel
Hélène Marijon
Michael Darmon
Virginie Lemiale
Jean-Pierre Bedos
Benoît Schlemmer
Elie Azoulay**

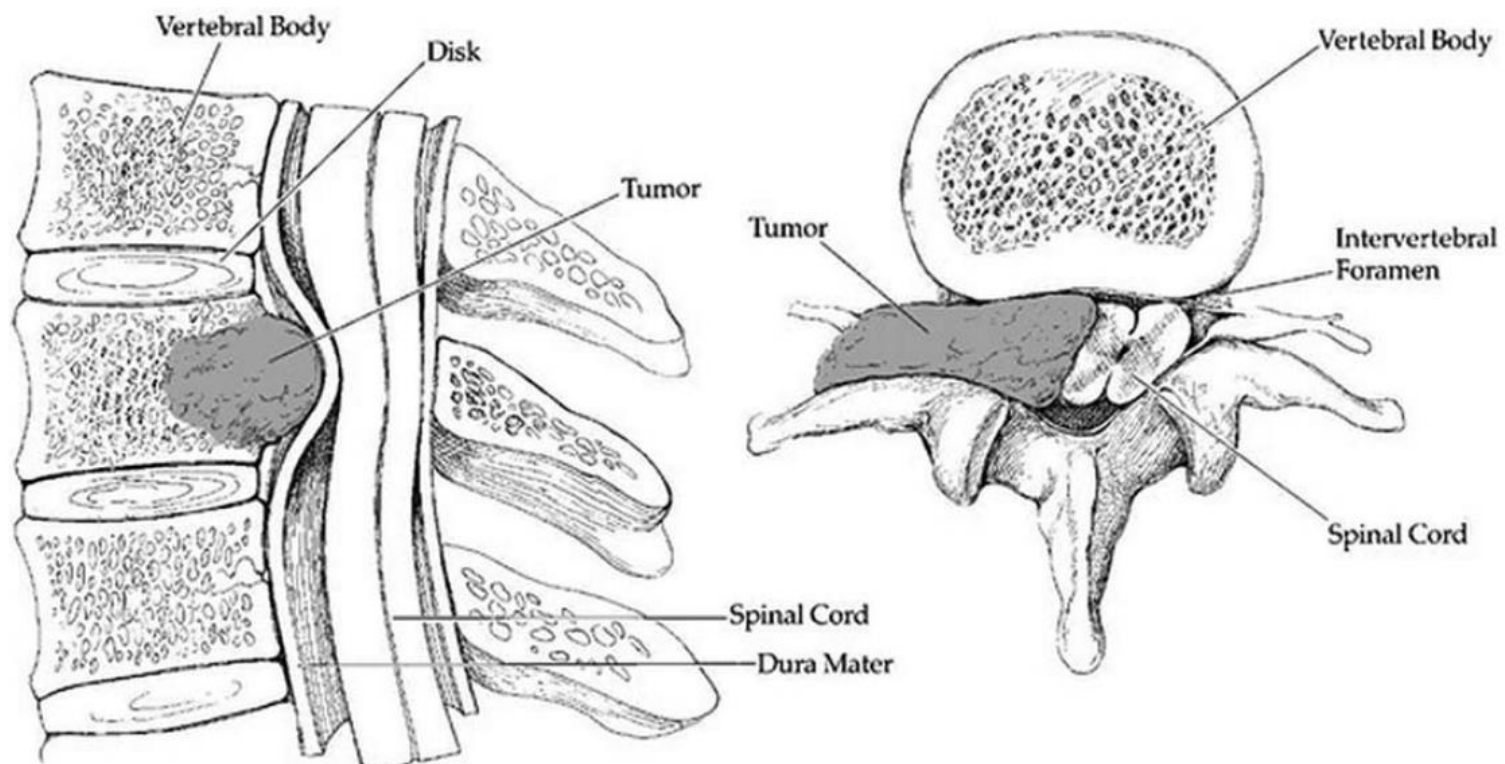
Central neurological complications in critically ill patients with malignancies

Table 2 Patient characteristics and univariate predictors of hospital mortality

No. (%) or median (interquartile range)	All patients (<i>n</i> = 100)	Survivors (<i>n</i> = 55)	Nonsurvivors (<i>n</i> = 45)	OR	95% CI	<i>P</i> value
Reason for neurological admission (one or more)						
Coma	56 (56%)	27 (49%)	29 (64%)	1.88	0.83–4.21	0.12
Status epilepticus	36 (36%)	17 (31%)	19 (43%)	1.69	0.74–3.88	0.21
Focal sign at presentation	35 (35%)	15 (27%)	20 (44%)	2.13	0.92–4.92	0.07
Encephalopathy	31 (31%)	17 (31%)	14 (31%)	1.01	0.43–2.36	0.98
Seizure without status epilepticus	12 (12%)	11 (20%)	1 (2%)	0.09	0.01–0.74	0.02
Meningeal symptoms	7 (7%)	3 (5%)	4 (9%)	1.69	0.36–7.98	0.51
Investigations in the ICU						
Abnormal lumbar puncture (<i>n</i> = 46)	17 (37%)	6 (11%)	11 (24%)	2.64	0.89–7.83	0.08
Time from neurological impairment onset to etiological diagnosis (days)	1 (0–4)	0 (0–2)	1 (0–5)	1.01	0.98–1.03	0.17
Cause of neurological manifestations (one or more)						
Direct CNS involvement						
Malignant brain infiltration	21 (21%)	10 (18%)	11 (24%)	1.45	0.55–3.82	0.44
Metastases	12 (12%)	5 (9%)	7 (16%)	1.84	0.54–6.25	0.33
Indirect CNS involvement						
Central nervous system injury	56 (56%)	26 (47%)	30 (67%)	2.23	0.98–5.04	0.05
Drug-related ^a	28 (28%)	20 (36%)	8 (18%)	0.37	0.15–0.97	0.04
Vascular ^b	20 (20%)	9 (16%)	11 (24%)	1.65	0.62–4.43	0.32
Metabolic ^c	17 (17%)	10 (18%)	7 (16%)	0.83	0.28–2.38	0.73
Central nervous system infection ^d	9 (9%)	3 (6%)	6 (13%)	2.61	0.61–11.12	0.19
Undetermined	13 (13%)	7 (13%)	6 (13%)	1.05	0.33–3.39	0.92
Treatments in the ICU						
Mechanical ventilation	60 (60%)	26 (47%)	34 (76%)	3.33	1.40–7.90	0.006
Duration of mechanical ventilation (days)	4 (2–9)	3 (2–5)	6 (3–12)	1.24	1.06–1.45	0.008
Vasoactive agents	15 (15%)	3 (5%)	12 (27%)	6.30	1.65–24.03	0.007
Anticancer chemotherapy	15 (15%)	7 (13%)	8 (18%)	1.48	0.49–4.46	0.48

Epidurite carcinomateuse

Il s'agit d'une urgence absolue, une moelle comprimée depuis plusieurs semaines pouvant se sectionner subitement par compression médullaire



Étiologie de la compression médullaire

- épidurite carcinomateuse : de loin la cause la plus fréquente chez le cancéreux
- infection (ostéomyélite)
- traumatisme : tassement ostéoporotique, hématome
- arthrose cervicale sévère
- hernie discale

Tableau clinique

- douleurs radiculaires (! donnent le niveau)
- parésie avec syndrome pyramidal
- hypo- ou anesthésie (niveaux sensitifs)
- troubles sphinctériens
- syndrome de la queue de cheval

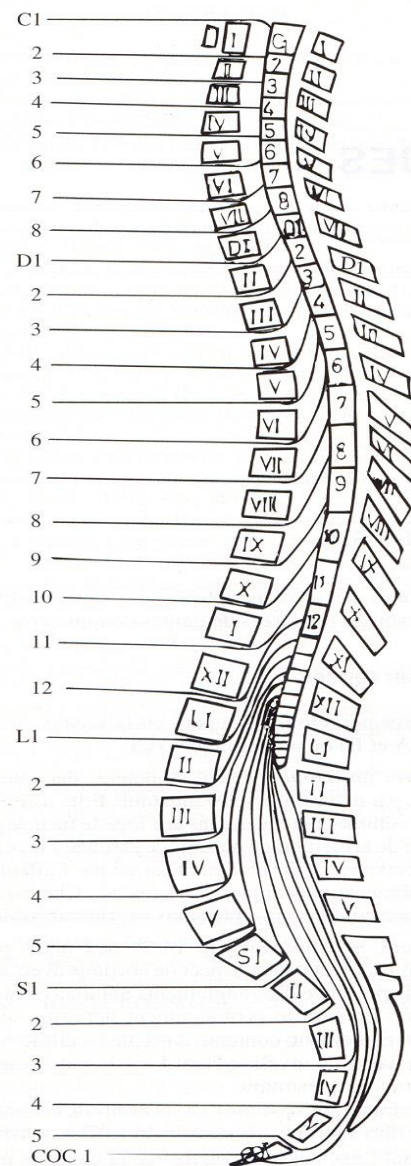


FIG. 14-1. — REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES RACINES
ET DES NERFS RACHIDIENS ET DE LEURS RAPPORTS
AVEC LE CANAL RACHIDIEN

Syndromes radiculaires

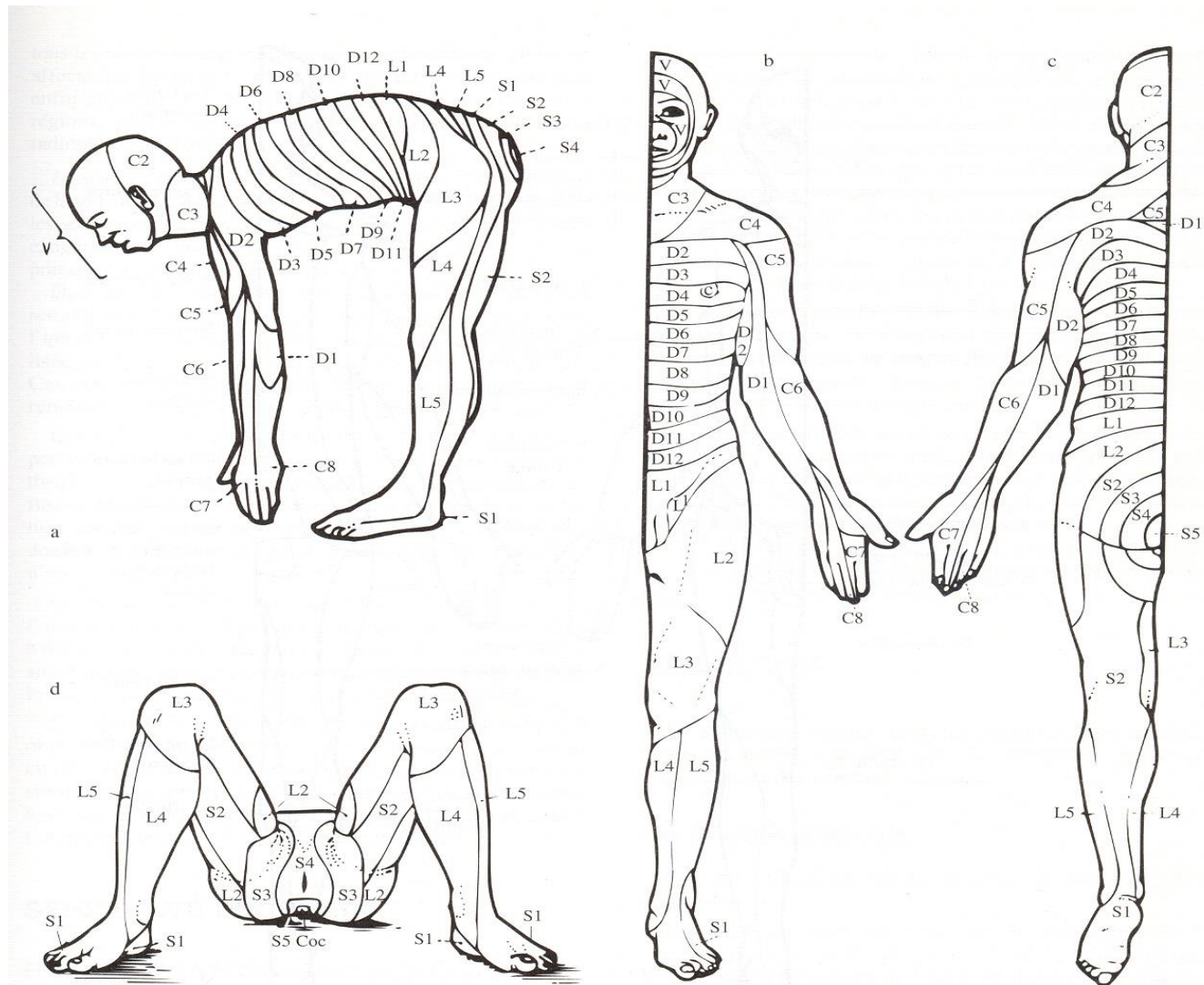
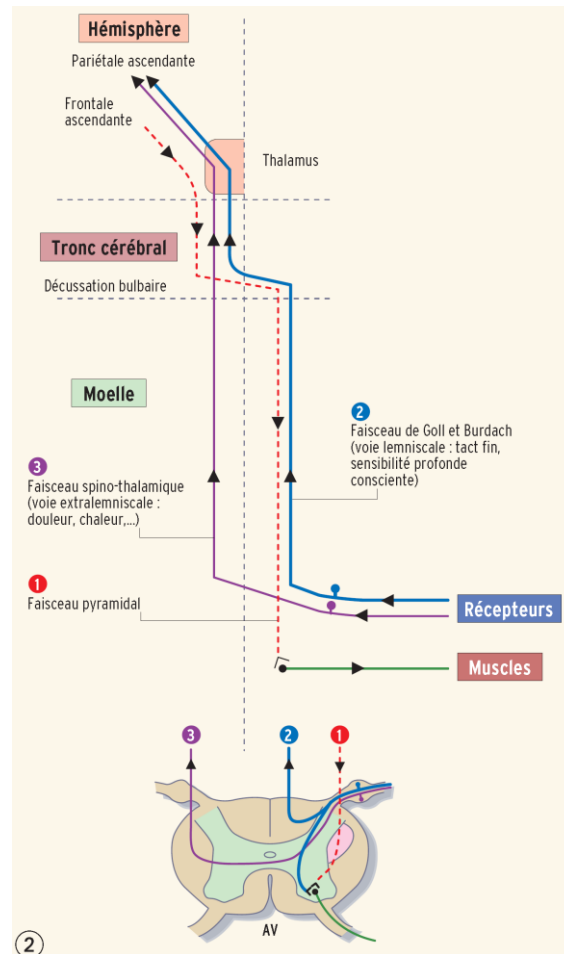


FIG. 2-7. — DISTRIBUTION DES DERMATOMES

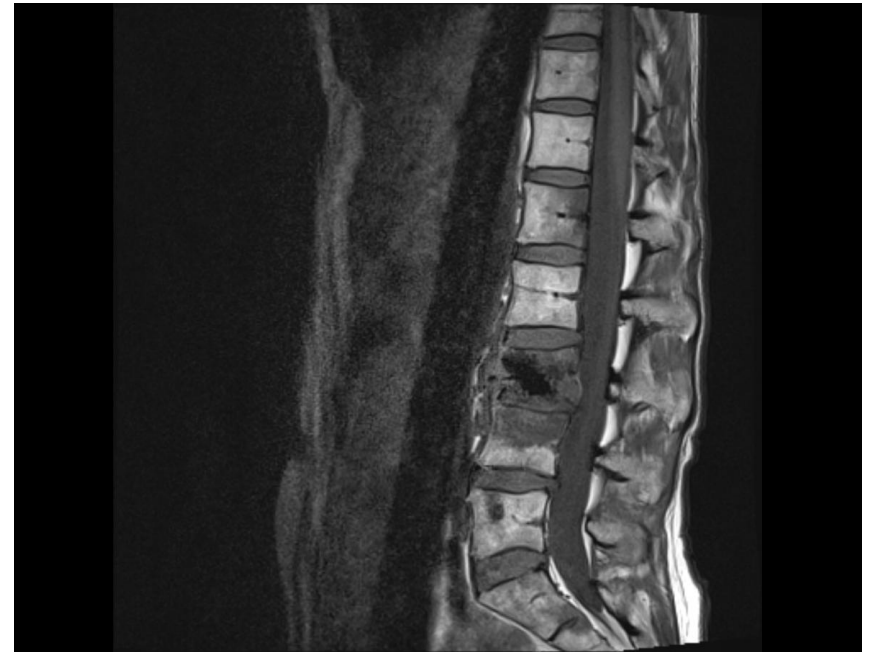
a : vue de profil en position quadrupède, b : vue de face, c : vue de dos, d : vue périnéale (In P. Bessou, le système nerveux. Villeurbanne, SIMEP, 1978. Reproduit avec l'aimable autorisation du Pr. P. Bessou).

Syndrome médullaire



Diagnostic

CT scan ou RMN en précisant le niveau des coups par l'examen neurologique



Traitement

- corticothérapie (effet antiœdémateux) : bolus i.v. de dexaméthasone (10 mg) puis 4x4 mg/j pendant 3 à 7 jours à réduire progressivement en 2 semaines
- radiothérapie, chimiothérapie ou chirurgie selon le contexte (avis à demander en urgence)

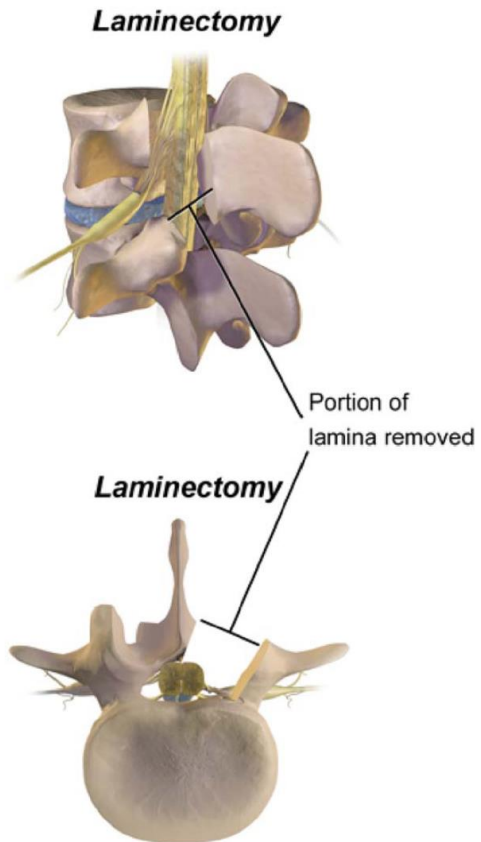


Figure 5. Depiction of laminectomy. The lamina connects the spinous process with the pedicles. During laminectomy, a portion of the lamina is removed. Illustration by BruceBlaus reprinted with permission.¹⁶

TABLE 1. Comparison of Different Radiation Schedules and Results

Source	Radiation Schedules Compared (No. of Patients)	Regain of Ambulation in Previously Nonambulatory Patients	Posttreatment Ambulatory Rate	In-Field Recurrence Rate at 2 y
Rades 2009 ²² (retrospective)	1 × 8 Gy (261)	25%	69%	24%
	5 × 4 Gy (279)	26%	68%	26%
	10 × 3 Gy (274)	26%	63%	14%
	15 × 2.5 Gy (233)	24%	66%	9%
	20 × 2 Gy (257)	30%	74%	7%
Source	Radiation Schedules Compared (No. of Patients)	Improvement of Motor Function	In-Field Re-Irradiation at 1 y	
Rades 2015 ²³ (matched pairs analysis)	1 × 8 Gy (121)	17%	30%	
	5 × 4 Gy (121)	19%	22%	
Source	Radiation Schedules Compared	Regain of Ambulation in Previously Nonambulatory Patients	Posttreatment Ambulatory Rate	In-Field Recompression After Treatment
Maranzano 2009 ²⁴ (randomized)	1 × 8 Gy	16%	62%	6%
	2 × 8 Gy	26%	69%	2.50%

VOLUME 28 · NUMBER 22 · AUGUST 1 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Matched Pair Analysis Comparing Surgery Followed By Radiotherapy and Radiotherapy Alone for Metastatic Spinal Cord Compression

*Dirk Rades, Stefan Huttenlocher, Juergen Dunst, Amira Bajrovic, Johann H. Karstens, Volker Rudat,
and Steven E. Schild*

Table 1. Comparison of the Distribution of the Potential Prognostic Factors in the Two Treatment Groups

Characteristic	No.	Surgery + Radiotherapy		Radiotherapy Alone	
		No. of Patients	%	No. of Patients	%
Age, years					
≤ 63	167	55	51	112	52
≥ 64	157	53	49	104	48
Sex					
Female	105	35	32	70	32
Male	219	73	68	146	68
ECOG performance status					
1-2	145	48	44	97	45
3-4	179	60	56	119	55
Type of primary tumor					
Breast cancer	42	14	13	28	13
Prostate cancer	33	11	10	22	10
Myeloma/lymphoma	48	16	15	32	15
Lung cancer	98	33	31	65	30
Other tumors	103	34	31	69	32
No. of involved vertebrae					
1-2	135	45	42	90	42
≥ 3	189	63	58	126	58
Other bone metastases at the time of radiotherapy					
No	133	42	39	91	42
Yes	191	66	61	125	59
Visceral metastases at the time of radiotherapy					
No	188	62	57	126	58
Yes	136	46	43	90	42
Interval from tumor diagnosis to MSCC, months					
< 12	184	61	56	123	57
≥ 12	140	47	44	93	43
Ambulatory status before radiotherapy					
Not ambulatory	120	40	37	80	37
Ambulatory	204	68	63	136	63
Time developing motor deficits before radiotherapy, days					
1-7	117	38	35	79	37
> 7	207	70	65	137	63
Radiotherapy regimen, Gy					
5 × 4	9	3	3	6	3
10 × 3	138	46	43	92	43
15 × 2.5/20 × 2	177	59	55	118	55

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; MSCC, metastatic spinal cord compression.

Table 3. Univariate Analysis: Local Control and Overall Survival After RT

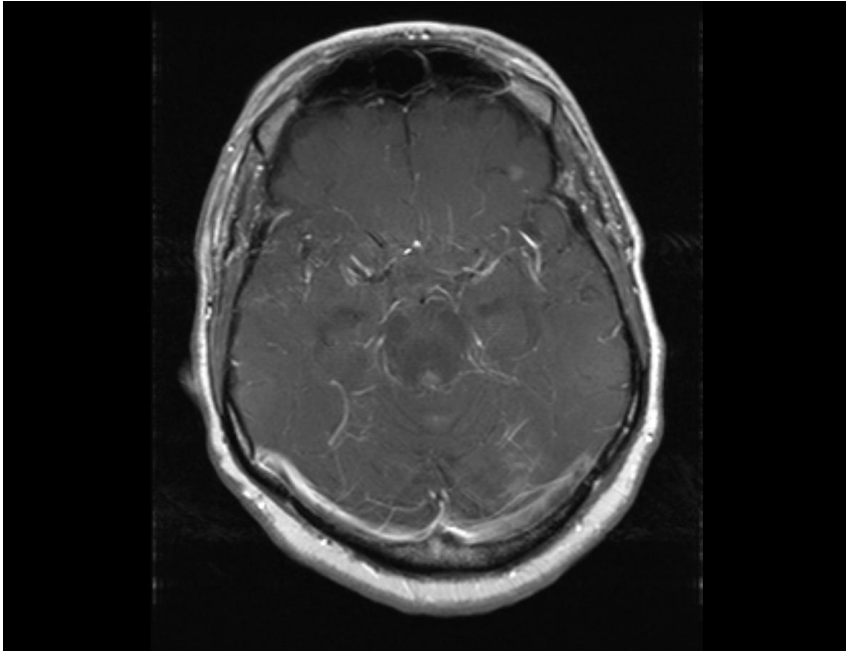
Parameter	No.	Local Control			Overall Survival		
		6 Months (%)	12 Months (%)	<i>P</i>	6 Months (%)	12 Months (%)	<i>P</i>
Treatment regimen							
Surgery + RT	108	96	90		59	47	
RT alone	216	98	91	.48	57	40	.50

Table 5. Subgroup Analyses: Comparison of Surgery + Radiotherapy and Radiotherapy Alone With Respect to Motor Function

Parameter	No.	Better		No Change		Worse		<i>P</i>
		No.	%	No.	%	No.	%	
DDS + stabilization	210							
Surgery + radiotherapy	70	20	29	45	64	5	7	
Radiotherapy alone	140	41	29	81	58	18	13	.65
Laminectomy	114							
Surgery + radiotherapy	38	9	24	14	37	15	39	
Radiotherapy alone	76	16	21	41	54	19	25	.35
Solid tumors	276							
Surgery + radiotherapy	92	18	20	55	60	19	21	
Radiotherapy alone	184	38	21	109	59	37	20	.84
Solid tumors with DDS + stabilization	168							
Surgery + radiotherapy	56	11	20	41	73	4	7	
Radiotherapy alone	112	24	21	70	63	18	16	.50
Solid tumors with laminectomy	108							
Surgery + radiotherapy	36	7	19	14	39	15	42	
Radiotherapy alone	72	14	19	39	54	19	26	.24

Abbreviation: DDS, direct decompressive surgery.

Méningite carcinomateuse



La méningite carcinomateuse est de diagnostic difficile et nécessite une prise en charge thérapeutique rapide afin d'éviter des séquelles neurologiques irréversibles.

Présentations cliniques évocatrices

- signes méningés : exceptionnel !
- signes d'atteinte diffuse et non systématisée du système nerveux périphérique (racines rachidiennes et nerfs périphériques)
- encéphalopathie, troubles de la conscience, troubles neuropsychiatriques
- syndrome de la queue de cheval
- douleurs (céphalées, douleurs radiculaires)

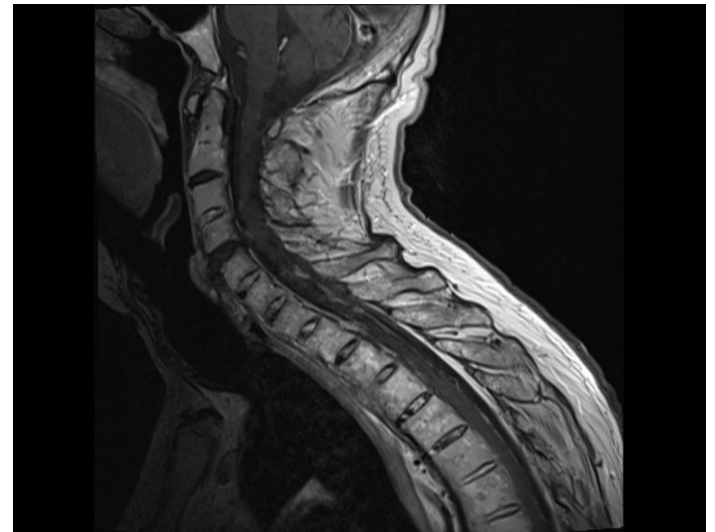
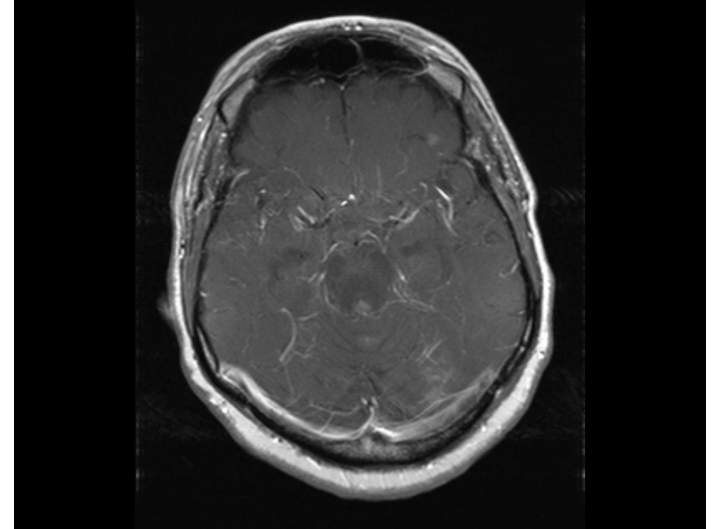
Symptômes et signes cliniques présents lors du diagnostic de méningite carcinomateuse

Atteinte du SNC	Signes	%	Symptômes	%
Cérébral	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles neuropsychologiques - Épilepsie, syncope - Œdème papillaire - Diabète insipide - Hémiparésie - Atteinte cérébelleuse 	27 à 62 11 à 18 11 4 2 15	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Troubles neuropsychologiques - Troubles de la marche - Nausées, vomissements - Troubles de la coordination - Troubles de la conscience - Sensations vertigineuses 	51 à 66 26 à 33 27 22 à 34 20 4 4
Nerfs crâniens	III, IV, VI II V VII VIII IX / X XII	5 à 36 6 à 19 6 à 10 10 à 30 7 à 18 2 à 6 5 à 10	<ul style="list-style-type: none"> - Diplopie - Baisse d'acuité visuelle - Paralyse faciale - Baisse d'acuité auditive - Hypoagueusie - Dysphonie, dysphagie - Vertiges 	20 à 36 9 à 10 10 10 à 14 4 2 à 7 2
Atteinte médullaire	<ul style="list-style-type: none"> - Raideur de la nuque - Faiblesse - Troubles de la sensibilité - Attitudes antalgiques - Troubles sphinctériens anaux 	9 à 13 73 32 15 5 à 14	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit moteur - Paresthésies - Radiculalgies - Douleurs cervicales - Troubles sphinctériens vésicaux 	34 à 46 33 à 42 26 à 37 31 à 37 16 à 18

(selon Groves, 2008. Réf. 9) **SNC** : système nerveux central.

Diagnostic

- examen du LCR (ponction lombaire) :
 - \uparrow protéines
 - \downarrow glucose (rapport glycorachie/glycémie $< 0,5$:
faire glycémie concomitante!)
 - présence de cellules néoplasiques
- RMN névraxe (localisation selon symptômes):
infiltration méningée



Ponction lombaire

ASP: Jaune clair, présence d'un coagulum			
RBC:	+ 1200	/ μ L	0-5
WBC:	+ 122	/ μ L	<5.1
PMN:	96	%	
LYMPH:	3	%	
MONO:	1	%	
EOS:	0	%	
BASO:	0	%	
MACRO:	0	%	
NEO:	PRESENCE		
GLU-LCR:	- 9	mg/dL	45-80
PT-LCR:	+ 33.354	g/L	0.15-0.45
COMMENT: Aspect xanthochrome			

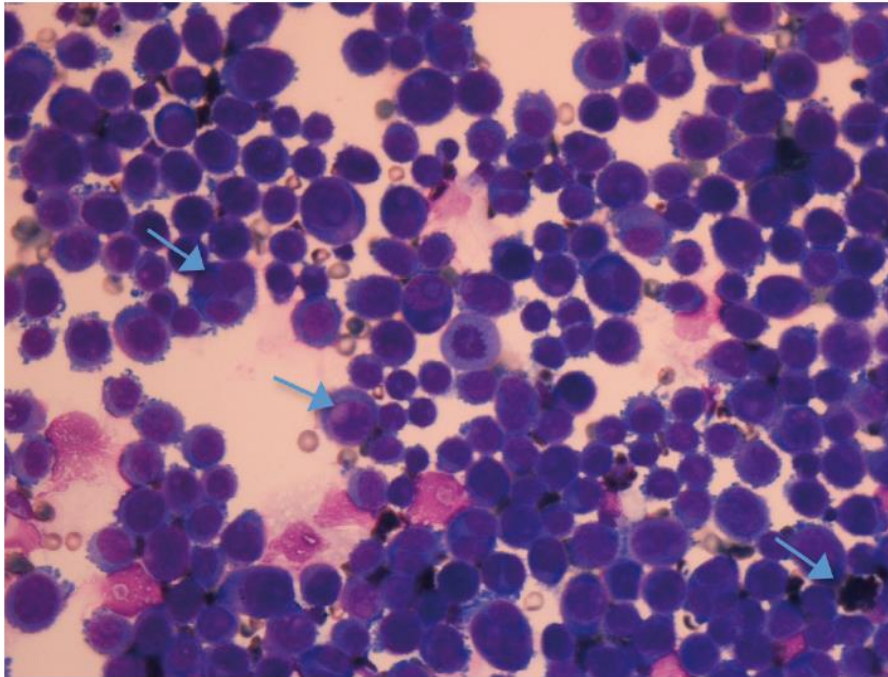


FIGURE 3 Analyse cytologique du liquide céphalorachidien d'un patient ayant un mélanome avec des métastases leptoméningées. Coloration au MGG, grossissement x400. Pigments de mélanine, cellules multinucléées, noyaux volumineux.

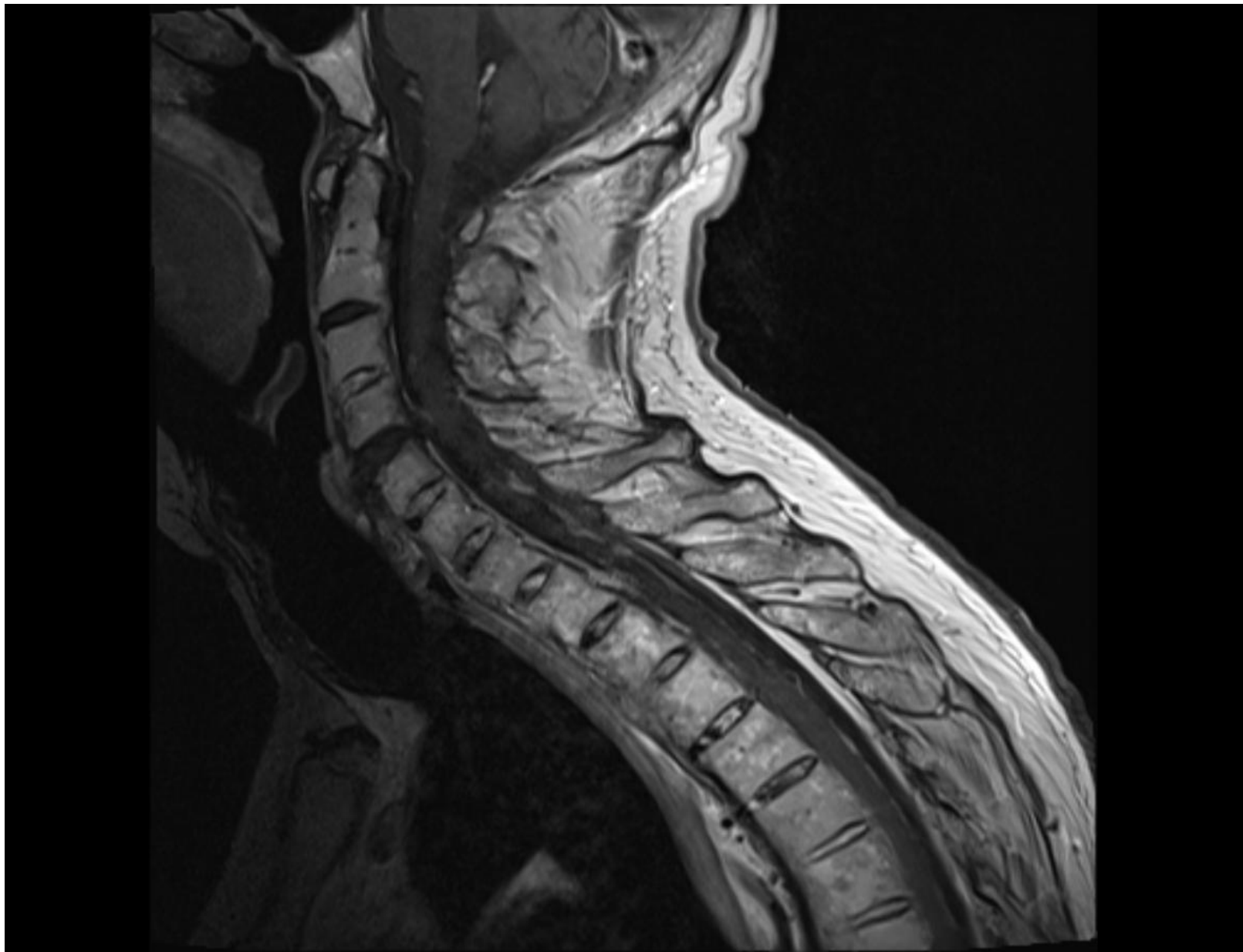
IRM

TABEAU 2

Protocole d'IRM recommandé au diagnostic.

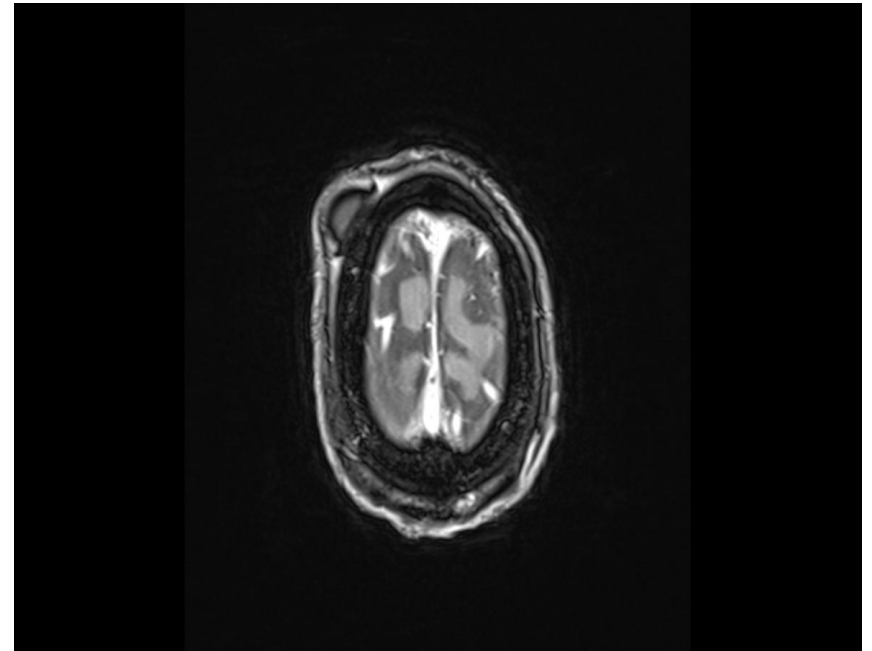
Diagnostic	Étage cérébral : séquences axiales T1, FLAIR, diffusion, T2*, 3D gadolinium T1, 3D gadolinium FLAIR. Étage médullaire : séquence en sagittal T1 gadolinium +/- axiales
Suivi	Étage cérébral : des séquences 3D gadolinium en T1 et des séquences 3D gadolinium en FLAIR Étage médullaire : séquence sagittale en T1 gadolinium +/- axiales

L'injection se fait dans les 5 à 10 minutes avant l'acquisition des images. Les examens doivent être réalisés sur le même appareil, si possible lors du suivi. **IRM** : imagerie par résonance magnétique.



Traitement

- classique : administration intrathécale (par PL ou réservoir intraventriculaire d'Ommaya) de **méthotrexate** (12,5 mg Ledertrexate SP 2x/sem avec éventuellement administration concomitante d'acide folinique par voie systémique) associée à l'**irradiation** des zones symptomatiques.
- alternatives : thiotepa ou AraC par voie intrathécale
- en cas de réaction méningée à la chimiothérapie : y associer par voie intrathécale une ampoule de dexaméthasone (5mg)



original article

Annals of Oncology 21: 2183–2187, 2010

doi:10.1093/annonc/mdq232

Published online 29 April 2010

Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis

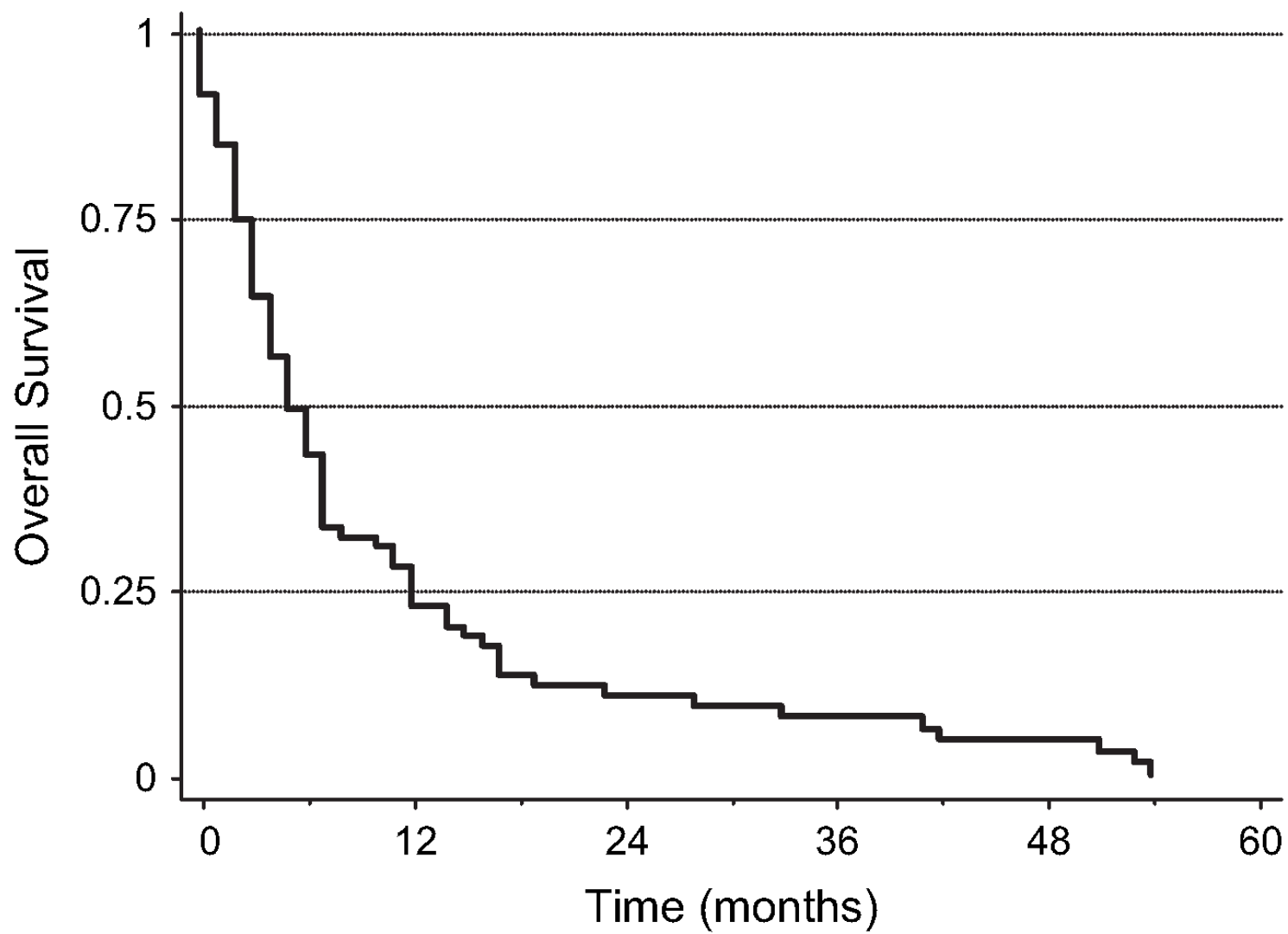
H. Gauthier¹, M. N. Guilhaume¹, F. C. Bidard¹, J. Y. Pierga^{1,2}, V. Girre¹, P. H. Cottu¹, V. Laurence¹, A. Livartowski¹, L. Mignot¹ & V. Diéras^{1*}

¹Department of Medical Oncology, Institut Curie, Paris, France; ²University Paris Descartes, Paris

Neurologic symptoms (at MC diagnosis)	
Headache	34 (37)
Cranial nerves symptoms	25 (27)
Cerebellar signs	24 (26)
Nausea–vomiting	23 (25)
Visual disturbance	22 (24)
Radicular pain	21 (23)
Glasgow Coma Scale < 15	21 (23)
Paresthesia	19 (21)
Meningism	12 (13)
Motor deficit	11 (12)
Dysarthria	2 (2)

91 patientes

OS of the whole cohort



Atteintes SNC

Divers présentations possibles aux urgences :

- troubles de la vigilance (coma)
- crises convulsives (voire état de mal épileptique)
- signes focaux comme une hémiparésie
- encéphalopathie diffuse avec confusion et troubles de la vigilance
- symptômes méningés

Les encéphalopathies

Tableau clinique

- confusion mentale
- troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma

Les causes sont multiples

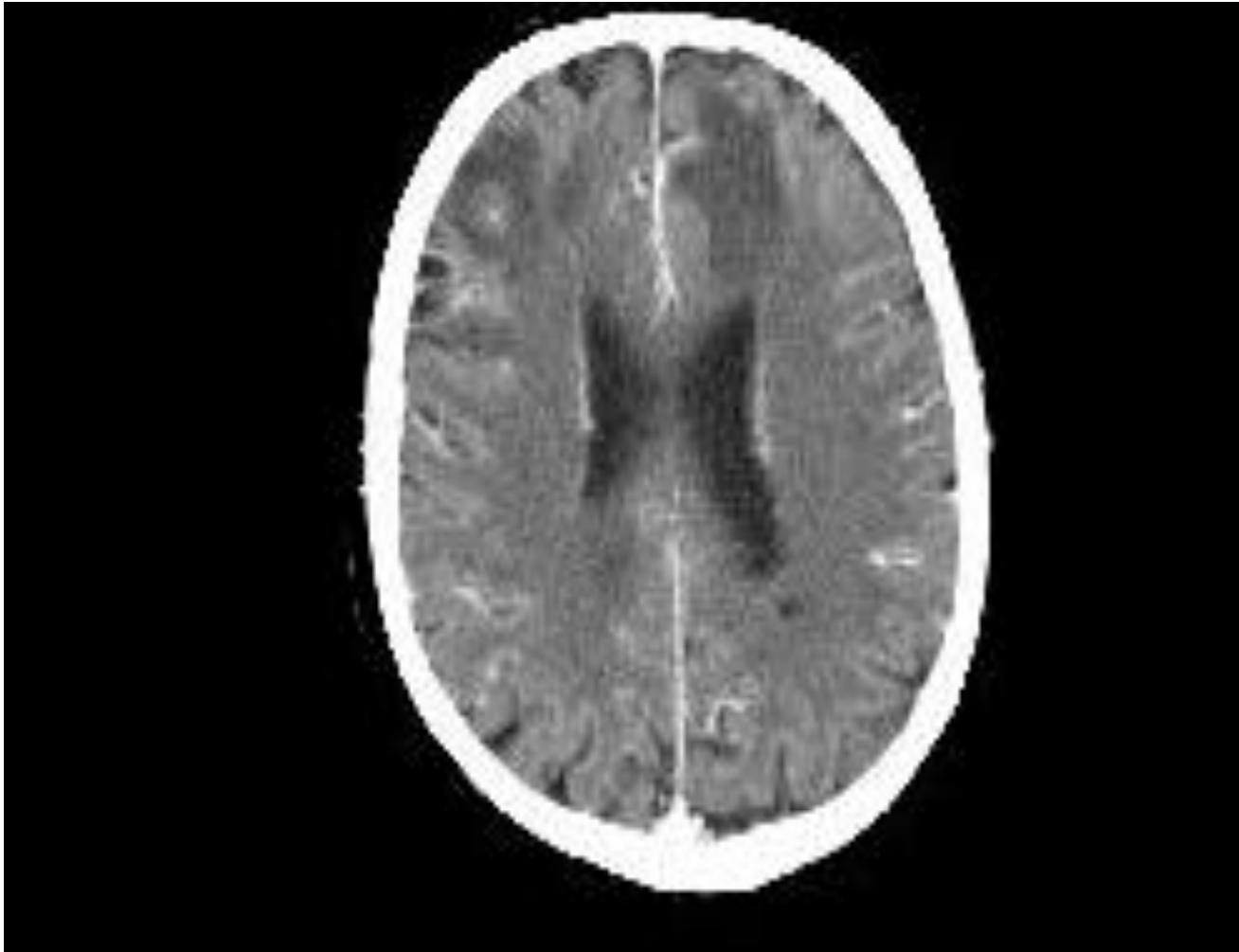
Encéphalopathies métaboliques

- **défaillances organiques** (insuffisance rénale, hépatique, respiratoire, surrénalienne, thyroïdienne...)
- **troubles ioniques** (hyponatrémie, hypercalcémie) ou **glycémiques** (hypoglycémie)
- **causes toxiques** : radiothérapie cérébrale, chimiothérapie (ifosfamide, 5-fluorouracile, cisplatine, corticostéroïdes, méthotrexate, cytosine arabinoside), immunosuppresseurs (cyclosporine), morphiniques.
 - *L'encéphalopathie sur ifosfamide est fréquente et peut se traiter, dans les cas graves, par du bleu de méthylène.*

Infections du système nerveux central

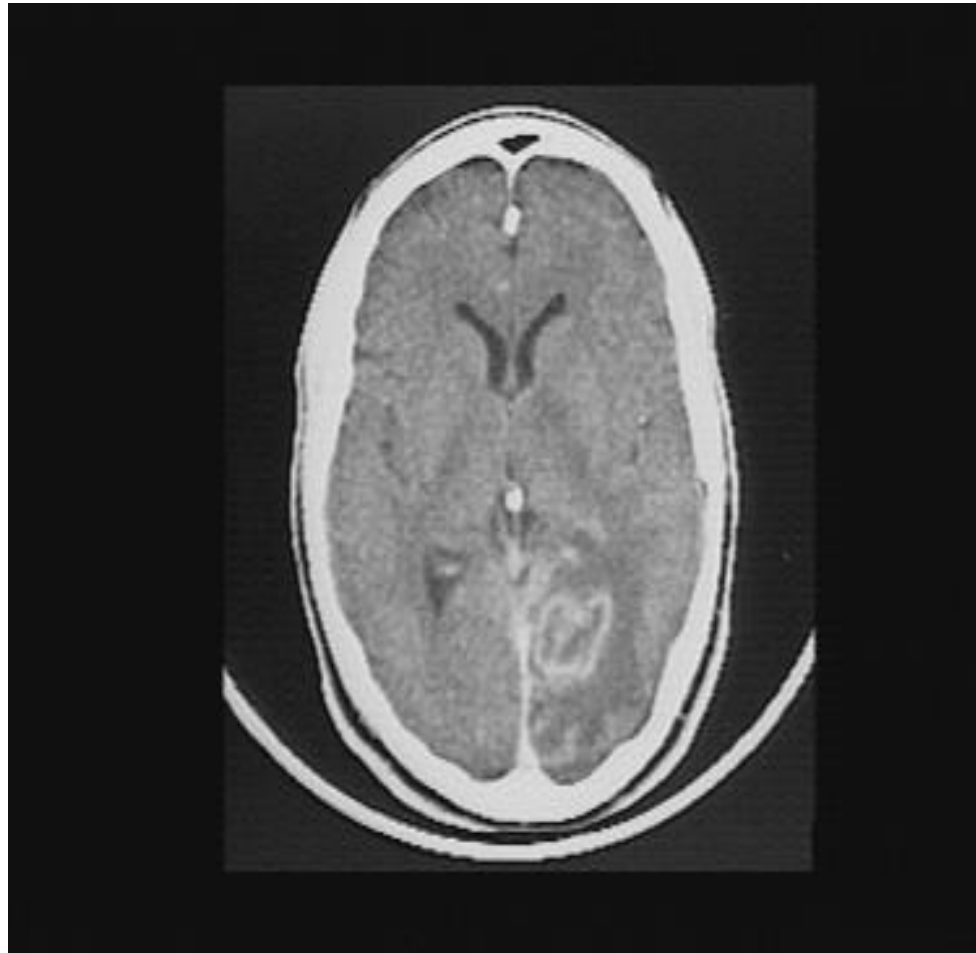
- pas fréquentes
- y penser cependant, surtout en cas de fièvre avec éventuellement des signes focaux
 - méningoencéphalite à *Listeria monocytogenes*
 - méningite à cryptocoque
 - aspergillose cérébrale
 - toxoplasmose cérébrale
 - leucoencéphalite multifocale progressive (généralement due au virus JC)

Aspergillose cérébrale





Toxoplasmosis



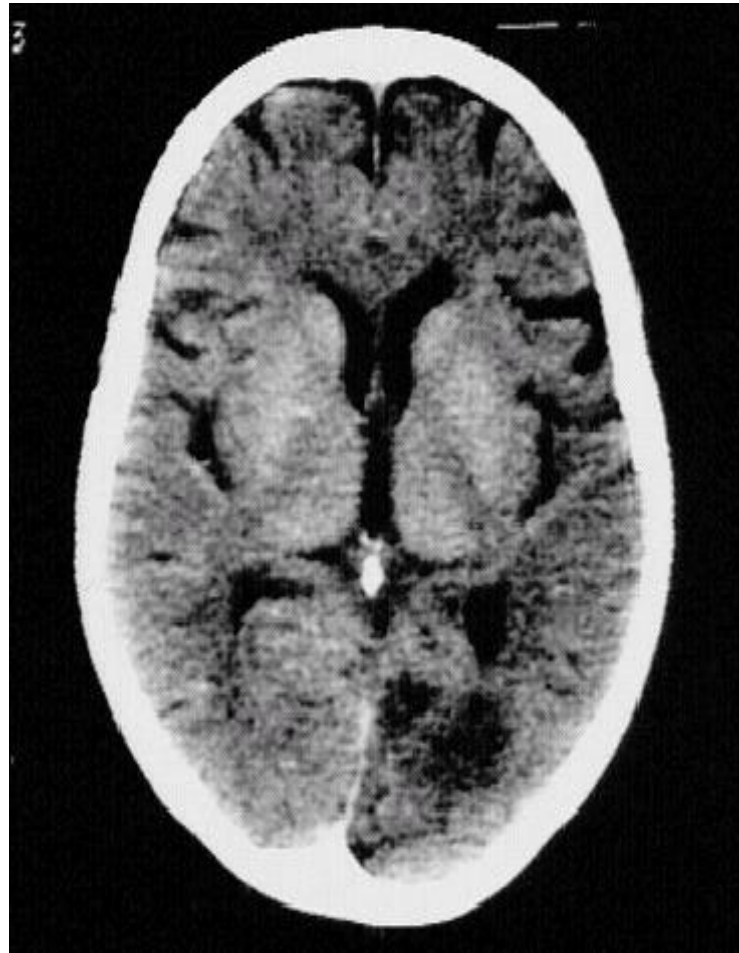
Leucoencéphalite multifocale progressive



Causes hématologiques

- souvent avec signes focaux transitoires :
syndrome de leucostase, syndrome
d'hyperviscosité sanguine, anémie
microangiopathique, endocardite marastique
- avec tableau neurologique local sera alors
souvent prédominant: thromboses avec infarctus
ou hémorragies cérébrales

Thrombose artère cérébrale postérieure gauche



Microangiopathie thrombotique

- cancers métastatiques (adénocarcinomes, gastriques, mammaires, pelviens, prostatiques, pancréatiques) et lymphomes
- traitements : mitomycine C (surtout), gemcitabine, bléomycine, cisplatine, méthyl-CCNU, araC, daunorubicine, 5FU, interféron- α , azathioprine, association bévacuzimab + sunitinib
- allogreffe de moelle associée à l'irradiation, à la GVHD, à une réactivation CMV, à certains médicaments (cyclosporine, tacrolimus)

Tableau 4 Caractéristiques des syndromes de microangiopathies thrombotiques associées à la mitomycine C ou à la gemcitabine (adapté de [4,17,44,45,58])

	Incidence	Caractéristiques	Survenue	Pronostic
Mitomycine C	2-15 %	MAT vasculaire : HTA ; insuffisance rénale aiguë ; hémolyse ; manifestations respiratoires	Dose cumulée > 30 mg/m ² Durée de traitement > 1 an	Mortalité : 75 %
Gemcitabine	0,25-0,4 %	MAT « intrarénale » : protéinurie, HTA, IRA	Dose cumulée > 20000- 4800 mg/m ² Durée de traitement > 5-8 mois	Mortalité : 60 % ; contrôle de l'HTA par des molécules agissant sur le système rénine angiotensine +++ ; efficacité éventuelle des EP
EP : échange plasmatique ; HTA : hypertension artérielle ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; MAT : microangiopathie thrombotique				

Syndromes de microangiopathie thrombotique et oncologie

Thrombotic microangiopathy syndromes and oncology

V.X. Tadros · F. Vincent · pour le Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie (Grrr-OH)

Table 1. Published Reports of Drug-Induced TMA Associated With Cancer Drugs

Agent	Dose-Dependent Toxicity (no. of published reports)		Immune-Mediated Reactions (no. of published reports)	
	Reports With Evidence*	All Reports	Reports With Evidence*	All Reports
Bevacizumab	4	8	NA	NA
Cisplatin	0	14	NA	NA
Docetaxel	1	1	NA	NA
Everolimus	1	1	NA	NA
Gemcitabine	9	85	1	1
Imatinib	NA	NA	1	1
Interferon alfa	6	31	NA	NA
Mitomycin	6	60	NA	NA
Oxaliplatin	0	3	2	3
Pentostatin	3	4	NA	NA
Sunitinib	2	4	NA	NA
Vincristine	1	1	NA	NA

NOTE. Data are from a systematic review of all reports describing drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, or TMA.¹³ The data for all reports are accessible online.¹⁵

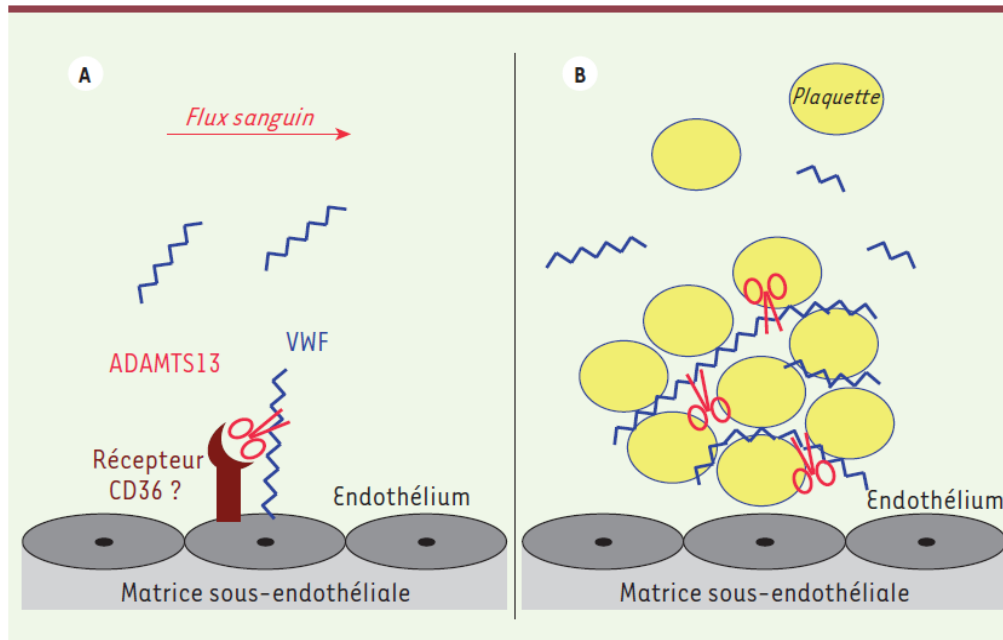


Figure 3. Clivage protéolytique du facteur Willebrand par ADAMTS13. ADAMTS13 intervient dans la régulation de la taille des multimères du facteur Willebrand (VWF) afin de limiter son pouvoir adhésif, dans deux situations distinctes. **A.** Premièrement, à la phase initiale de la sécrétion du VWF par les cellules endothéliales, ADAMTS13 clive les multimères de très haut poids moléculaire (THPM) du VWF (limitation immédiate de la taille des multimères du VWF avant sa mise en circulation dans le plasma). **B.** Deuxièmement, au sein du clou plaquettaire formé pour réparer une brèche vasculaire, ADAMTS13 clive les multimères de HPM du VWF liés aux plaquettes (résorption du clou plaquettaire une fois la brèche vasculaire réparée).

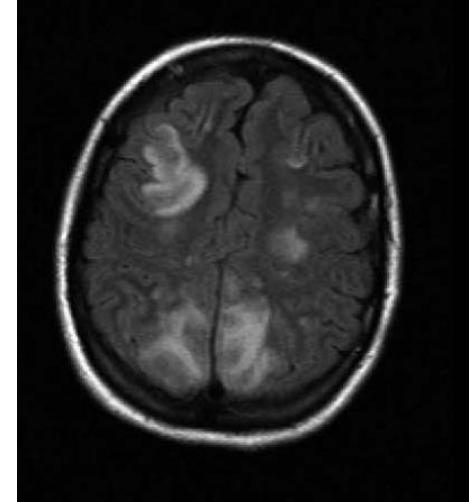
Tableau biologique

- anémie hémolytique régénérative (\uparrow bilirubine libre, \uparrow LDH, \downarrow haptoglobine)
- schistocytes
- thrombopénie
- hémostase le plus souvent normale (D-dimères peuvent être discrètement augmentés)
- dans les situations pédiatriques : mesure de l'activité de l'ADAMTS13 (à encore évaluer chez l'adulte, semble peu utile dans les MAT "oncologiques")

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

- **Tableau clinique**

- Convulsions, état de mal épileptique
- Troubles de la conscience
- Nausées et vomissements
- Céphalées
- Troubles visuels : diminution de l'acuité, hallucinations, cécité corticale
- Atteintes focales



- **Manifestations radiologique**

- examen de référence : I.R.M.
- atteinte de la substance blanche, souvent bilatérales, de topographie le plus souvent postérieure mais toutes les aires peuvent être touchées

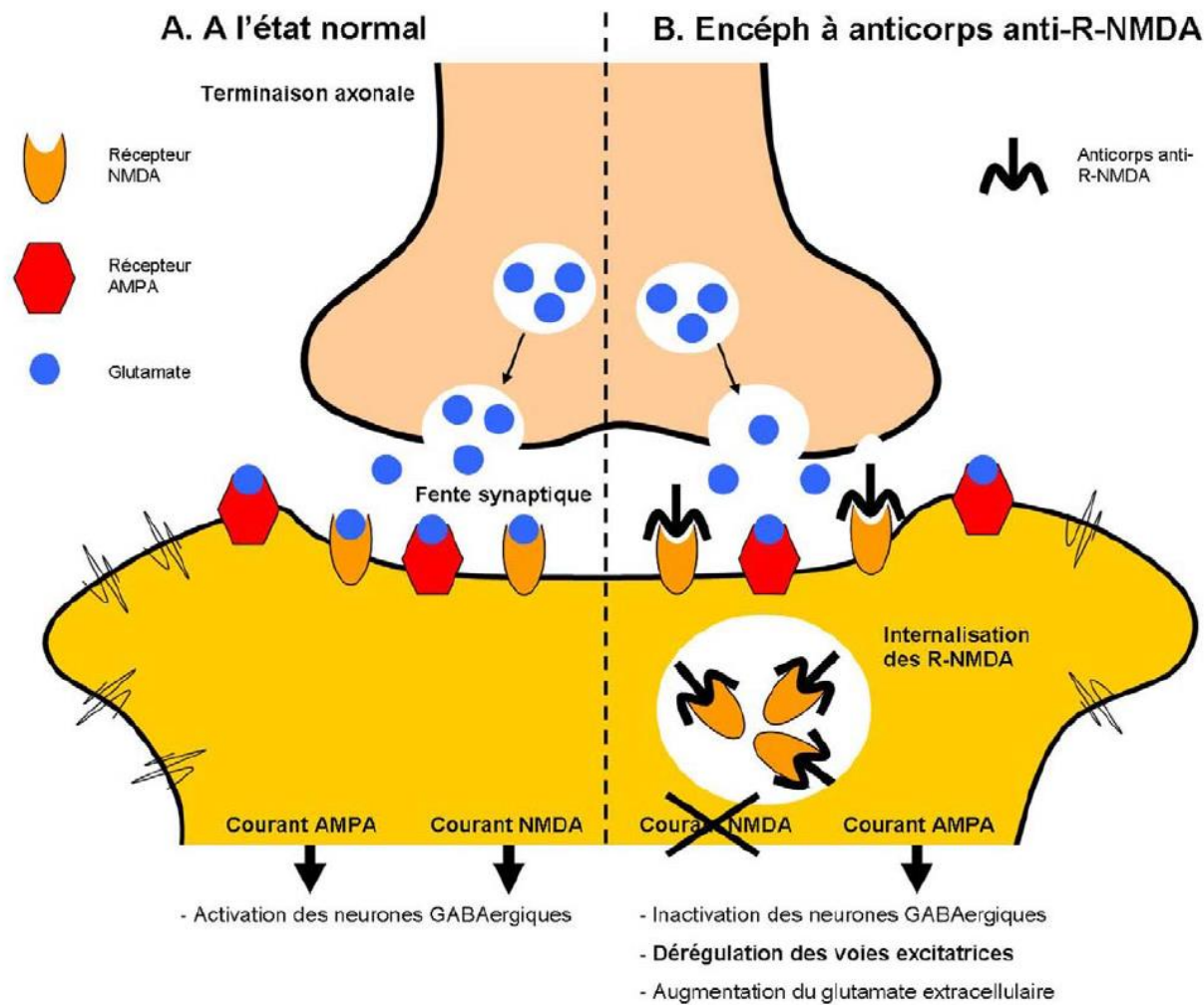
- **Étiologie**
 - Exposition à des produits toxiques : agent anticancéreux, antiangiogéniques, cyclosporine
 - Urgence hypertensive
 - Prééclampsie
 - Infection : sepsis, choc septique
 - Maladies autoimmunes
 - Hypercalcémie, hypomagnésémie, etc
- **Pronostic**
 - réversibilité inconstante
 - Possibilité de récurrence (6 %)
 - Mortalité : 15 %
- **Traitement**
 - Symptomatique : antihypertenseurs, support des défaillances organiques, antiépileptiques
 - Étiologique : selon la cause (urgence absolue!)

Tableau 2 Liste des agents toxiques rapportés associés avec un PRES
Chimiothérapie anticancéreuse (combinaisons) [8,10,12]
Agents cytotoxiques
Alkylatants
Cisplatine [14]
Oxaliplatine [15]
Carboplatine [16]
Antimétabolites
Gemcitabine [14]
Cytarabine [17]
Méthotrexate [18]
Antimitotiques
Vincristine [19]
Irinotécan hydrochloride [20]
Autres
L-asparaginase [10]
Antiangiogéniques
Bevacizumab [20]
Sunitinib [21]
Raf kinase inhibiteur BAY 43-9006 [22]
Cytokines immunomodulatrices
Interféron alpha [5,23]
Interleukine 2 [24]
Anticorps Monoclonaux
Rituximab (anti-CD20) [25]
Infliximab (anti-TNF α) [26]
Immunoglobulines intraveineuses [27]
Protéine Anti-TNF α
Étanercept [28]
Globuline antilymphocyte [29]
Immunosuppresseurs
Anticalcineurine [8]
Cyclosporine A [4,5,7,10,12]
Tacrolimus (FK 506) [5,10,12]
Sirolimus [30]
Corticothérapie forte dose (dexaméthasone et méthylprednisolone)
Transfusion sanguine [31]
Autres agents
Facteurs de croissance leucocytaires [32]
Antirétroviraux [33]
Linezolid [34]
Érythropoïétine [35]
Cocaïne [10]
Ephedra sinica (médecine traditionnelle chinoise) [36]
Produits de contraste intraveineux [10]
Lysergic acid amide [37]
Carbamazépine [38]
Caféine intraveineuse [39]

Les syndromes paranéoplasiques neurologiques

Tableau 1 Syndromes neurologiques paranéoplasiques classiques et non classiques		
	Classique	Non classique
Cerveau, nerfs crâniens et rétine	Dégénérescence cérébelleuse Encéphalite limbique Encéphalomyélite Opsoclonus-myoclonus	Encéphalite du tronc cérébral Névrite optique Rétinopathie associée à un cancer Rétinopathie associée à un mélanome
Moelle épinière		Syndrome de l'homme raide Myélite, myélopathie nécrosante, Syndrome du motoneurone
Jonction neuromusculaire	Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	Myasthénie
Nerfs périphériques ou muscle	Neuropathie sensitive Neuromyotonie acquise Pseudo-obstruction intestinale Dermatomyosite	Neuropathie sensitivomotrice, neuropathie à paraprotéine, neuropathie avec vascularite Neuropathie autonome, polymyosite Myopathie nécrosante aiguë

Tableau 2 Anticorps, syndromes paranéoplasiques et tumeurs associées		
	Syndromes paranéoplasiques	Cancers associés
Anticorps paranéoplasiques bien caractérisés		
Anti-Hu (ANNA-1)	Encéphalomyélite, Dégénérescence cérébelleuse Neuropathie sensitive, Myélite, dysautonomie	Cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs
Anti-Yo (PCA-1)	Dégénérescence cérébelleuse	Gynécologique et sein
Anti-Ri (ANNA-2)	Dégénérescence cérébelleuse, Encéphalite du tronc cérébral, Opsoclonus-myoclonus	Sein, gynécologique et cancer pulmonaire à petites cellules
Anti-CV2/CRMP5	Encéphalomyélite, Dégénérescence cérébelleuse, chorée, uvéite, névrite optique, neuropathie périphérique	Cancer bronchique à petites cellules, thymome et autres tumeurs
Anti-Ma protéines ^a	Encéphalite limbique, hypothalamique, tronc cérébral et dégénérescence cérébelleuse (moins fréquemment)	Tumeur germinale testiculaire, cancer bronchique non à petites cellules et autres tumeurs solides
Anti-amphiphysine	Syndrome de l'homme raide, Encéphalomyélite et myélopathie	Cancer bronchique à petites cellules et sein
Anticorps paranéoplasiques partiellement caractérisés		
Anti-Tr	Dégénérescence cérébelleuse	Lymphome de Hodgkin
Anti-Zic4	Dégénérescence cérébelleuse	Cancer bronchique à petites cellules
mGluR1 ^b	Dégénérescence cérébelleuse	Lymphome de Hodgkin
ANNA-3	Syndromes variés	Cancer bronchique à petites cellules
PCA2	Syndromes variés	Cancer bronchique à petites cellules
Anticorps présent associé ou non à un cancer		
Anti-NR1/NR2 du récepteur NMDA du glutamate ^b	Encéphalite limbique	Tératome (habituellement de l'ovaire)
Anti-VGKC ^b (LGI-1, CASPR2)	Encéphalite limbique, hyperexcitabilité des nerfs périphériques	Thymome, cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs
Anti-VGCC ^b	Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton. Dégénérescence cérébelleuse	Cancer bronchique à petites cellules
Anti-AChR ^b	Myasthénie	Thymome
Anti-nAChR ^b	Dysautonomie subaiguë	Cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs
Anti-AMPA ^b	Encéphalite limbique	Cancer bronchique à petites cellules, autres tumeurs
Anti-GABA-B ^b	Encéphalite limbique	Cancer bronchique à petites cellules, autres tumeurs
Anti-GlyR ^b	Encéphalomyélite avec rigidité	Thymome
Anti-GAD	Syndrome de l'homme raide, ataxie cérébelleuse, encéphalite limbique, épilepsies partielles	Thymome et autres tumeurs
^a L'antigène principal est Ma2 ; les patients pourraient développer des anticorps anti-Ma1. ^b Anticorps qui réagissent avec des antigènes cellulaires de surface. Anti-Hu, anti-Yo et Anti-Ri proviennent des initiales des noms des premiers patients chez qui on a retrouvé ces anticorps. PCA-1 : Purkinje cell antibody ; ANNA-1 et ANNA-2 : antineuronal nuclear antibodies de type 1 et de type 2 ; CV2 : CRMP5 : collapsin response mediator protein 5 ; mGluR1 : metabotropic glutamate receptor 1 ; NMDA : N-methyl-D-aspartate ; VGKC : voltage-gated potassium channels ; LGI-1 : leucine-rich glioma inactivated 1 ; CASPR2 : contactin associated protein 2 ; VGCC : voltage-gated calcium channels ; AChR : acetylcholine receptor ; nAChR : neuronal AChR ; AMPAR : récepteur AMPA du glutamate ; GABA-B : récepteur métabotrope du GABA ; GlyR : récepteur de la glycine ; GAD : glutamic acid decarboxylase.		





Contents lists available at ScienceDirect

Lung Cancer

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lungcan



Review

Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature: Part 5: Neurological auto-antibodies, discussion, flow chart, conclusions



Claudine Sculier^a, Georgiana Bentea^a, Lucien Ruelle^a, Bogdan Grigoriu^a, Michelle Coureau^a, Julie Gorham^a, Spyridon Sideris^a, Stéphane Holbrechts^b, Jean-Jacques Lafitte^c, Anne-Pascale Meert^a, Valérie Durieux^{d,e}, Thierry Berghmans^{a,e}, Jean-Paul Sculier^{a,e,*}

^a Service des Soins Intensifs et Urgences Oncologiques & Oncologie thoracique Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles (ULB), Belgium

^b Service d'Oncologie CHU Ambroise Paré, Mons, Belgium

^c Université de Lille 2, Belgium

^d Bibliothèque des Sciences de la Santé, Université libre de Bruxelles (ULB), Belgium


^e Laboratoire facultaire de Médecine factuelle (ULB), Belgium

Table 1
Auto-antibodies in neurological paraneoplastic syndromes

Antibody	Antigen	Type of lung cancer	Level of evidence
Well characterised onconeural antibodies			
Anti-Hu (ANNA1)	HuB (Hel-N1)/ELAVL2, HuC/ELAVL3, HuD/ELAVL4	All (mainly SCLC)	Prospective and retrospective studies
Anti-Yo (PCA1)		SCLC	2 case reports
Anti-CRMP5	Collapsin response mediator protein (CRMP5/POP66)	All (mainly SCLC)	Retrospective series
Anti-CV2	CRMP3	All (mainly SCLC)	Retrospective series
Anti-Ri (ANNA2)/anti- Nova	Neuro-oncological ventral antigen (Nova)	SCLC; NSCLC	Retrospective study and case reports
Anti-Ma2	Paraneoplastic Ma proteins (PNMA1)	All	Retrospective studies
Anti-Ta	PNMA2	None	Retrospective series
Anti-amphiphysin	Amphiphysin	All (mainly SCLC)	Retrospective studies
Surface-binding autoantibodies			
Anti-VGCC	P/Q type voltage- gated calcium channel (VGCC), MysB	All (mainly SCLC)	Retrospective studies
Anti-LGI1 (ex-anti- VGKC)	Protein complex anchoring VGKC (leucine-rich glioma-inactivated 1)	SCLC	Retrospective studies
Anti- CASPR2 (other ex- anti-VGKC)	Protein complex anchoring VGKC (contactin- associated protein- like 2)	All (rare)	Case series
Anti-AMPA; Anti- GluR1/2	α -amino-3- hydroxy-5-methyl- 4-isoxazole- propionic acid receptor (AMPA)	All	Retrospective studies
Anti-GABAB R	GABAB receptor	All	Retrospective studies
Anti-AChR (α 3)	Nicotinic acetylcholine receptors (AChRs)	All	Retrospective study and case report
Anti-NMDAR	N-methyl-D- aspartate receptor	SCLC	Case reports
NMO	Neuromyelitis optica IgG	Lung cancer	Case report
NMO	Neuromyelitis optica IgG	Lung cancer	Case report
Partially characterised onconeural antibodies			
Anti-Tr (PCA-Tr)		Squamous-cell lung cancer	Case report
Anti-neuronal nuclear autoantibody type 3 (ANNA-3)	170-kDa brain protein	All (mainly SCLC)	Retrospective study
PCA2Anti-Purkinje cell cytoplasmic antibody (PCA)-2	280-kDa cerebellar protein	SCLC	Retrospective study
Anti-BRSK2	BR serine/threonine kinase (BRSK)2	SCLC	Case report
Anti-Zic	ZIC2 ZIC4 (derived from zinc fingers of cerebellum)	SCLC	Retrospective study
Anti-GAD65 (GAD65A)	Glutamic acid decarboxylase (GAD) 2	SCLC	Case reports
Antiretinal, Anti-Rc	Recoverin	SCLC	Retrospective studies
Anti-SOX	Sry-like high mobility group box (SOX)1,2	SCLC	Retrospective studies

Anna-1: Type 1 antineuronal nuclear antibody; SCLC: small cell lung cancer; Purkinje Cell Cytoplasmic Antibody, Type 1; CRMP-5: collapsin response-mediator protein 5; NSCLC: non small cell lung cancer

Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors

Francesc Graus¹ and Josep Dalmau^{1,2,3*} 

Abstract | Paraneoplastic neurological syndromes (PNSs) comprise a group of disorders that can affect any part of the nervous system in patients with cancer and frequently result from autoimmune responses triggered by the ectopic expression of neuronal proteins in cancer cells. These disorders are rare, although the introduction of immune-checkpoint inhibitors (ICIs) into cancer treatment algorithms has renewed interest in PNSs. ICIs are associated with a considerably increased incidence of immunological toxicities compared with traditional anticancer therapies, including neurological immune-related adverse effects (nirAEs) that can manifest as PNSs. Theoretically, the use of ICIs might increase the risk of PNSs, in particular, in patients with the types of cancer that are most frequently associated with these disorders (such as small-cell lung cancer), emphasizing the importance of their prompt diagnosis and treatment to prevent irreversible neurological deficits. To facilitate the recognition of these disorders in the context of immune-checkpoint inhibition, we provide an overview of PNSs, including the main syndromes, types of neuronal autoantibodies and associated immunological mechanisms. We also review the scenarios in which nirAEs fulfil the criteria for PNSs and examine their frequency and clinical presentations. Finally, we provide recommendations for the prevention and management of PNSs that can occur during ICI therapy.

Table 1 | Neurological toxicities of currently approved ICIs

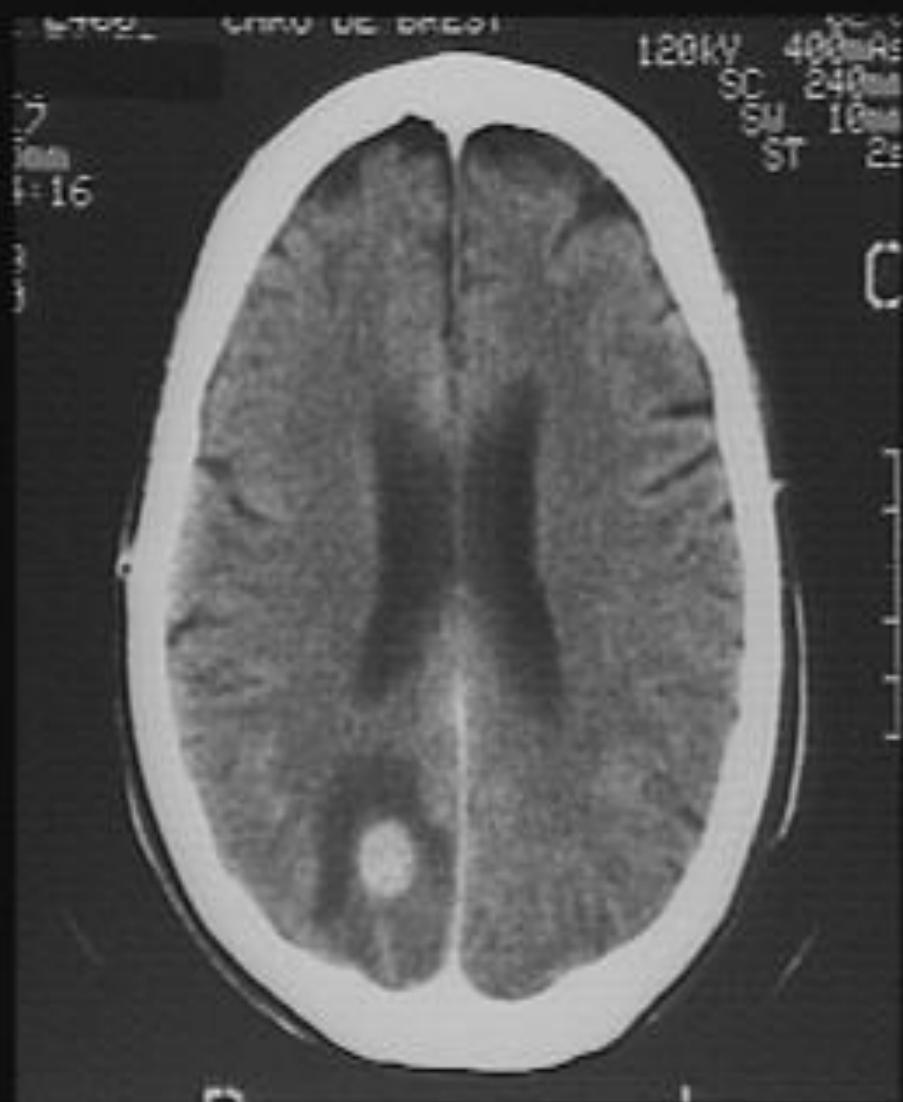
Drug	Target	Cancer indications	Frequency of grade 3–4 nirAEs in clinical trials (%) ^a	Main nirAEs described in case reports	Classical PNSs described as nirAEs
Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma	0.8	Polyneuropathy, Guillain–Barré syndrome, myasthenia, myelitis and myositis, encephalitis and aseptic meningitis	Enteric neuropathy
Nivolumab	PD-1	Melanoma, NSCLC, Hodgkin lymphoma, MSI-H/dMMR colorectal cancer and hepatocellular, kidney, bladder and head and neck cancers	0.4	Encephalitis, Guillain–Barré syndrome, vasculitis, myasthenia, polyneuropathy, myositis, aseptic meningitis and cerebellar ataxia	Limbic encephalitis
Pembrolizumab	PD-1	Melanoma, NSCLC, Hodgkin lymphoma, MSI-H/dMMR solid tumours and bladder, gastric and head and neck cancers	0.2	Myasthenia, motor neuropathy, polyneuropathy, myelitis, myositis, cerebellar ataxia and encephalitis	Limbic encephalitis
Cemiplimab	PD-1	Cutaneous squamous cell carcinoma	0	Limbic encephalitis	Limbic encephalitis
Atezolizumab	PD-L1	NSCLC and bladder cancer	<0.1 ^b	Encephalitis, aseptic meningitis, neuropathy and myositis	None
Avelumab	PD-L1	Merkel cell and bladder cancers	0.3 ^c	None	None
Durvalumab	PD-L1	NSCLC and bladder cancer	<0.2 ^d	Myositis	None

CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen 4; ICI, immune-checkpoint inhibitor; MSI-H/dMMR, microsatellite instability high and/or mismatch repair deficient; nirAE, neurological immune-related adverse effect; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death 1 ligand 1; PNSs, paraneoplastic neurological syndromes. ^aData collected from REF.⁷⁴ or by reviewing clinical trial publications identified in the PubMed database. ^bOne case of grade 3–4 neuropathy in 6 clinical trials involving >1,000 patients. ^cOne of 53 patients had grade 3–4 myositis and 1 of 249 patients with urothelial cancer developed Guillain–Barré syndrome^{102,103} (across 4 trials comprising a total of 654 patients). ^dTwo grade 3–4 nirAEs (myasthenia and neuromuscular disorder) reported across 4 clinical trials involving 827 patients; these complications occurred in a trial in which durvalumab was given with the anti-CTLA-4 antibody tremelimumab¹⁰⁴.

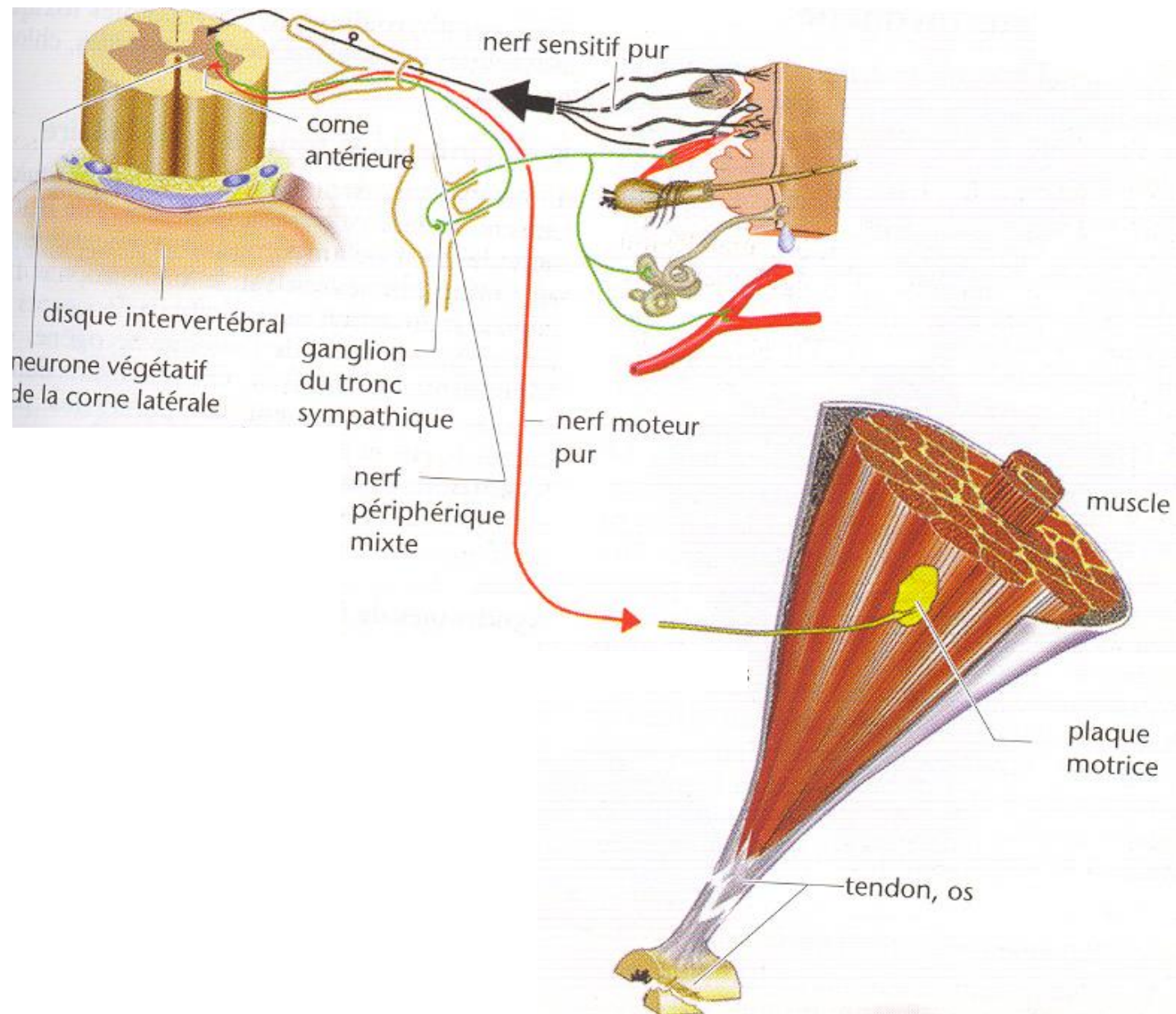
Les convulsions

Principes

- peuvent être d'étiologies très variées dont celles causant les encéphalopathies mais sont souvent dues à l'infiltration métastatique du système nerveux central
- Leur abord ne sera guère différent de celui du patient non cancéreux mais, en cas de métastases, l'administration de corticoïdes sera un des éléments clés pour le contrôle de la crise épileptique



Atteintes SNP



Plexus brachial

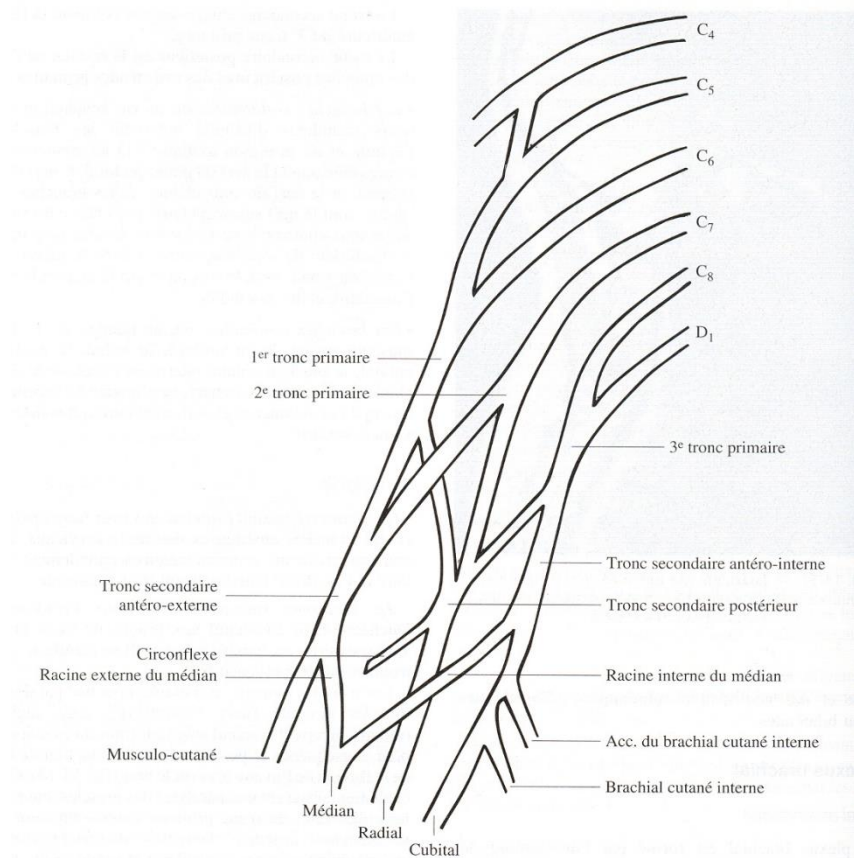


FIG. 14-12. — CONSTITUTION DU PLEXUS BRACHIAL

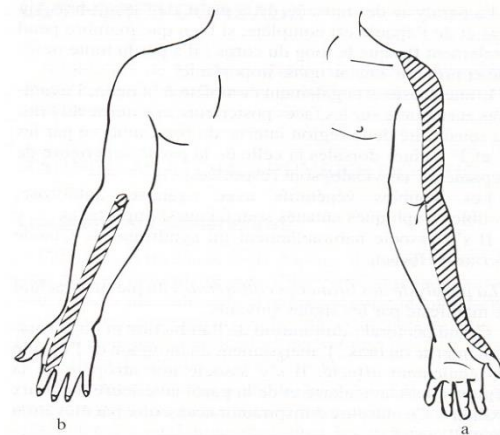


FIG. 14-14. — TOPOGRAPHIE DES TROUBLES SENSITIFS OBJECTIFS DANS LES SYNDROMES RADICULAIRES SUPÉRIEUR (a) ET MOYEN (b)

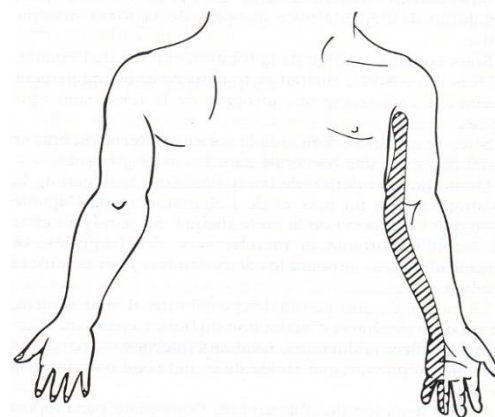
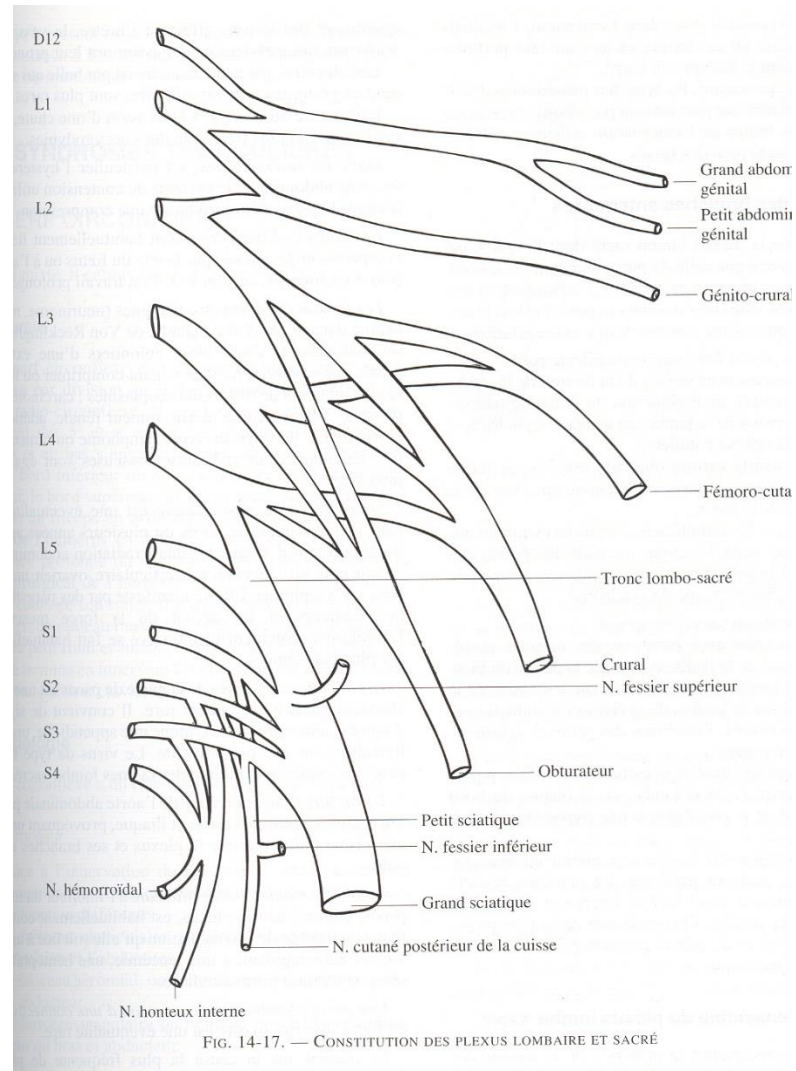


FIG. 14-15. — TOPOGRAPHIE DES TROUBLES SENSITIFS OBJECTIFS DANS LE SYNDROME RADICULAIRE INFÉRIEUR

Plexus lombo-sacré



Troncs nerveux

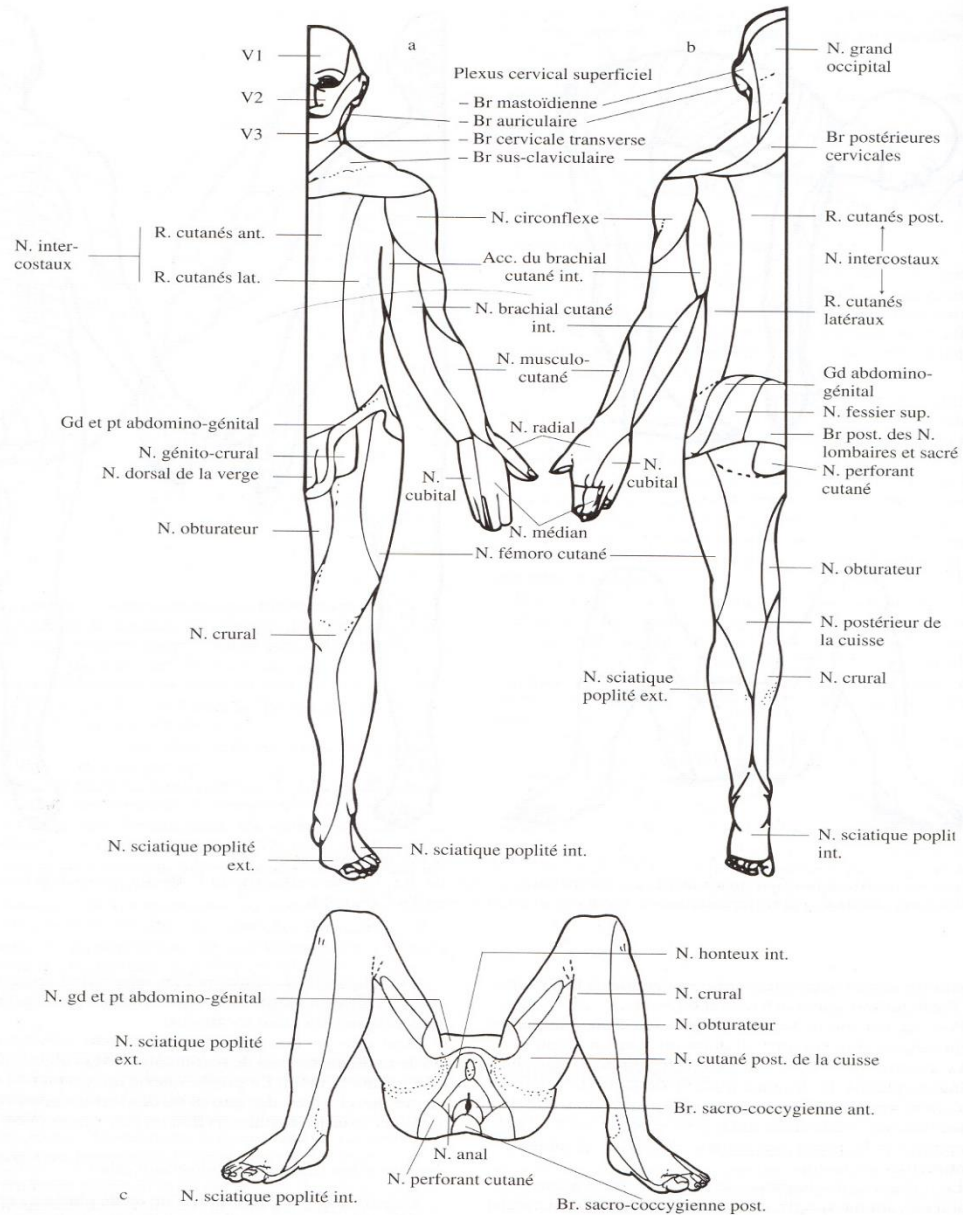


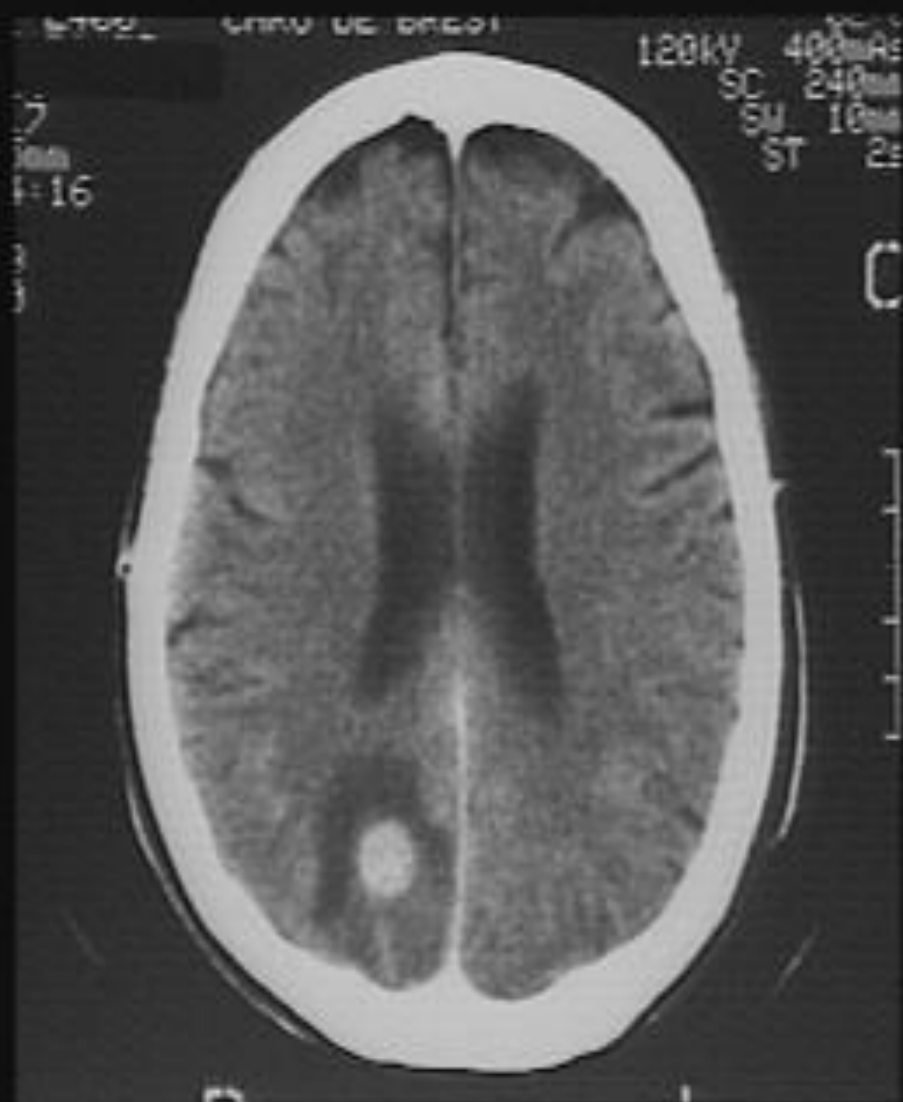
FIG. 2-8. — SYSTÉMATISATION TRONCULAIRE DE L'INNERVATION SENSITIVE
a : vue de face, b : vue de dos, c : vue périnéale.

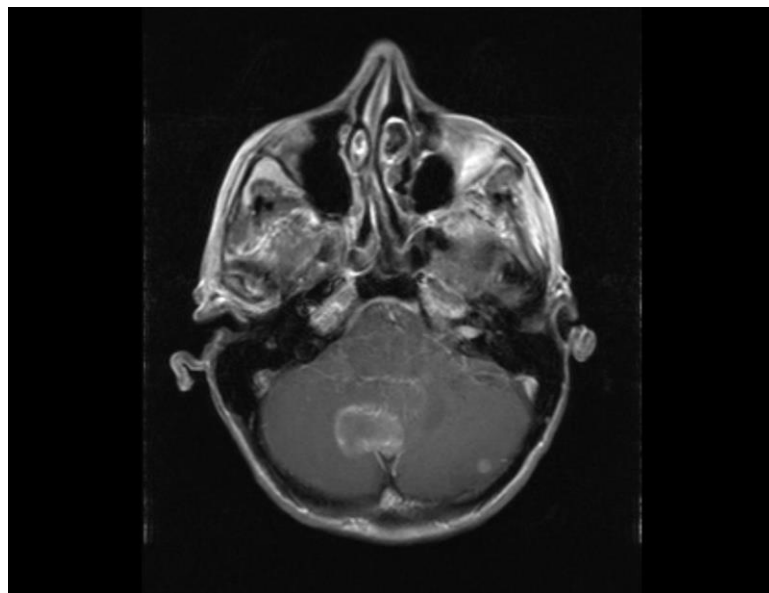
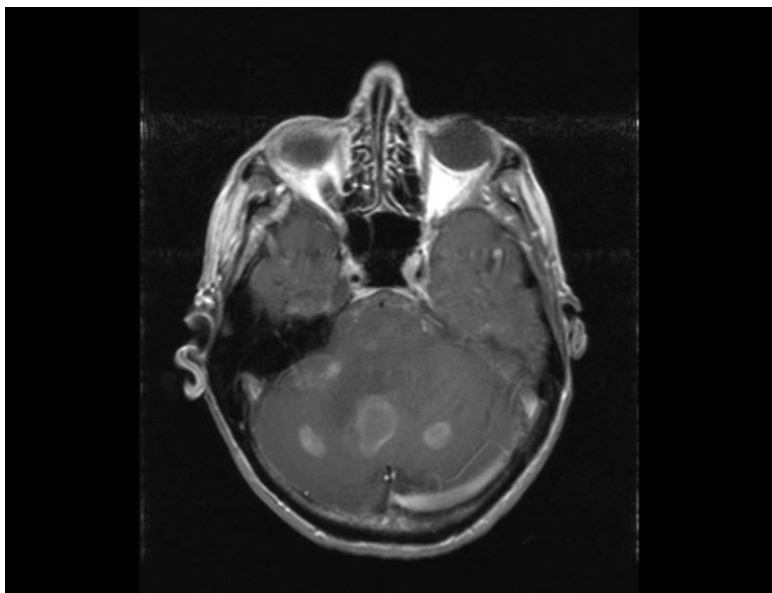
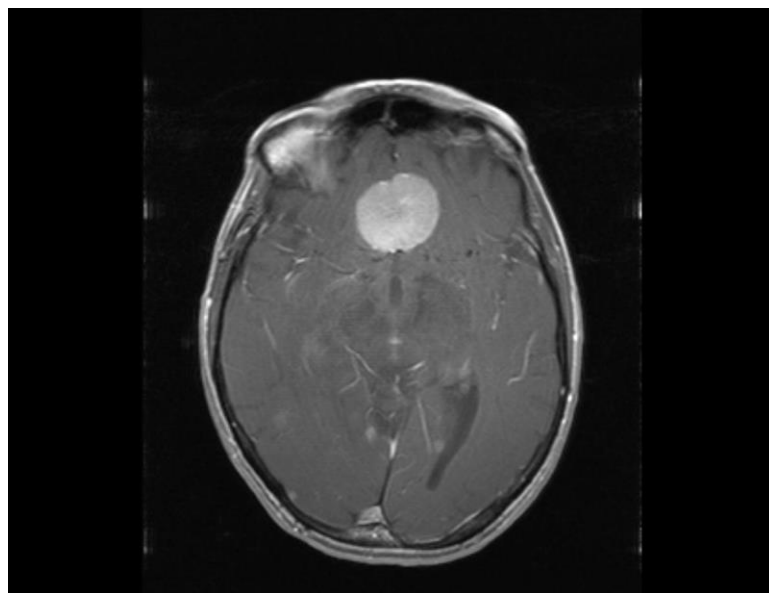
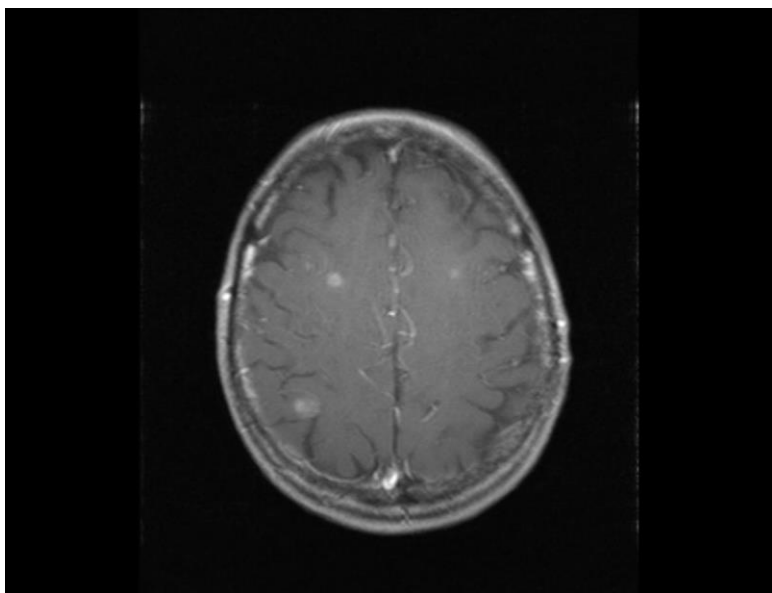
Tableau 1 Agents thérapeutiques habituellement utilisés en hémato-oncologie et responsables de neuropathie périphérique

Classe	Agent	Type d'atteinte périphérique
Alkylants	Cisplatine	Neuropathie sensitive pure, signe de Lhermitte
	Carboplatine	Neuropathie sensitive pure
	Oxaliplatine	Neuropathie sensitive pure, paresthésies péri-buccales, pharyngées et palmoplantaires
	Hexaméthylmélamine	Paresthésies
	Procarbazine	Paresthésies
Inhibiteurs du protéasome	Bortézomib	Neuropathie périphérique sensitive
Antimétabolites	Pemétréxed	Neuropathie axonale sensitivomotrice
	Capécitabine	Paresthésies
	Fludarabine	Paresthésies
	Gemcitabine	Neuropathie sensitive pure
	Azacitidine	Neuropathie axonale sensitivomotrice
	Nélarabine	Neuropathie axonale sensitivomotrice, Polyradiculonévrite
	Cytarabine	Neuropathie sensitive pure Polyradiculonévrite
Alcaloïdes végétaux	Paclitaxel	Neuropathie sensitive pure
	Docétaxel	Neuropathie sensitive pure
	Vincristine	Neuropathie axonale sensitivomotrice Neuropathie végétative
	Vindésine	Neuropathie axonale sensitivomotrice
	Vinorelbine	Neuropathie axonale sensitivomotrice
	Vinblastine	Neuropathie axonale sensitivomotrice
	Thalidomide	Neuropathie axonale sensitivomotrice
	Lénalidomide	Neuropathie axonale sensitivomotrice

Métastases cérébrales

Hypertension intracrânienne et engagement cérébral





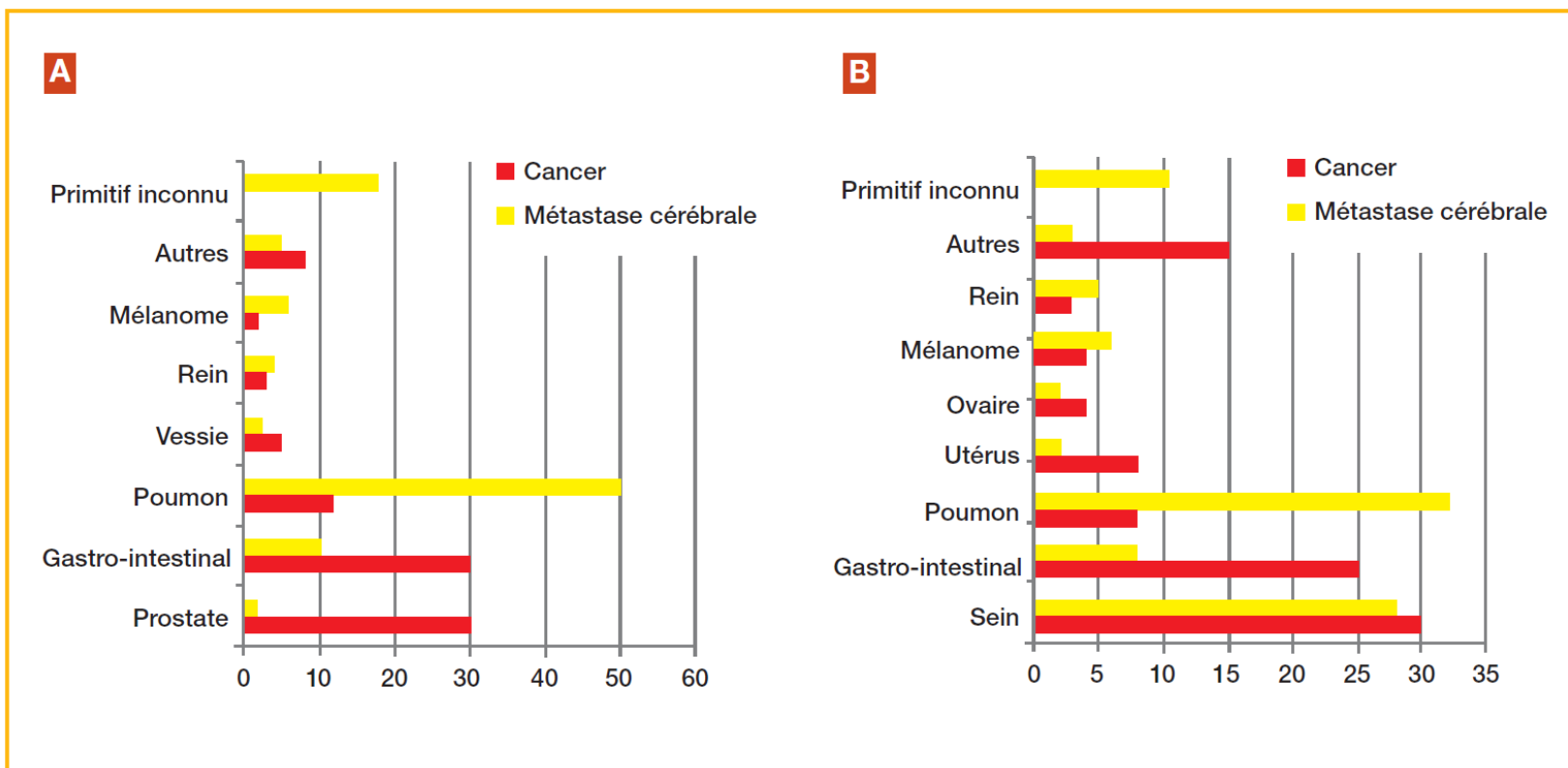


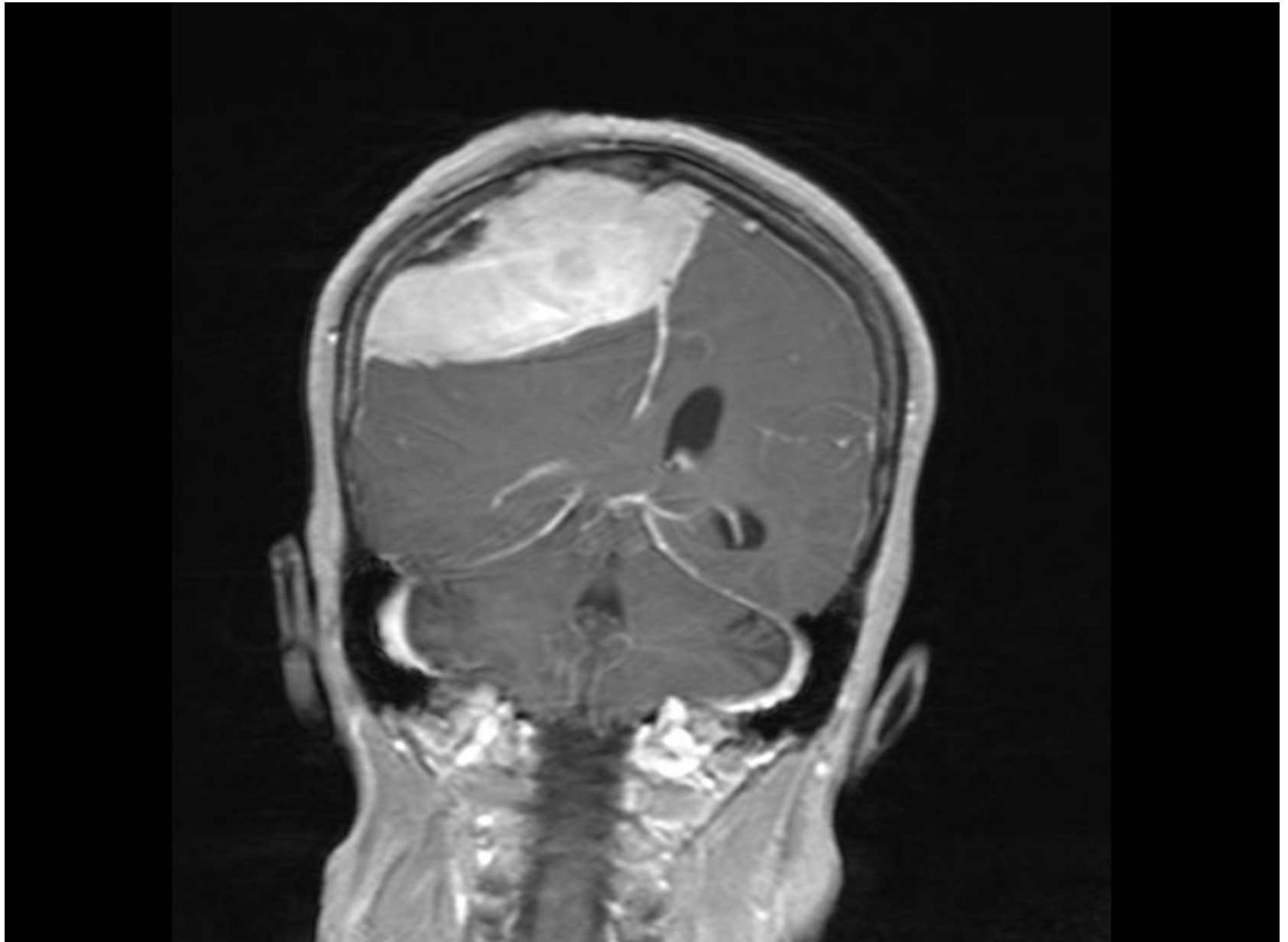
FIGURE 2 Comparaison des fréquences en pourcentage des cancers et des métastases cérébrales issues de ces cancers chez l'homme (A) et chez la femme (B). D'après la réf. 4.

Symptômes révélateurs de métastases cérébrales

Symptôme	Fréquence (%)
Céphalées	40 à 50
Déficit neurologique focalisé	30 à 40
Crise d'épilepsie	15 à 20
Début brutal évoquant un possible accident vasculaire cérébral	rare
Atteinte cognitive	rare

HTIC : tableau clinique

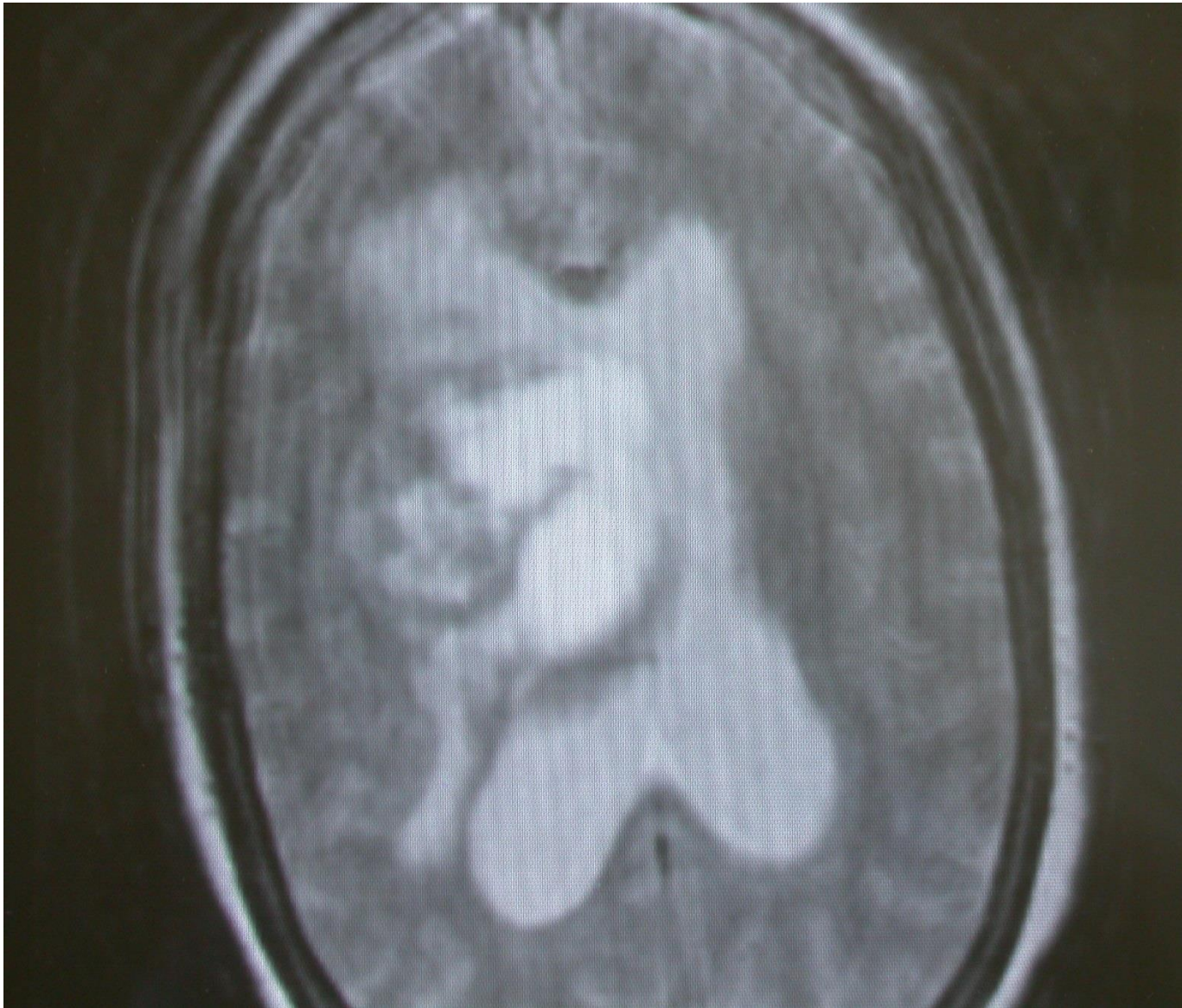
- céphalées (↑ par toux, efforts de défécation)
- vomissements (sans effort, en jet)
- Acouphènes
- troubles visuels (diplopie via atteinte nerf VI, ↓ AV), éclipses visuelles (déclenchées par le fait de se pencher en avant)
- troubles du comportement (désintérêt, bradypsychie)
- tableau de démence (sujet âgé)

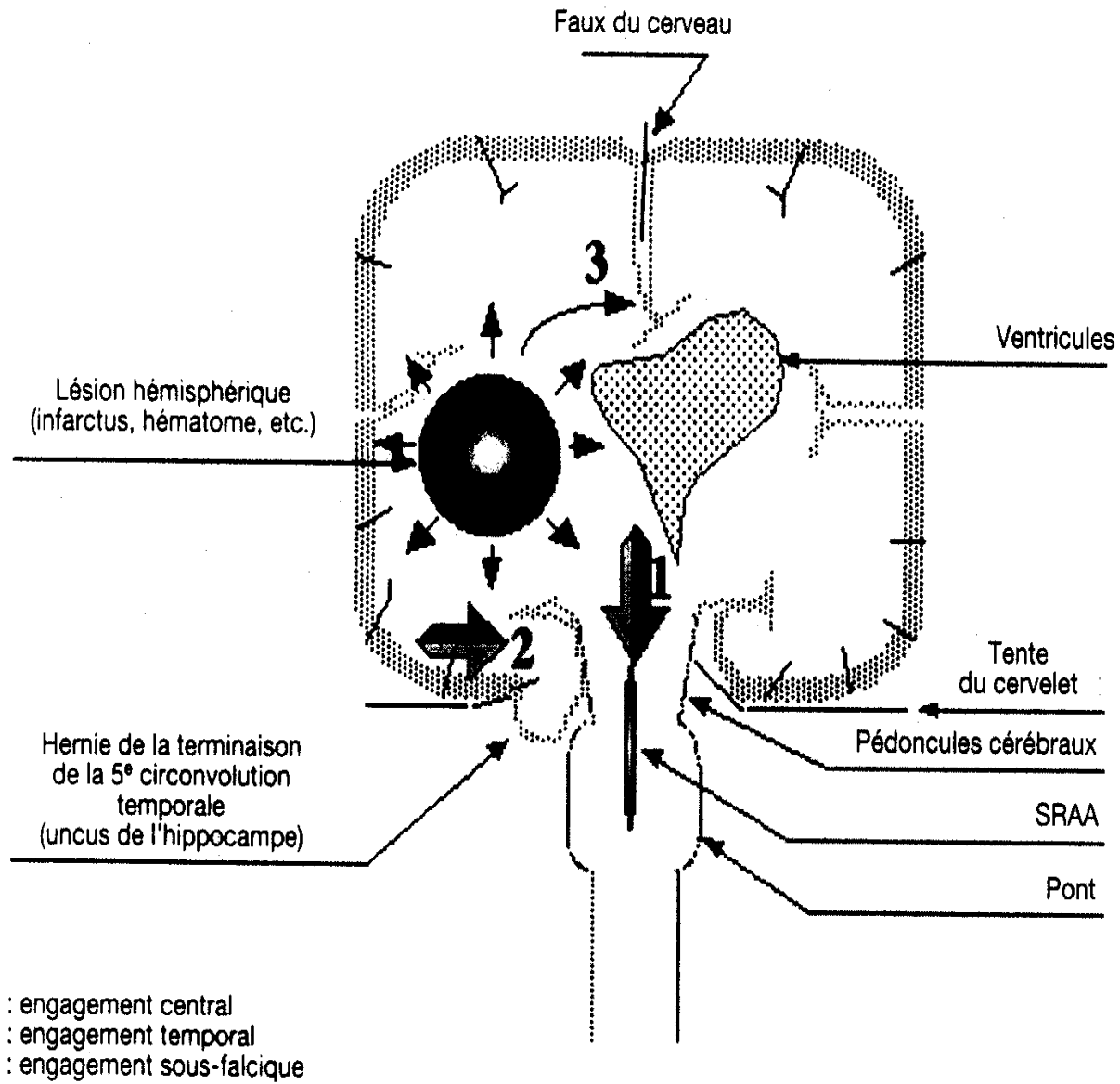


Myélome multiple

Complications

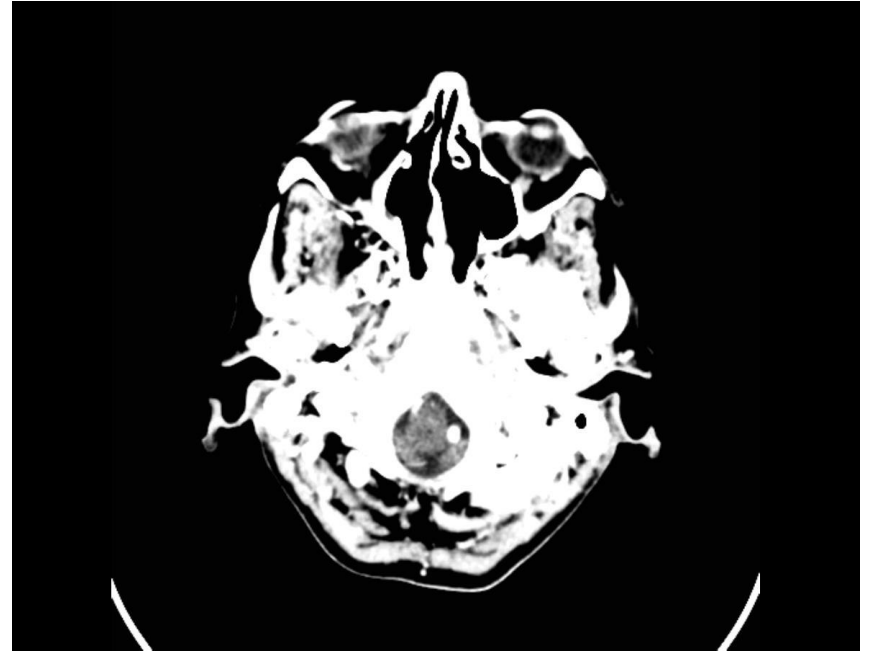
- Obnubilation (coma stade I)
- Engagement temporal (mydriase + hémiparésie contralatérale)
- Engagement central (coma)
- Engagement amygdalien (raideur nuque "torticolis", hoquets, bâillements, troubles végétatifs)







Engagement cérébelleux (hernie amygdalienne)



Mise au point

- FO : oedème papillaire
- TDM scan ou, mieux, RMN cérébrale : lésion expansive; hydrocéphalie, oedème cérébral (isolé ou associé à une lésion expansive)
- PL : formellement contre-indiquée avant la réalisation de l'imagerie

Traitement d'urgence

- position semi-assise 30 à 40°, tête droite
- mannitol (solution à 10 ou 20 %) : 5g/10kg en 30 min à répéter toutes les 4 à 6 heures (action rapide mais effet rebond !)
- furosémide : 40 mg i.v. 2x/j
- restriction hydrique
- corticoïdes en cas d'œdème péritumoral : dexaméthasone 4x4 mg/j
- si VMI : hyperventilation (↓ PaCO₂ à 25-30 mm Hg)
- maintenir PAM autour de 100 mm Hg
- chirurgie : drainage ventriculaire externe, dérivations internes du LCR, traitement étiologique (à discuter avec le neurochirurgien)