

Plan

- Confusion mentale
- Démences
- Convulsions et EDME
- Encéphalopathie postérieure réversible
- Complications neurologiques centrales du cancer

Confusion mentale

Problème assez similaire à celui des troubles de la vigilance et obéissant aux mêmes étiologies

- Délirium
- Psychose de réanimation
- Syndrome des soins intensifs
- État confusionnel aigu
- Encéphalopathie septique
- Insuffisance cérébrale aiguë

Définition

= atteinte de la **conscience** avec **troubles de l'attention** accompagnés par des troubles **cognitifs** et **sensoriels** et qui se développe en un **court** laps de temps (heures à jours) et **fluctue** au cours de la journée

Critères diagnostiques de la Classification internationale des maladies

Pour poser le diagnostic de certitude, ces symptômes, qu'ils soient légers ou marqués, devraient être présents dans chacune des sections suivantes :

- altération de la conscience et de l'attention (dans un continuum allant de l'obnubilation au coma) ;
- perturbation globale de la cognition (distorsions perceptives, illusions et hallucinations, le plus souvent visuelles : altération de la pensée abstraite et de la compréhension avec ou sans délires transitoires, mais typiques avec un certain degré d'incohérence ; altération du rappel immédiat et de la mémoire récente avec une mémoire éloignée relativement préservée ; désorientation dans le temps et, dans les cas les plus sévères, dans l'espace, avec troubles de la reconnaissance des personnes) ;
- troubles psychomoteurs (hypo- ou hyperactivité, avec passages imprévisibles de l'une à l'autre ; allongement des temps de réaction ; augmentation ou diminution du débit de la parole ; majoration des réactions de sursaut) ;
- perturbation du cycle nyctéméral (insomnie ou, dans les cas les plus sévères, perte totale du sommeil ou inversion du cycle nyctéméral ; somnolence diurne ; aggravation nocturne des symptômes ; perturbation des rêves, cauchemars, pouvant se poursuivre par des hallucinations après le réveil) ;
- troubles émotionnels, par exemple dépression, anxiété ou peur, irritabilité, euphorie, apathie ou perplexité anxieuse.

Le début est rapide, l'évolution diurne est fluctuante et la durée totale des troubles est inférieure à 6 mois. Le tableau clinique ci-dessus est si caractéristique que le diagnostic de confusion mentale peut être porté avec une quasi-certitude, même si la cause sous-jacente n'est pas formellement établie. Si le diagnostic est douteux, outre la notion d'une affection générale ou cérébrale, la preuve d'un dysfonctionnement cérébral (telle qu'un électroencéphalogramme anormal, montrant habituellement, mais pas toujours, un ralentissement de l'activité de fond) peut être nécessaire.

Critères diagnostiques de la confusion mentale (*delirium*) du DSM IV-TR

Perturbation de la conscience

(c'est-à-dire baisse d'une prise de conscience claire de l'environnement), avec diminution de la capacité à diriger, focaliser, soutenir ou mobiliser l'attention.

Modification du fonctionnement cognitif

(telle qu'un déficit de la mémoire, une désorientation, une perturbation du langage), ou bien survenue d'une perturbation des perceptions, qui n'est pas mieux expliquée par une démence préexistante, stabilisée ou en évolution.

La perturbation s'installe en un temps très court

(habituellement quelques heures ou quelques jours) et tend à avoir une évolution fluctuante tout au long de la journée.

Tableau clinique

- **troubles de la vigilance** : souvent **intermittents** (**attention**, obnubilation, instuporation)
- trouble de la perception ou trouble verbal (malade incohérent sans aphasie)
- trouble veille/sommeil
- activité soit ralentie, soit exagérée
- baisse de l'efficacité intellectuelle
- perplexité anxieuse
- désorientation temporo-spatiale
- troubles de la mémoire
- hallucinations, délire onirique
- **installation rapide** : en quelques heures à jours

3 formes cliniques

- **Forme stuporeuse ou délirium hypoactif**
(«**encéphalopathie** »): le plus fréquent mais de moins bon pronostic, souvent méconnu : apathie, léthargie, peu d'interactivité, repli sur soi.
- **Forme confuso-onirique ou délirium hyperactif**
(«**psychose** »): plus rare et de meilleur pronostic : agitation, labilité émotionnelle, arrachage des cathéters
- **forme mixte** : alternant les deux formes précédentes

Confusion assessment method

1 Apparition aiguë et symptomatologie fluctuante

Ce critère est habituellement obtenu auprès d'un membre de la famille ou de l'infirmière. Il est rempli en cas de réponse positive à chacune des 2 questions suivantes : *Y a-t-il eu un changement brutal des fonctions cognitives du patient par rapport à l'état de base ? Existe-t-il un comportement anormal fluctuant dans la journée, apparaissant puis disparaissant, ou bien croissant ou décroissant en sévérité ?*

2 Inattention

Ce critère est présent en cas de réponse positive à la question suivante : *Le patient a-t-il des difficultés pour se concentrer, est-il par exemple facilement distrait ou a-t-il des problèmes pour garder le fil de la conversation ?*

3 Pensée désorganisée

Ce critère est présent en cas de réponse positive à la question suivante : *Le patient pense-t-il de manière désorganisée et incohérente, a-t-il eu une conversation improductive ou décousue, des idées peu claires ou illogiques, ou passe-t-il de manière imprévisible d'un sujet à l'autre ?*

4 Altération du niveau de conscience

Ce critère est présent pour toute réponse autre que « normal » à la question suivante : *Comment évaluez-vous le niveau de conscience du patient ?*

Diagnostic de confusion : critères 1+ 2, associés au critère 3 ou 4.

ICU Delirium Screening Checklist

1) *état de conscience*

- pas de réponse : pas de délirium (coma confirmé)
- réponse à des stimulations intenses et répétées non spécifiques (bruits, douleurs) : pas de délirium (instuporation, coma somnolent)
- réponse à des stimulations spécifiques : 1
- éveil normal : 0
- réponse exagérée à une stimulation normale : 1

2) *inattention* : 0 ou 1

3) *désorientation* : 0 ou 1

4) *hallucinations, psychose* : 0 ou 1

5) *agitation psychomotrice ou ralentissement* : 0 ou 1

6) *troubles du cycle éveil/sommeil* : 0 ou 1

7) *paroles ou humeur inappropriée* : 0 ou 1

8) *fluctuation des symptômes* : 0 ou 1

Total : 0 à 8

délirium si score ≥ 4 .

Diagnostic différentiel

- Aphasie (surtout sensorielle)
- Syndrome de Korsakoff
- Ictus amnésique
- Démences
- Certains états de mal épileptiques
- Affections psychiatriques (dont accès maniaques) : diagnostic par défaut

Common Risk Factors for Delirium

Predisposing

- Advanced age
- Preexisting dementia
- History of stroke
- Parkinson disease
- Multiple comorbid conditions
- Impaired vision
- Impaired hearing
- Functional impairment
- Male sex
- History of alcohol abuse

Precipitating

- New acute medical problem
- Exacerbation of chronic medical problem
- Surgery/anesthesia
- New psychoactive medication
- Acute stroke
- Pain
- Environmental change
- Urine retention/fecal impaction
- Electrolyte disturbances
- Dehydration
- Sepsis

Principales étiologies

s'inspirer de la *présence de fièvre* et de *signes neurologiques focaux*

1. Syndrome confusionnel fébrile

- Choc septique
- Toute fièvre du vieillard (ex. infection courante)
- Delirium tremens
- Méningite, encéphalite
- Embolie pulmonaire grave (hypoxie)
- Endocardite infectieuse
- État de mal épileptique et phase post-critique
- Hématomes intracrâniens

2. Syndrome confusionnel avec signes neurologiques localisés

- Hypoglycémie
- Bas débit cérébral : troubles du rythme cardiaque, choc, infarctus myocardique
- Épilepsie (état de mal partiel)
- HTIC : métastases cérébrales, tumeur cérébrale
- AVC
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
- Encéphalopathie de Gayet-Wernicke (carence en vitamine B1) : signes oculaires
- Méningoencéphalite
- Hyperviscosité sanguine : leucostase, Vaquez, myélome multiple
- Endocardite marastique, anémie microangiopathique, syndrome hémolyse-urémie, CIVD

3. Encéphalopathie métabolique

- Sevrage en psychotropes
- Médicaments : ifosfamide, 5FU, cisplatine, corticostéroïdes, MTX, VCR, AraC, psychotropes (benzodiazépines, tricycliques), analgésies morphiniques et codéïne, neuroleptiques, digoxine ...
- Radiothérapie cérébrale
- Ivresse ou sevrage alcoolique
- Hypoglycémie
- Hyperglycémie
- Hyponatrémie (SIADH)
- Hypernatrémie
- Hypocalcémie
- Hypercalcémie
- État de déshydratation
- Toute hypoxie
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale
- Encéphalopathie hypercapnique
- Coma myxoedémateux
- Crise thyrotoxique
- Crise addisonienne
- Hypothermie

4. Confusion de cause neurologique pouvant ne pas comporter de signe focalisé

- Hémorragie méningée
- État post-critique
- Épilepsie partielle complexe
- AVC temporal
- Méningite carcinomateuse
- Encéphalopathie de Gayet-Wernicke
- Migraine

5. Causes diverses pouvant ne pas s'accompagner de signe focalisé

- Toute hypoxie (y compris intoxication au CO)
- Globe vésical et fécalome (vieillard)
- Bas débit cérébral
- Anémie
- Hyperviscosité sanguine
- Hématomes intracrâniens
- Pancréatite aiguë
- Syndrome douloureux (infarctus myocardique)

En pratique

- Commencer par un examen clinique complet
- Puis

éliminer en urgence

- Hypoglycémie
- Choc
- Troubles du rythme et de la conduction
- Hypoxie
- Infarctus myocardique
- Rétention d'urine
- Intoxication au CO
- Hématomes et hémorragies CNS
- Méningite
- Hypothermie

examens complémentaires

systematiques :

- Glucométrie
- Biologie
- ECG
- RX thorax
- Gazométrie

selon l'orientation clinique :

- IRM ou TDM cerveau
- EEG
- PL
- Hémocultures
- ...

Traitement non spécifique

- arrêt des médicaments non indispensables
- hydrater selon les besoins (+ vitamine B1 au moins 100 mg/j)
- sédation : éviter les médicaments si possible sinon :
 - halopéridol : 0,5 à 2 mg i.v. toutes les 1 à 2h ou 2 à 3x/j p.o.
 - prothipendyl : 40 à 80 mg le soir p.o. ou i.m.
 - dropéridol : 50 à 100 mg i.v., à répéter si nécessaire
- en cas de délirium tremens : vitamine B1, hydratation, diazepam 10 à 20 mg p.o. toutes les 1 à 2h jusqu'à sédation (i.v. si agitation extrême) sans dépasser 200 mg par 24 heures.

Traitement spécifique

- Selon la cause

Table 2. Drugs That May Cause Delirium and Potential Substitutes

<i>Agent</i>	<i>Potential Mechanism Leading to Delirium</i>	<i>Potential Substitute (Reference)</i>	<i>Notes</i>
Benzodiazepines, especially long-acting, including diazepam, flurazepam, chlorthalidone	Central nervous system sedation	Nonpharmacologic sleep management; intermediate agents (lorazepam); dexmedetomidine can be used as a sedative in the intensive care unit (40)	Associated with delirium in medical, surgical, and intensive care unit patients
Benzodiazepines: ultra-short-acting, including triazolam, alprazolam, midazolam	Central nervous system sedation and withdrawal	Nonpharmacologic sleep management; intermediate agents (lorazepam) (21)	Associated with delirium in case reports and series
Barbiturates	Severe withdrawal syndrome	Avoid inadvertent discontinuation, or substitute benzodiazepine	
Choral hydrate	Central nervous system sedation	Nonpharmacologic sleep protocol (21)	No better for delirium than benzodiazepines
Alcohol	Central nervous system sedation; withdrawal syndrome	If history of heavy intake, carefully monitor and use benzodiazepines if withdrawal symptoms occur	Alcohol history is imperative
Antidepressants, especially the tertiary amine tricyclic agents: amitriptyline, imipramine, doxepin	Anticholinergic toxicity	Secondary amine tricyclics: nortriptyline, desipramine. Selective serotonin reuptake inhibitors or other agents.	Secondary amines as good as tertiary for adjuvant treatment of chronic pain
Antihistamines, including diphenhydramine	Anticholinergic toxicity	Nonpharmacologic protocol for sleep (21); decongestants for colds	Obtain history of over-the-counter drug use
Anticholinergics: oxybutynin, other bladder antispasmodics	Anticholinergic toxicity	Lower dose, behavioral measures	Even newer agents may have central nervous system side effects
Opioid analgesics, especially meperidine	Anticholinergic toxicity; central nervous system sedation; fecal impaction	Consider using local, regional, and nonopioid analgesics as opioid-sparing strategies. Use scheduled rather than PRN dosing when possible. Use prophylactic strategies to prevent opioid side effects, such as fecal impaction.	Higher risk in patients with renal insufficiency. Must balance the risks from opioid use against the risks from pain.
Antipsychotics, especially low-potency agents	Anticholinergic toxicity; central nervous system sedation	Eliminate, or if necessary use low-dose, high-potency agents	
Anticonvulsants, especially primidone (Mysoline), phenobarbital, phenytoin	Mysoline is converted to phenobarbital, which is a sedating long-acting barbiturate	Consider alternative agent	Toxic reactions can occur despite "therapeutic" drug levels
Histamine-2 blocking agents	Anticholinergic toxicity	Lower dosage. Consider antacids or proton-pump inhibitors.	Usually seen with high-dose and/or intravenous use
Antiparkinsonian agents: levodopa-carbidopa, dopamine agonists, amantadine	Dopaminergic toxicity	Lower dose. Adjust dosing schedule.	Usually with end-stage disease and high doses.
Antiarrhythmics	Interfere with neuronal metabolic physiology	Lower dose; consider need for alternative agent	Highly lipophilic and cross blood-brain barrier
Almost any medication if time course is appropriate		Consider risks and benefits of all medications in the elderly	

Agitation

= activité motrice excessive associée à un état de tension intérieure. L'activité est en général improductive et stéréotypée. Elle se traduit par des comportements tels que la marche de long en large, le fait de gigoter, d'agiter ses mains, de triturer ses vêtements, et l'incapacité à rester assis (DSM 5)

Tableau clinique

- syndrome confusionnel
- symptômes non psychiatriques associés (urgence vitale) ex. dyspnée, symptômes méningés, signes de localisation neurologiques, etc.
- symptômes psychiatriques associés:
 - symptômes thymiques de type (hypo)maniaque, ou de type dépressif
 - symptômes anxieux, notamment attaque de panique
 - symptômes psychotiques positifs (idées délirantes, hallucinations), négatifs (émoussement affectif, incurie, repli sur soi) et à type de désorganisation (bizarrerie, troubles du langage)
 - symptômes catatoniques, où les phases d'agitation non influencées par des stimuli externes peuvent alterner avec des phases de stupeur ou de catalepsie
 - risque suicidaire et dangerosité pour autrui

Diagnostic étiologique

Distinguer:

1. Agitation d'apparition aiguë chez un adulte jeune sans antécédents connus
2. Agitation d'apparition aiguë chez un patient avec des antécédents psychiatriques
3. Agitation d'apparition aiguë chez une personne âgée

Agitation d'apparition aiguë chez un adulte jeune sans antécédents connus

Rechercher avant tout

- intoxication aiguë à des substances psychoactives
- sevrage de substance psychoactive
- iatrogénie médicamenteuse
- pathologie métabolique (hypoglycémie) ou endocrinienne (hyperthyroïdie)
- pathologie infectieuse : méningo-encéphalite herpétique, neuropoludisme
- pathologie neurologique non infectieuse : crise convulsive, AVC hémorragique...
- intoxication au monoxyde d'azote
- embolie pulmonaire

Sinon: pathologies psychiatriques

- attaque de panique isolée ou dans le cadre d'un trouble panique
- épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte
- épisode dépressif majeur avec agitation anxieuse
- trouble psychotique bref, caractérisé par la survenue depuis plus d'un jour et moins d'un mois d'idées délirantes, hallucinations, désorganisation du discours et du comportement.
- trouble psychotique chronique débutant (trouble schizophréniforme)
- trouble de la personnalité (surtout borderline, antisociale ou histrionique)

Agitation d'apparition aiguë chez un patient avec des antécédents psychiatriques

Garder la même démarche étiologique, c'est-à-dire éliminer systématiquement une autre pathologie intercurrente et rechercher une étiologie iatrogène à l'état d'agitation

Agitation d'apparition aiguë chez une personne âgée

Éliminer une cause médicale non psychiatrique:

- iatrogénie médicamenteuse
- trouble hydro-électrolytique
- infection (urinaire, pulmonaire, etc.)
- globe vésical ou un fécalome
- pathologie neurologique : AVC, hématome sous-dural ou extradural, crise convulsive
- pathologie cardiovasculaire : embolie pulmonaire, infarctus du myocarde

Sinon: pathologie psychiatrique

- épisode dépressif majeur avec agitation anxieuse, associé ou non à des symptômes psychotiques
- épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte dans le cadre d'un trouble bipolaire à début tardif ou pharmaco-induit par les antidépresseurs
- attaque de panique isolée ou dans le cadre d'un trouble panique si répétition des épisodes
- trouble délirant persistant à type de jalousie ou de persécution
- ...

Délire aigu

« croyance erronée fondée sur une déduction incorrecte concernant la réalité extérieure, fermement soutenue en dépit de l'opinion très généralement partagée et de tout ce qui constitue une preuve incontestable et évidente du contraire. Il ne s'agit pas d'une croyance habituellement partagée par les autres membres du groupe ou du sous-groupe culturel du sujet (par exemple il ne s'agit pas d'un article de foi religieuse) » (DSM 5). On définit son caractère aigu par l'apparition récente depuis moins d'un mois.

Tableau clinique

- Cf. agitation +
- Caractériser les idées délirantes :
 - Thème : ex. persécution, mégalomanie, jalousie, érotomanie, hypochondrie, etc.
 - Mécanisme : interprétatif; intuitif, hallucinatoire, imaginatif
 - Systématisation/organisation/structuration sur un thème ou non
 - Adhésion
 - Retentissement
 - Congruence à l'humeur

- Rechercher les autres symptômes psychotiques, notamment les hallucinations
- Rechercher de manière systématique les symptômes thymiques
- Évaluer le niveau d'adaptation prémorbide: fonctionnement familial, social, scolaire ou professionnel.

Diagnostic étiologique

- Même démarche étiologique que pour l'agitation
- Diagnostics psychiatriques à évoquer en l'absence de pathologie médicale non psychiatrique:
 - épisode maniaque ou mixte avec caractéristiques psychotiques dans le cadre d'un trouble bipolaire ou pharmaco-induit par les antidépresseurs
 - psychose puerpérale
 - épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques
 - trouble psychotique bref
 - trouble psychotique chronique débutant ou non diagnostiqué (trouble schizophréniforme, schizophrénie, trouble schizo-affectif, trouble délirant persistant).

Démences

La démence, un concept en évolution

- Début 19^{ème} siècle:
 - « succession rapide, ou plutôt alternative non interrompue d'idées isolées et d'émotions légères et disparates, mouvements désordonnés et actes successifs, d'extravagance, oubli complet de tout état antérieur, abolition de la faculté d'apercevoir les objets par les impressions faites sur les sens, oblitération du jugement, activité continuelle sans but et sans dessein, et sorte d'existence automatique » (Pinel).
 - « La démence est une affection cérébrale, ordinairement sans fièvre, et chronique, caractérisée par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence et de la volonté: l'incohérence des idées, le défaut de spontanéité intellectuelle et morale sont les signes de cette affection » (Esquirol).
 - À différencier de l'idiot

1860 : la démence devient un groupe de maladies caractérisées par un affaiblissement mental incurable

DÉMENCE SÉNILE	Diminution des facultés intellectuelles liée à l'âge : phénomène repéré depuis longtemps, mais mieux connu sur le plan médical à partir du XIX ^e s.
PARALYSIE GÉNÉRALE	Décrite en Angleterre dès la fin du XVIII ^e s., cette forme particulière de démence, associée à une paralysie et à des délires, fut isolée par Georget en 1820 sous le nom de paralysie musculaire chronique. Cette affection fut rebaptisée paralysie générale par Delaye en 1824. La nature syphilitique de cette affection, suspectée par Esmach et Jessen dès 1854, ne fut prouvée qu'en 1913 grâce aux travaux de Noguchi et Moore.
DÉMENCE AIGÜE	Défini comme une « absence accidentelle de la manifestation de la pensée », ce trouble clinique potentiellement curable devait être précisé par Chaslin, en 1895, avec la description de la confusion mentale primitive (qui conduit à l'abandon du concept de démence aiguë).
DÉMENCE PRÉCOCE	Terme introduit par Benedict Morel en 1860 pour décrire une « immobilisation soudaine de toutes les facultés chez des jeunes aliénés » et repris, en 1893, par le psychiatre allemand Emil Kraepelin. La démence précoce fut ensuite rebaptisée schizophrénie par Eugen Bleuler en 1911.
DÉMENCE ARTÉRIOSCLÉROTIQUE	Troubles cognitifs liés à l'artériosclérose, expliquée par l'âge, mais aussi par diverses pathologies somatiques.
DÉMENCE APOPLECTIQUE	Troubles cognitifs apparaissant dans les suites d'une apoplexie, ancien nom des accidents vasculaires cérébraux.
DÉMENCES TOXIQUES	« L'alcool et les boissons qui en renferment, l'opium, le haschich et, dans une certaine mesure, le tabac, peut-être l'éther et le chloroforme, absorbés d'une manière continue et prolongée, peuvent conduire plus ou moins sûrement et rapidement à un affaiblissement intellectuel notable ou à la démence confirmée. » (Ball et Chambard, 1882).
DÉMENCE VÉSANIQUE	Vers le milieu du XIX ^e s., certains auteurs voulurent faire une place particulière à la démence vésanique, autrement dit la désagrégation intellectuelle rencontrée lors de l'évolution terminale de certaines psychoses chroniques.

Formes neuro-anatomiques

PICK (ENTRE 1892 ET 1906)	Études sur la localisation corticale des perturbations de la parole et d'autres fonctions du cerveau
BINSWANGER (1893)	Description de l'encéphalopathie sous-corticale d'origine vasculaire
ALZHEIMER (1898)	Grâce à ses études anatomopathologiques, Alzheimer confirme, en 1898, que certaines lésions observées dans la démence sénile ne sont pas imputables à l'artériosclérose
KLIPPEL ET LHERMITTE (1905)	Ces auteurs découvrent que plus de 40 % des démences échappent aux facteurs vasculaires, remettant en cause les conceptions antérieures. Ils proposent une nouvelle entité anatomoclinique, la démence sénile pure, dont l'origine ne serait pas « vasculaire »
ALZHEIMER (1906)	Alzheimer rapporte un cas de démence présénile (qui sera à l'origine de la maladie qui porte son nom)
FISCHER (1907) ET PERUSINI (1911)	Description des plaques séniles
ALZHEIMER (1907)	Description des dégénérescences neurofibrillaires
ALZHEIMER (1911)	Description des corps de Pick
NOGUCHI ET MOORE (1913)	Preuve de l'origine syphilitique de la paralysie générale

Classification des démences à la fin du XXe siècle

DÉMENCES DÉGÉNÉRATIVES	Démence de type Alzheimer Démences fronto-temporales, dont la maladie de Pick Démence à corps de Lewy Démences sous-corticales, dont la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington Aphasie progressive primaire
DÉMENCES CÉRÉBRO- VASCULAIRES	Démence par infarctus unique ou multiples Maladie de Binswanger
DÉMENCES TRAUMATIQUES OU APPARENTÉES	Post-traumatisme crânien Post-anoxiques Hématome sous-dural chronique Hydrocéphalie à pression normale Métastases ou tumeurs primitives cérébrales Démence des boxeurs (<i>dementia pugilistica</i>)
DÉMENCES INFECTIEUSES	Démences liées au virus de l'immunodéficience humaine Syphilis tertiaire Maladie de Creutzfeldt-Jakob
DÉMENCES TOXIQUES OU CARENTIELLES	Alcooliques Hypothyroïdie Carence en vitamine B12 ou en folates Solvants organiques

Confusion et démence

importance de l'hétéroanamnèse

- la démence s'installe **progressivement** sur plusieurs mois ou années, alors que la confusion s'installe de façon subaiguë ou aiguë (en quelques heures ou jours)
- la **vigilance est préservée** dans la démence alors qu'elle est altérée dans la confusion
- le **déficit cognitif est stable** et installé dans la démence alors qu'il est fluctuant et variable dans la confusion
- l'amnésie **touche la mémoire à long terme** dans la démence, sans trouble majeur de l'attention, alors que la perte des capacités de contrôle de l'attention est au premier plan dans la confusion, rendant compte des troubles intellectuels observés
- les **troubles des fonctions instrumentales** (véritable aphasie, apraxie gestuelle et constructive, agnosie) sont présents dans la démence alors qu'ils sont absents dans la confusion
- le **discours reste longtemps cohérent** dans la démence (malgré un manque de mot et un agrammatisme), alors qu'il est incohérent et fluctuant dans la confusion
- les **manifestations somatiques sont absentes** dans la démence mais constantes dans la confusion.

Démence d'Alzheimer

- Maladie fréquente à prendre en considération lors du diagnostic différentiel de certaines présentations cliniques et des démences.
- Elle est souvent ignorée.

Facteurs favorisants

- Age
- Niveau socioculturel bas
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Hypercholestérolémie
- Hyperhomocystéinémie

Début

- troubles de la mémoire des faits récents
- oublis répétés inhabituels
- difficultés d'apprentissage d'informations nouvelles
 - radotage: le patient n'enregistrant pas les réponses apportées à ses questions, il a tendance à les reformuler

Circonstances diagnostiques

- Signes annonciateurs : « confusion », troubles de la mémoire ; perte d'autonomie : 4 IADL (Budget, Téléphone, Médicaments, Moyens de transport)
- Troubles cognitifs d'installation progressive : trouble de la mémoire des faits récents ("radotage") = syndrome amnésique de type hippocampique (le plus précoce)
- Désorientation temporo-spatiale
- Atteinte des fonctions instrumentales : aphasie, apraxie
- Troubles de la pensée abstraite
- Anosognosie
- Troubles psychocomportementaux : apathie, symptômes dépressifs, agitation, agressivité, anxiété

Tableau clinique

- Troubles de la mémoire

ET

- Troubles du langage : « savoir dire »
 - du manque du mot jusqu'à l'absence totale de langage parlé, écrit
 - perte du sens des mots, jargon puis mutisme
- Troubles praxiques : « savoir faire »
 - toilette/habillage/manger
 - utiliser des objets courants
- Troubles gnosiques : « savoir reconnaître » ses proches, sa photo....
- Troubles de l'orientation temporo-spatiale
- Troubles psychologiques et comportementaux : dépression, anxiété, apathie; agitation, déambulation, agressivité, fugues, délires...

Critères diagnostiques

- DSM-IV
- NINCDS-ADRDA

Critères diagnostiques de démence selon le DSM-IV

A. Développement de déficits cognitifs multiples, manifestés par, à la fois :

1. un déficit de la mémoire (diminution de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations précédemment apprises) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (diminution de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (incapacité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (planifier ou faire des projets, organiser, séquencer ou ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite)

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus à une des causes suivantes :

1. autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner un déficit de la mémoire et du fonctionnement cognitif (p.ex. : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. affections générales pouvant entraîner une démence (p.ex. hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. affections induites par une prise de substance.

D. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium

E. La perturbation n'est pas expliquée par un trouble dépressif majeur ou une schizophrénie

Critères NINCDS-ADRDA de maladie d'Alzheimer

MALADIE D'ALZHEIMER PROBABLE

- * Démence avérée sur la foi d'un MMS < 24 ou IMC > 8
- * Atteinte d'au moins un autre secteur cognitif : aphasie, apraxie, agnosie
- * Détérioration progressive de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- * Absence de troubles de la conscience et d'autres pathologies potentiellement causales
- * Début après l'âge de 50 ans

Arguments additionnels importants

- * Perturbations des activités de la vie quotidienne ou troubles du comportement
- * Histoire familiale, a fortiori si elle est confirmée neuropathologiquement
- * PL normale et EEG normal ou anomalies non spécifiques (ondes lentes)
- * Atrophie à la tomodensitométrie cérébrale, avec progression sur plusieurs examens successifs

Atypies cliniques acceptables après exclusion d'autres causes de démence

- * Paliers dans le cours de la maladie
- * Présence de dépression, hallucinations, idées délirantes, amaigrissement, incontinence, bouffées d'angoisse ou d'agitation, troubles sexuels, insomnies
- * Anomalies neurologiques d'apparition tardive : hypertonie, myoclonies, troubles de la statique, crises d'épilepsie
- * Tomodensitométrie considéré comme "normale pour l'âge"

Atypies cliniques rendant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer probable incertain

- * Début brutal
- * Signes neurologiques survenant dans le cours de la maladie : hémiparésie, déficit sensitif, déficit du champ visuel, incoordination
- * Crises d'épilepsie ou troubles de la statique de survenue précoce

MALADIE D'ALZHEIMER POSSIBLE

- * Syndrome atypique par : son mode de début, son évolution, sa présentation clinique mais en l'absence d'autre cause de démence
- * En cas de pathologie associée, cérébrale ou générale, qui pourrait entraîner une démence mais, dans le cas particulier, n'est pas considérée comme causale
- * Déficit cognitif sévère, isolé, graduellement progressif (dans un cadre de recherche)

Evolution cognitive :

MMSE (Mini Mental State Examination) Version GRECO (score totale : 0 à 30; pathologique si < 24))

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre au mieux que vous pouvez

* Quelle est la date complète aujourd'hui ? * Si la réponse est incomplète, ou incomplète, poser les questions restées sans réponse dans l'ordre suivant : 0 ou 1 1. En quelle année sommes-nous ? ☐ 2. En quelle saison ? ☐ 3. En quel mois ? ☐ 4. Quel jour du mois ? ☐ 5. Quel jour de la semaine ? ☐ * Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons : 0 ou 1 6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? ☐ 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? ☐ 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? ☐ 9. Dans quelle province est situé ce département ? ☐ 10. A quel étage sommes-nous ici ? ☐ APPRENTISSAGE 0 ou 1 * Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure : 11. cigare citron fauteuil ☐ 12. fleur ou clé ou tulipe ☐ 13. porte ballon canard ☐ * Répétez les 3 mots. ATTENTION ET CALCUL 0 ou 1 * Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ? 14. 93 ☐ 15. 86 ☐ 16. 79 ☐ 17. 72 ☐ 18. 65 ☐	* Pour tous les sujets, demander : "voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers" : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global). RAPPEL 0 ou 1 19. cigare citron fauteuil ☐ 20. fleur ou clé ou tulipe ☐ 21. porte ballon canard ☐ LANGAGE 0 ou 1 22. Montrer un crayon, "quel est le nom de cet objet ?" ☐ 23. Montrer votre montre, "quel est le nom de cet objet ?" ☐ 24. Ecoutez bien et répétez après moi : "pas de mais, de si, ni de et" ☐ * Posez une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : 0 ou 1 25. "Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire : prenez cette feuille de papier avec la main droite" ☐ 26. "Pliez-la en deux" ☐ 27. "Et jetez la par terre" ☐ 28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : "Fermez les yeux" et dire au sujet : "faites ce qui est écrit" ☐ 29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant : "Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière" ☐ Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens ☐ PRAXIE CONSTRUCTIVE 0 ou 1 30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : "voulez-vous recopier ce dessin" ? ☐
---	---

Remarques importantes

- Le MMSE n'est pas un test diagnostique
- Une *affection intercurrente* peut décompenser une maladie d'Alzheimer, comme une infection, un cancer, un globe vésical...
- Se méfier des neuroleptiques, typiques et atypiques, associés à un *excès de mortalité* s'ils sont administrés chez des patients déments.

Bilan

- Tests biologiques : EHC, ionogramme, calcémie, protéines, glycémie, TSH (+ éventuellement vit. B12, folates, sérologie, VIH et syphilis)
- Image cérébrale : RMN (atrophie hippocampique)

Les autres démences dégénératives

► **Démences dégénératives corticales sans trouble moteur**

- Maladie d'Alzheimer
- Démence lobaire fronto-temporale (démence fronto-temporale ; aphasie progressive ; démence sémantique)
- Atrophie lobaire

► **Démences dégénératives sous-corticales avec troubles moteurs**

- Maladie de Parkinson avec démence
- Paralysie supranucléaire progressive (ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski)
- Maladie de Huntington

► **Démences dégénératives cortico-sous-corticales avec troubles moteurs**

- Démence à corps de Lewy
- Dégénérescence cortico-basale
- Atrophie multisystématisée

Les démences vasculaires

- ▶ AVC multiples (*multi infarct dementia* ; lacunes ; hématomes)
- ▶ AVC unique dans une zone fonctionnelle stratégique
- ▶ Leucoencéphalopathies artériolaires (maladie de Binswanger ; CADASIL ; angiopathie amyloïde)
- ▶ Hypoperfusion chronique (exceptionnelle)
- ▶ Démence mixte (maladie d'Alzheimer + AVC)

Les démences infectieuses

► **Démences infectieuses**

- Paralysie générale syphilitique
- Maladie de Whipple
- Démence liée au virus de l'immunodéficience humaine
- Séquelle d'encéphalite virale (herpétique)
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Leucoencéphalopathie sclérosante subaiguë progressive de Von Bogaert

► **Maladie à prions**

- Maladie de Creutzfeldt-Jakob ; Kuru ; insomnie fatale familiale ; maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Les démences toxiques et alcooliques

- ▮ Intoxications au monoxyde de carbone et anoxies
- ▮ Démences post-radiques et post-chimiothérapeutiques
- ▮ Démence alcoolique
- ▮ Maladie de Marchiafava-Bignami

Les démences secondaires à une pathologie inflammatoire du système nerveux

- Sclérose en plaques
- Maladie de Behçet
- Maladies systémiques inflammatoires

Les démences dysmétaboliques

- ▶ Maladie de Wilson
- ▶ Carence en vitamines B12/folates
- ▶ Leucodystrophie métachromatique (sulfatidose)
- ▶ Adrénoleucodystrophies
- ▶ Céroïdo-lipofuchsinose
- ▶ Autres neurolipidoses

Les démences paranéoplasiques

Les démences posttraumatiques

Les démences neurochirurgicales

- Hydrocéphalie à pression normale
- Tumeurs

Sémiologie neurologique

- <https://www.cen-neurologie.fr/videotheque>

Convulsions

Trois situations en pratique

1. le malade est référé après la crise : le diagnostic de convulsions reposera sur l'hétéroanamnèse, des signes indirects à l'examen (morsure de la langue, pertes des urines), l'EEG (un EEG négatif n'exclut pas le diagnostic)
2. le malade réalise sa crise épileptique devant le médecin : le diagnostic est évident
NB : ne pas injecter d'anticonvulsifs en cas de simple crise : c'est une erreur
3. le malade fait des crises d'épilepsie à répétition : envisager un état de mal

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS D'UNE CRISE D'ÉPILEPSIE

Syncopes et crises anoxiques

- Syncope vasoplégique et cardioplégique
- Anoxie prolongée

Troubles du sommeil

- Parasomnies
- Troubles du comportement en sommeil paradoxal
- Syndrome des mouvements périodiques
- Narcolepsie avec cataplexie

Migraine

- Migraine avec aura
- Migraine hémiplégique familiale

Troubles psychogènes

- Crise psychogène non épileptique
- Attaque de panique

Pathologies avec mouvements anormaux

- Dyskinésies kinésigéniques ou non kinésigéniques paroxystiques
- Tics et stéréotypies
- Myoclonies spinales

Accidents ischémiques transitoires

- Aphasie transitoire
- Déficit sensitif ou moteur transitoire

Autres

- Ictus amnésique
- Hypoglycémie

ARGUMENTS ORIENTANT VERS UNE ORIGINE ÉPILEPTIQUE OU NON ÉPILEPTIQUE DEVANT UN MALAISE AVEC PERTE DE CONNAISSANCE

	Devant une perte de connaissance, arguments en faveur d'une origine		
	Épileptique	Non épileptique	
		Syncope	Crise psychogène non épileptique
ANTÉCÉDENTS	⊃ Familiaux d'épilepsie ⊃ Crise fébrile ⊃ Neurologiques : accident vasculaire cérébral, infection du système nerveux central, intervention neurochirurgicale ⊃ Traumatisme crânien grave : contusion avec hématome sous-dural, fracture, perte de connaissance ou amnésie > 24 h, âge > 65 ans	⊃ Médicaments : antihypertenseurs, antiarythmiques, diurétiques, médicaments allongeant le QT ⊃ Familiaux de mort subite, hypotension orthostatique, cardiopathie dysrythmique	⊃ Psychiatriques ⊃ Sévices, viols, choc post-traumatique
CONTEXTE	⊃ Lien avec le sommeil (réveil, dette de sommeil) ⊃ Consommation de toxique ⊃ Sevrage alcoolique/benzodiazépine ⊃ Situations en lien avec des stimulations lumineuses répétitives ⊃ Jeux sur écran, détente devant la télévision ⊃ Médicaments abaissant le seuil épileptogène	⊃ Circonstances de stimulations vagues (miction, défécation, vomissements, quinte de toux, douleurs violentes, prise de sang, maintien prolongé de l'orthostatisme, changement brutal de position, situation de confinement) ⊃ Pendant une activité sportive	⊃ Contexte de conflit, de stress
SÉMILOGIE	⊃ Morsure de la langue latérale ⊃ Confusion post-épisode prolongée ⊃ Courbatures post-critiques ⊃ Posture inhabituelle avec hypertonie durant la crise ⊃ Sensation de déjà-vu, déjà-vécu au début de la crise	⊃ Sueurs avant l'examen ⊃ Sensation vertigineuse ⊃ Hypotonie ⊃ Morsure de la pointe de la langue	⊃ Mouvements de dénégation, de balancement du bassin ⊃ Pleurs ⊃ Bégaiements ⊃ Yeux clos pendant toute la durée de la crise ⊃ Résistance à l'ouverture des yeux ⊃ Activité motrice asynchrone et irrégulière s'arrêtant puis reprenant ⊃ Conscience préservée au cours d'une activité motrice bilatérale

Types d'épilepsies

DIFFÉRENTS TYPES DE CRISES ÉPILEPTIQUES SELON LA CLASSIFICATION DE ILAE* 2010	
Crises	Expression clinique
Généralisées	⤵ Tonicoclonique ⤵ Absences • typiques • atypiques • myocloniques ⤵ Myoclonique ⤵ Clonique ⤵ Tonique ⤵ Atonique
Partielles	⤵ Crises partielles sans altération de la conscience • avec signes moteurs • avec signes somato-sensitifs ou sensoriels • avec signes végétatifs • avec signes psychiques ⤵ Crises partielles avec altération de la conscience • avec signes moteurs • avec signes somato-sensitifs ou sensoriels • avec signes végétatifs • avec signes psychiques
Partielles secondairement généralisées	⤵ Début par une crise partielle avec crise tonicoclonique secondaire
De type inconnu	⤵ Spasmes infantiles

Les causes

CAUSES DE CRISES SYMPTOMATIQUES AIGÜES	
Pathologies neurovasculaires	Causes toxiques et médicamenteuses
⊃ AVC ischémique ou hémorragique, veineux et artériel ⊃ Encéphalopathie hypertensive/postérieure réversible ⊃ Anorexie cérébrale ⊃ Migraine hémiplégique	⊃ Toxiques • alcool (sevrage et consommation aiguë) • drogues récréatives • monoxyde de carbone, métaux lourds, solvants organiques ⊃ Médicaments • benzodiazépines • barbituriques (sevrage) • antidépresseurs (bupropion, maprotiline, clomipramine) • antipsychotiques (phénothiazines, butyrophénones, clozapine) • théophylline, bêtabloquants, mépéridine • opioïdes, autres analgésiques et antalgiques • antibiotiques (bêtalactames, quinolones, isoniazide) • antiviraux (aciclovir) • antihistaminiques • cyclosporine • anesthésiques généraux • agents alkylants (chlorambucil, busulfan, autres antinéoplasiques)
Traumatisme crânien	
Grossesse et éclampsie	
Causes métaboliques	
⊃ Hypo- et hyperglycémie avec acidocétose ⊃ Hyponatrémie < 115 mg/dL ⊃ Hypocalcémie < 5 mg/dL ⊃ Hypomagnésémie < 0,8 mg/dL ⊃ Hyperurémie > 100 mg/dL ⊃ Hypercréatinémie > 10 mg/dL	
Pathologies inflammatoires	
⊃ Sclérose en plaques, sarcoïdose ⊃ Vascularites et connectivites ⊃ Encéphalites auto-immunes	
Pathologies infectieuses	
⊃ Méningites encéphalite ⊃ Abscess cérébral ⊃ Maladies tropicales (neurocysticercose, malaria) ⊃ Infection par le virus de l'immunodéficience humaine ⊃ Endocardite	

Étiologies en milieu oncologique

- chez un épileptique connu : éthyliste, sous-dosage en antiépileptiques
- complication vasculaire : embolie cérébrale, hémorragie cérébrale
- traumatisme crânien
- tumeur cérébrale, métastases cérébrales
- méningite carcinomateuse
- complication infectieuse : méningite, encéphalite, abcès
- hypoglycémie
- hyponatrémie sévère (< 120 mEq/l)
- cause toxique : ifosfamide, cisplatine
- anémie microangiopathique

Classification étiologique

CLASSIFICATION ÉTIOLOGIQUE DES ÉPILEPSIES SELON LA NOUVELLE CLASSIFICATION DE L'ILAE DE 2010			
Terminologie actuelle (ILAE 2010)	Ancienne terminologie (ILAE 1989)	Concept	Exemples
Génétique ou présumée génétique	Idiopathique	L'épilepsie est le résultat direct ou la principale manifestation d'une anomalie génétique Il n'y a pas de lésion cérébrale objectivée	➤ Syndromes épileptiques d'origine génétique • syndrome de Dravet • épilepsie absence de l'enfant • épilepsie myoclonique juvénile • épilepsie frontale nocturne autosomique dominante ➤ Encéphalopathies génétiques ou liées à des anomalies chromosomiques • syndrome de West • chromosome 20 en anneau ➤ Autres
Origine structurelle ou métabolique	Symptomatique	Il existe une lésion structurelle (fixée ou évolutive) ou une anomalie du métabolisme clairement identifiée et associée à un risque d'épilepsie	➤ Infection ➤ Traumatisme crânien ➤ Accident vasculaire cérébral ➤ Cancer ➤ Sclérose hippocampique ➤ Pathologies cérébrales neurodégénératives ➤ Lésions périnatales ➤ Hémorragie intraventriculaire ➤ Encéphalopathie ischémique ➤ Anomalies corticales ou du développement cérébral ➤ Syndromes neurocutanés ➤ Erreurs innées du métabolisme ➤ Autres
Inconnue ou indéterminée	Cryptogénique		➤ Épilepsie d'origine indéterminée à l'issue du bilan • épilepsie myoclonique bénigne de l'enfant • épilepsie rolandique bénigne ➤ Épilepsie non investiguée

Malaise suspect

Diagnostics
différentiels

Crise épileptique
symptomatique aiguë

Anamnèse

Examen clinique

ECG

Bilan biologique

Imagerie cérébrale

- Glycémie
- Ionogramme, calcémie, magnésémie
- Urée créatinémie
- Bilan hépatique, ammoniémie
- Si doute toxique, OH, BZD, CO

EEG dans les 24 heures

ÉPILEPSIE

Anamnèse

Examen
clinique

EEG prolongé
Vidéo EEG sommeil

Imagerie
cérébrale

Bilan neuro-
psychologique

Syndromes épileptiques

Étiologie

- Bilan génétique
- Bilan métabolique,
- Bilan inflammatoire
- Bilan infectieux
- Bilan structurel

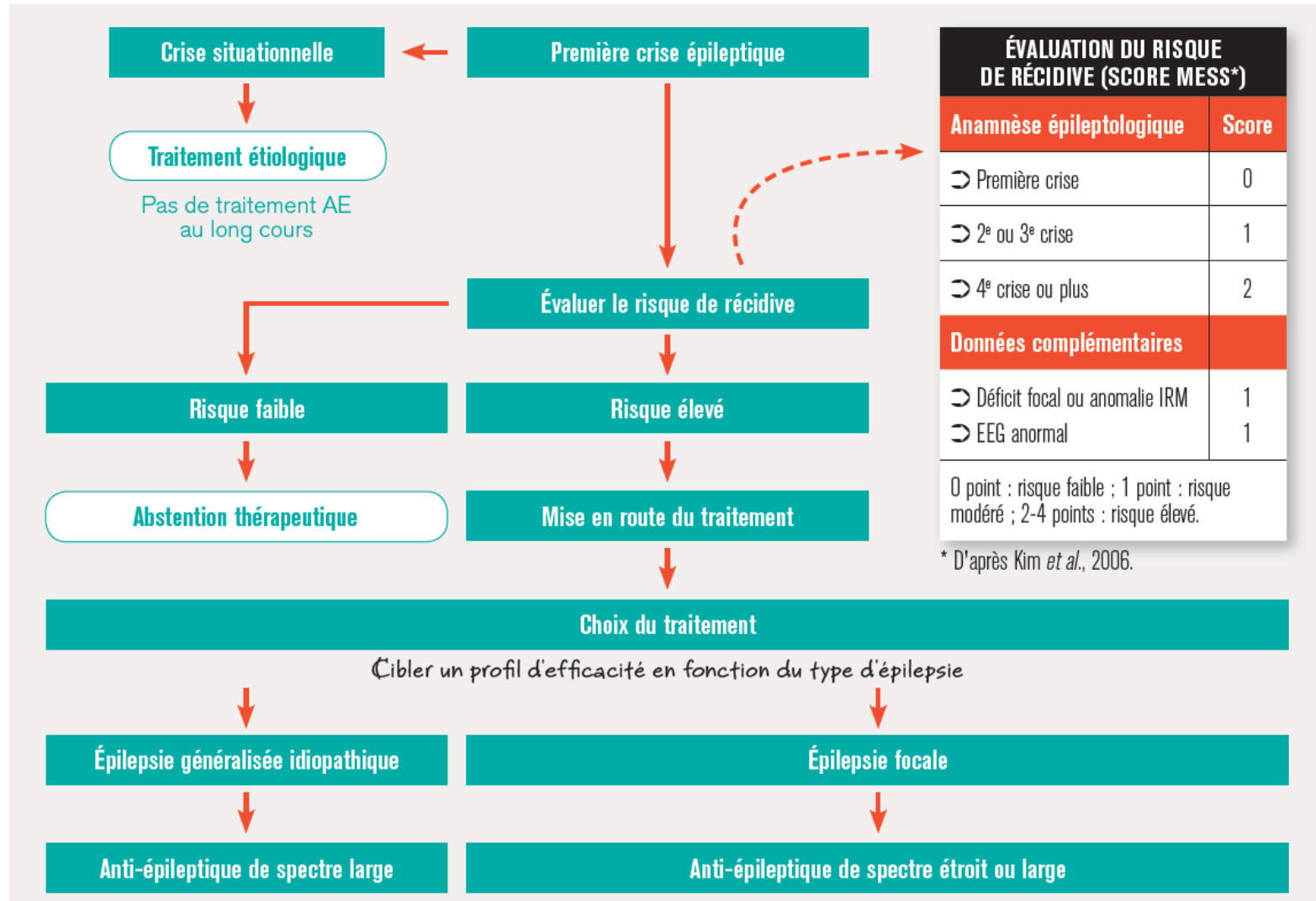
Attitude pratique : pendant la crise

- faire glucométrie (! hypoglycémie) et traiter si nécessaire par du glucosé hypertonique
- protéger le patient de tout traumatisme : position latérale de sécurité
- assurer la liberté des voies aériennes (! appareil dentaire !)
- éventuellement oxygénothérapie
- ne pas injecter d'antiépileptiques : attendre !

Attitude pratique : après la crise

- un coma postcritique et/ou un déficit neurologique réversibles ne doivent pas déclencher des attitudes excessives
- perfusion de glucosé 5 %
- dosage ionogramme, EHC, coagulation, glycémie (alcoolémie et antiépileptiques éventuellement)
- envisager RMN cérébrale si suspicion de métastases cérébrales ou en cas de fièvre
- faire EEG
- la gazométrie artérielle montrera en postcritique une acidose métabolique et/ou une hypoventilation alvéolaire qui se corrigeront spontanément avec la reprise de la conscience
- évaluer les éventuelles conséquences traumatiques (luxations, fractures ...)
- traitement anti-épileptique (en cas de crise épileptique partielle : ce traitement sera d'emblée instauré)

Traitement anti-épileptique



Individualiser pour chaque patient le choix de l'anti-épileptique en fonction de son profil de tolérance

Femme
en âge
de procréer

▸ Lamotrigine

Autres situations

▸ Lamotrigine
▸ Valproate
de sodium

Femme en âge
de procréer
(souhait de grossesse,
pilule)

▸ Lamotrigine
▸ Lévétiracétam

Association à des
traitements à
métabolisme
hépatique

▸ Lamotrigine
▸ Lévétiracétam
▸ Zonisamide

Fonction
rénale
altérée

▸ Carbamazépine
▸ Oxcarbazépine
▸ Lamotrigine

Autres situations

▸ Carbamazépine
▸ Oxcarbazépine
▸ Lamotrigine
▸ Lévétiracétam
▸ Zonisamide

Première
intention

Si échec

▸ Lévétiracétam
▸ Topiramate
▸ Zonisamide
▸ Pérampanel

Tous les médicaments actuellement commercialisés (sauf éthosuximide)

± Bilan pré-chirurgical

MÉDICAMENTS ANTIEPILEPTIQUES COMMERCIALISÉS							
Dénomination commune internationale (nom commercial)	Spectre	AMM en monothérapie		Voie d'élimination principale	Induction enzymatique	Principaux effets indésirables	Posologie cible
		Épilepsie généralisée idiopathique	Épilepsie focale				
Carbamazépine (Tégrétol)	Étroit	Non	Oui	Hépatique	Oui	Rash, hyponatrémie, troubles de l'équilibre	400-1200 mg/j
Eslicarbazépine (Zebinix)	Étroit	Non	Non	Mixte	Oui	Rash, hyponatrémie, troubles de l'équilibre	800-1200 mg/j
Éthosuximide (Zarontin)	*	Oui	Non	Hépatique	Non	Palatabilité, asthénie	500-1500 mg/j
Felbamate (Taloxa)	Étroit	Non	Non	Hépatique	Oui	Immuno-allergique	1800-3600 mg/j
Gabapentine (Neurontin)	Étroit	Non	Oui	Rénale	Non	Asthénie, prise de poids	900-3600 mg/j
Lacosamide (Vimpat)	Étroit	Non	Non	Rénale	Non	Asthénie, troubles de l'équilibre	200-400 mg/j
Lamotrigine (Lamictal)	Large	Oui	Oui	Hépatique	Non	Rash, insomnie, céphalées	100-500 mg/j
Lévétiracétam (Keppra)	Large	Non	Oui	Rénale	Non	Psychiatriques, asthénie	1000-3000 g/j
Oxcarbazépine (Trileptal)	Étroit	Non	Oui	Mixte	Oui	Rash, hyponatrémie, troubles de l'équilibre	600-2400 mg/j
Pérampanel (Fycompa)	Large	Non	Non	Hépatique	Oui	Psychiatriques, asthénie	4-12 mg/j
Phénobarbital (Gardenal)	Large	Oui	Oui	Hépatique	Oui	Asthénie, cognition	50-200 mg/j
Phénytoïne (Di-Hydan)	Étroit	Non	Oui	Hépatique	Oui	Rash, hyponatrémie, troubles de l'équilibre	200-400 mg/j
Prégabaline (Lyrica)	Étroit	Non	Non	Rénale	Non	Asthénie, prise de poids	150-600 mg/j
Rufinamide (Inovelon)	Étroit	Non	Non	Rénale	Oui	Troubles de l'équilibre, asthénie	400-3200 mg/j
Tiagabine (Gabitril)	Étroit	Non	Non	Hépatique	Non	Psychiatrique, asthénie	15-50 mg/j
Topiramate (Epitomax)	Large	Non	Oui	Rénale	> 200 mg/j	Psychiatrie, cognition, lithiase urinaire	100-400 mg/j
Valproate de sodium (Dépakine)	Large	Oui	Oui	Hépatique	Non	Tératogène, prise de poids, asthénie, tremblement	500-2500 mg/j
Vigabatrine (Sabril)	Étroit	Non	Non	Rénale	Non	Psychiatrique, atteinte rétinienne	1000-3000 mg/j
Zonisamide (Zonegran)	Large	Non	Oui	Rénale	Non	Psychiatrie, cognition, lithiase urinaire	200-600 mg/j

Tableau 1. * L'éthosuximide est exclusivement utilisé dans le traitement des absences de l'enfant et de l'adolescent. AMM : autorisation de mise sur le marché.

En pratique

- **valproate** = 1er choix : 10 mg/kg à augmenter par palier de 5 mg/kg tous les 2-3 jours jusqu'à une dose totale de 20-30 mg/kg (1000 - 3000 mg DT) en 1 à 2 prises/j pendant les repas
Premier choix en cas d'épilepsie généralisée idiopathique ou devant une épilepsie indéterminée (sauf femme en âge de procréer)
effets secondaires: somnolence, tremblement postural, rarement encéphalopathie ammoniacale; hépatite; thrombopénie; interférence avec oestroprogestatifs
- **oxcarbazépine** : va en pratique remplacer en raison de sa meilleure tolérance (moindre induction enzymatique) la carbamazépine (100 à 200 mg 1 à 2 x/j à augmenter progressivement jusqu'à 400 mg 2 à 3 x/j) : 900 à 1800 mg /j en commençant par 600 mg/j
Premier choix en cas d'épilepsie partielle symptomatique ou cryptogénique
effets secondaires: diplopie, instabilité, vertiges, sédation; hyponatrémie; agranulocytose; rash
- **lévétiracetam**: **en deuxième ligne dans l'épilepsie myoclonique ou chez la femme en âge de procréer** (250 mg 2x/j et jusqu'à 2 x 1500 mg/j)
effets secondaires: surtout psychiques (dépression, insomnie, agressivité, etc.)
- **phénytoïne** : 3 à 4 x 1 co à 100 mg/j, à ne plus utiliser en chronique que chez les patients ayant une courte survie vu sa toxicité
effets secondaires: arythmies cardiaques (si donné iv); anémie mégaloblastique, aplasie; ostéomalacie; hépatite; hirsutisme; hypertrophie gingivale; troubles mnésiques, nystagmus, instabilité, atrophie cérébelleuse, neuropathie périphérique; pneumopathie interstitielle, rash allergique; pseudolymphomes et lymphomes

Le problème



Valproate de sodium. Les effets tératogènes du médicament ont entraîné le dépôt de plaintes et la création d'une association de victimes... Quels sont ces effets et quand l'imputabilité du médicament a-t-elle été prouvée ? Quand, à qui et comment le prescrire maintenant ? Que répondre aux patients qui s'interrogent ?

Valproate de sodium (et ses dérivés) et risque de tératogénicité

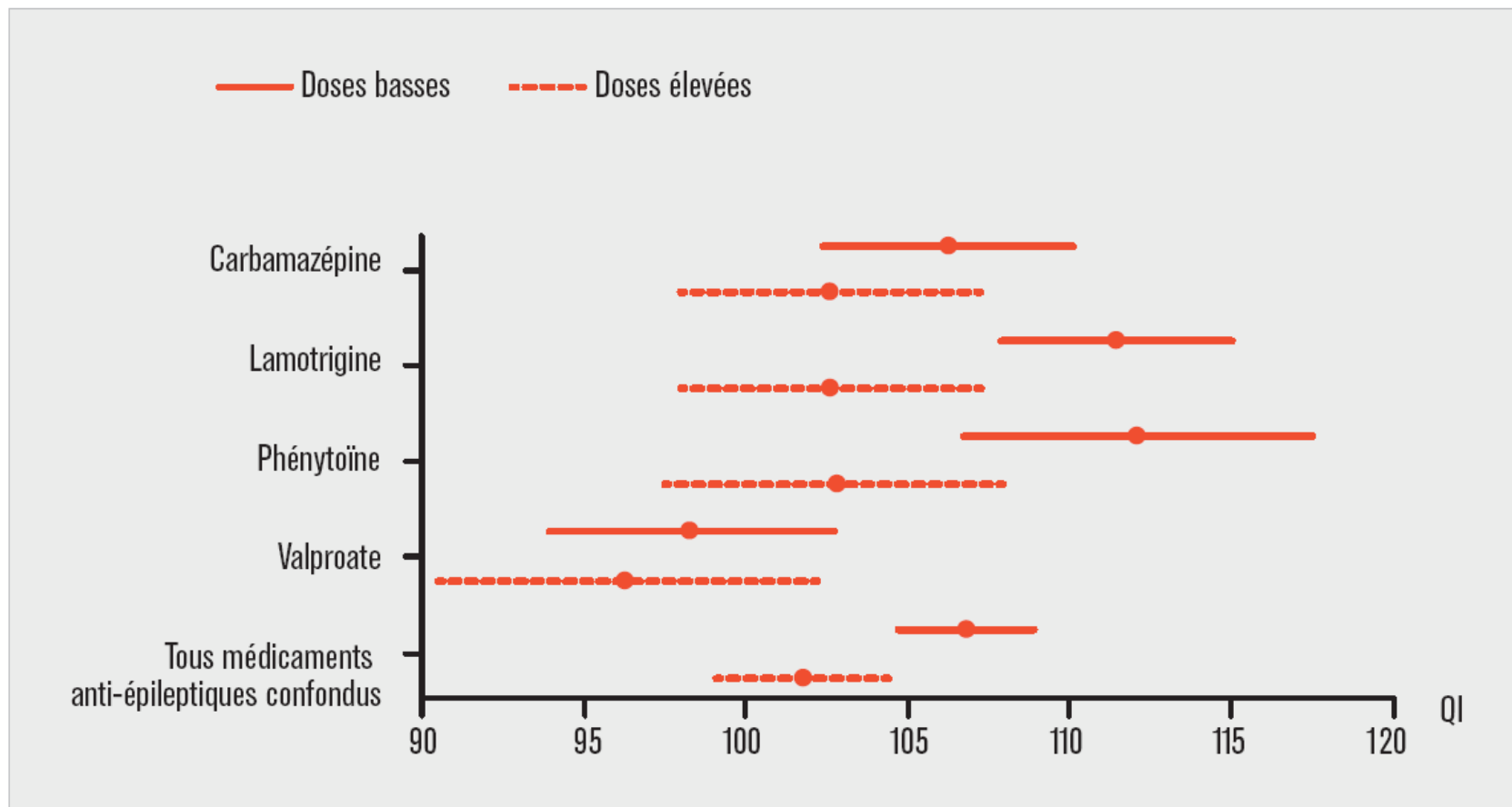


Figure 1. Quotient intellectuel à l'âge de 6 ans des enfants exposés *in utero* à un médicament anti-épileptique en fonction de médicament. 224 enfants suivis 6 ans. QI moyen sous valproate : 97 ; sous carbamazépine : 105 ; sous lamotrigine : 108. QI : quotient intellectuel D'après la réf. 6.

Valproate < 700 mg/j (431 grossesses)	
Cardiaque	5 (1 %)
Oro-faciale	3 (1 %)
Hypospadias	3 (1 %)
Spina bifida	2 (1 %)
Polydactylie	1 (0 %)
Rénale	2 (1 %)
Autre	8 (2 %)
Pas de malformation	407 (94 %)
Valproate 700mg/j à 1500mg/j (480 grossesses)	
Cardiaque	10 (2 %)
Oro-faciale	1 (0 %)
Hypospadias	9 (2 %)
Spina bifida	7 (2 %)
Polydactylie	4 (1 %)
Rénale	3 (1 %)
Autre	12 (3 %)
Multiplés	4 (1 %)
Pas de malformation	430 (90 %)
Valproate > 1500 mg/j (99 grossesses)	
Cardiaque	7 (7 %)
Hypospadias	5 (5 %)
Spina bifida	2 (2 %)
Autre	3 (3 %)
Multiplés	7 (7 %)
Pas de malformation	75 (76 %)

Tableau 2. Types de malformations fœtales sous valproate de sodium en monothérapie, suivant la dose reçue. D'après la réf. 4

Etat de mal épileptique

Définition

- **EDME convulsif** : dès la constatation de 3 crises successives sans reprise de conscience ou lorsqu'une activité convulsive continue se prolonge au-delà de 5 à 10 minutes
- **Syndrome de menace** : crises convulsives en série avec *reprise de conscience intercritique*
- **EDME non convulsif** : diagnostic difficile, souvent confusion persistante, s'aider de l'EEG (fondamental)
 - ! Coma subtile
- **EDME larvé** : à distinguer de trois états par l'EEG :
 - Encéphalopathie postanoxique (myoclonies prédominant à la face, paupières, diaphragmes, tronc)
 - Encéphalopathies métaboliques et toxiques (myoclonies)
 - EDME non convulsif

Enquête étiologique

chez l'épileptique connu :

- sevrage ou sous-dosage en antiépileptiques
- infection intercurrente
- intoxication ou sevrage éthylique
- médicaments à risque convulsivant
- privation de sommeil

en l'absence d'antécédent d'épilepsie:

- **maladies systémiques :**
 - troubles métaboliques (hyponatrémie, hypernatrémie, hypoglycémie, hyperglycémie, hypocalcémie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique)
 - intoxications et sevrage
 - anoxie cérébrale
- **affections cérébrales:**
 - vasculaires (HSD, Hh, embolie)
 - tumorales (métastases)
 - infectieuses

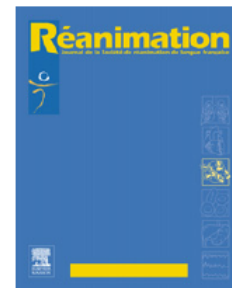
Conséquences

- cérébrale : mort neuronale, source de séquelles permanentes
- systémiques:
 - Hyperthermie
 - Hypoxémie, hyperlactatémie, acidose
 - Hyperglycémie
 - Hyperkaliémie, rhabdomyolyse
 - HTA puis hypotension artérielle
 - Insuffisance cardiaque aiguë, arythmies cardiaques



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



RAPPORTS D'EXPERTS

**Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu).
Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française[☆]**

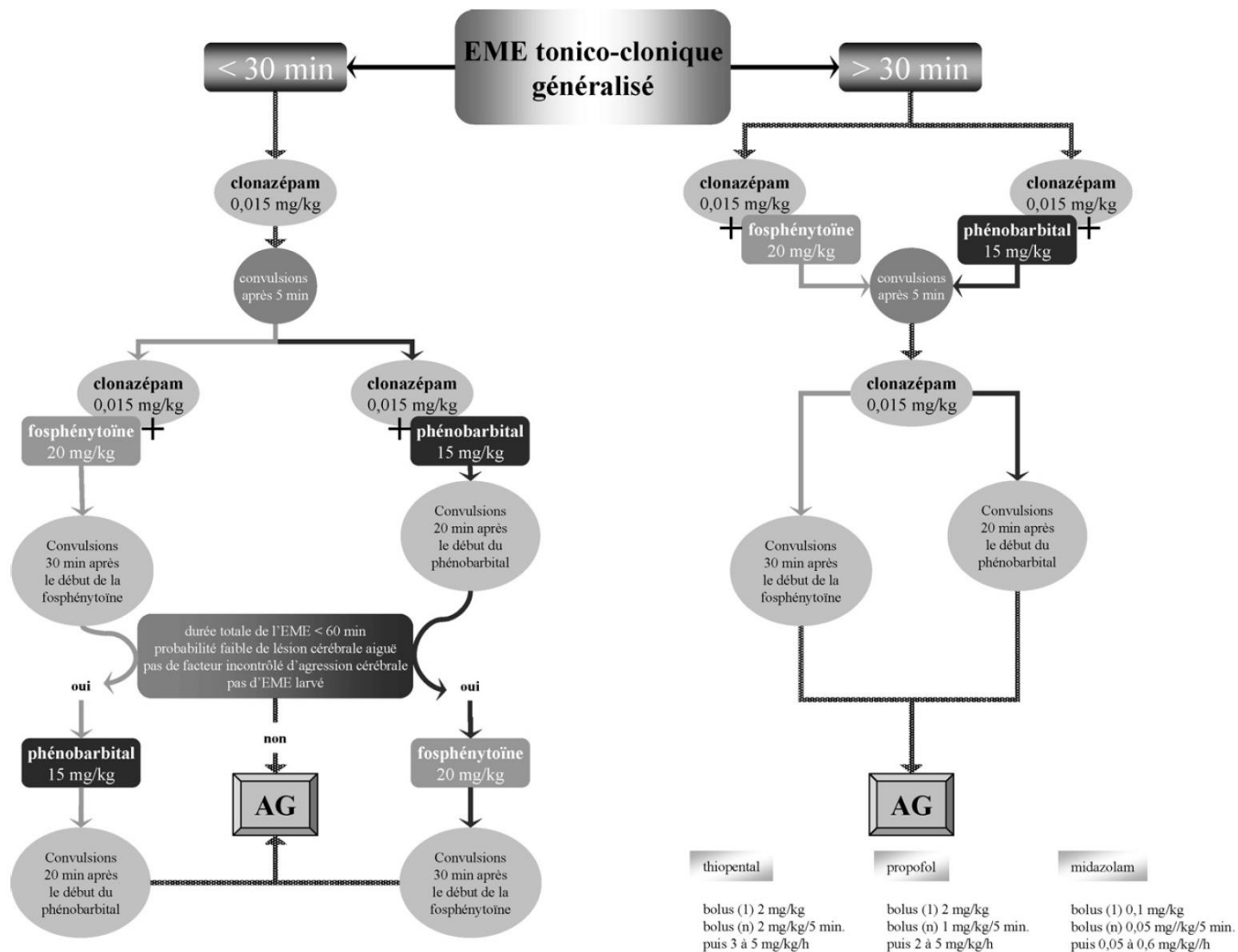


Fig. 1 Diagramme d'utilisation des médicaments antiépileptiques lors d'un EME tonico-clonique généralisé. EME : état de mal épileptique, AG : anesthésie générale. bolus (1) : bolus initial, bolus (n) : bolus itératifs successifs jusqu'à cessation clinique des convulsions, selon tolérance hémodynamique.

Attitude thérapeutique

1. **Recueil** (par écrit) de l'(hétéro)anamnèse et de l'examen clinique

2. **Mesures générales** :

- libération des voies aériennes (pas d'intubation systématique)
- oxygénothérapie
- 2 voies d'abord veineux (glucosé 5 % et NaCl 0,9 %)
- exclure hypoglycémie
- dépister et traiter l'hyponatrémie
- alcoolisme : 100 mg thiamine (vit B1)
- prélèvements usuels : glycémie, ionogramme, Ca, P, gazométrie, bilirubine, CPK, urée, créatinine ...

3. Mesures spécifiques :

- Présentation initiale : benzodiazépines :
voie d'accès veineuse différente de celle du DPH
= benzodiazépine : clonazépam 1 mg en 3 min (à répéter après 10 min.), lorazépam 0,1 mg /kg, midazolam (bolus de 0,1 mg/kg puis de 0,05 mg/kg jusqu'à arrêt des convulsions) ou, à défaut, diazépam 2 mg/min (DT 20 mg)
+ si la crise dure depuis > 30 min :
soit phénytoïne : 50 mg/min (DT 20 mg/kg)
soit phénobarbital: 50 à 100 mg/min (DT max 15 mg/kg) si contre-indication à phénytoïne (pathologie cardiaque)
soit valproate: 20 mg/kg puis 1 à 4 mg/kg/h selon taux sériques
Relais : benzodiazépine par voie orale (ex clonazépam 1 à 2 mg 3x/j) + antiépileptique de fond
- Etat réfractaire : si crise persiste malgré le traitement initial bien conduit pendant 60 minutes
Trois alternatives :
 - anesthésie barbiturique : sous ventilation artificielle au pentobarbital (5 mg/kg i.v. puis 0,25 à 1 mg/kg/h pendant 4 h)
 - midazolam : bolus de 0,1 mg/kg puis de 0,05 mg/kg jusqu'à arrêt des convulsions puis 0,05 à 0,6 mg/kg/h iv continu
 - propofol : bolus 2 mg/kg puis de 1 mg/kg jusqu'à arrêt des convulsions puis 2 à 5 mg/kg/h iv continurisque : syndrome de perfusion du propofol, potentiellement fatal : défaillance cardiovasculaire avec acidose lactique, hypertriglycémie, rhabdomyolyse par possible toxicité mitochondriale
- valproate si anesthésie générale avec VMI jugée déraisonnable

4. Traitements associés :

- corticothérapie : dexaméthasone 4 x 4 mg (oedème d'origine tumorale)
- en cas de porphyrie : uniquement clonazepam ou hydrate de chloral.

Encéphalopathie postérieure réversible

Réanimation (2011) 20:S368-S378
DOI 10.1007/s13546-010-0116-z

ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR EN RÉANIMATION

MÉDECIN

Des pathologies encéphaliques à connaître — Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Encephalic pathologies to be examined — Posterior reversible encephalopathy syndrome

S. Legriel · F. Pico · F. Bruneel · G. Troché · J.-P. Bedos

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Tableau 1 Caractéristiques des manifestations cliniques rapportées dans les études de cohortes de patients avec un PRES

	Hinchey et al. 1996 <i>n</i> = 15	Casey et al. 2000 <i>n</i> = 16	Bartynski et Boardman 2007 <i>n</i> = 136	McKinney et al. 2007 <i>n</i> = 76	Lee et al. 2008 <i>n</i> = 36	Burnett et al. 2010 <i>n</i> = 79
Manifestations cliniques du PRES						
Troubles de conscience	10 (67 %)	NR	39 (26 %)	10 (13 %)	34 (94 %)	76 (90 %)
Convulsions	11 (73 %)	NR	97 (71 %)	58 (76 %)	33 (92 %)	56 (70 %)
Céphalées	8 (53 %)	NR	39 (26 %)	3 (4 %)	19 (53 %)	26 (31 %)
Troubles visuels	10 (67 %)	NR	39 (26 %)	3 (4 %)	13 (36 %)	24 (29 %)
Nausées–vomissements	8 (53 %)	NR	39 (26 %)	NR	NR	NR
Atteinte neurologique focale	NR	NR	NR	2 (3 %)	1 (3 %)	14 (17 %)
Hypertension artérielle aiguë	12 (80 %)	NR	91 (67 %)	NR	NR	62 (78 %)
Manifestations radiologiques du PRES						
Bilatérales	15 (100 %)	11 (69 %)	> 98 (> 72 %)	NR	36 (100 %)	NR
Asymétriques	10 (67 %)	NR	21 (15 %)	2 (3 %)	NR	NR
Confluentes	NR	2 (13 %)	31 (23 %)	44 (58 %)	2 (13 %)	12 (16 %)
Substance grise	4 (27 %)	NR	NR	22 (29 %)	16 (44 %)	NR
Postérieure > antérieure	14 (93 %)	15 (94 %)	30 (22 %)	NR	NR	NR
Occipitale	14 (93 %)	NR	134 (99 %)	75 (99 %)	NR	NR
Pariétale	13 (87 %)	8 (50 %)	134 (99 %)	75 (99 %)	NR	50 (67 %)
Frontale	7 (47 %)	14 (88 %)	93 (68 %)	60 (89 %)	22 (61 %)	61 (81 %)
Temporale	9 (60 %)	16 (100 %)	55 (40 %)	52 (68 %)	NR	62 (83 %)
Tronc cérébral	2 (13 %)	NR	17 (13 %)	14 (18 %)	21 (58 %)	NR
Cervelet	1 (7 %)	NR	41 (30 %)	26 (34 %)	21 (58 %)	NR
Noyaux gris centraux	1 (7 %)	3 (19 %)	19 (14 %)	9 (12 %)	NR	NR
NR : non reporté.						

Manifestations radiologiques

l'examen de référence est l'I.R.M.

- Atteinte de la substance blanche, souvent bilatérales, de topographie le plus souvent postérieure mais toutes les aires peuvent être touchées
- Quatre grands tableaux radiologiques:
 1. holohémisphérique confluent
 2. frontal non confluent
 3. pariéto-occipital prédominant
 4. atteinte partielle et/ou asymptomatique

Complications

- Ischémie cérébrale
- Hémorragie cérébrale
- Syndrome de vasoconstriction réversible associé
- Engagement cérébral par oedème postérieur
- Nécrose corticale

Diagnostics différentiels les plus fréquents

- Leukoaraïose sévère (hypertension artérielle)
- AVC ischémiques
- Encéphalite infectieuse

Étiologie

- Exposition à des produits toxiques : agent anticancéreux, antiangiogéniques, cyclosporine
- Urgence hypertensive
- Prééclampsie
- Infection : sepsis, choc septique
- Maladies autoimmunes
- Hypercalcémie, hypomagnésémie, drépanocytose, porphyrie, etc

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]
Innotécan 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-TNFα) [26]
Immunoglobulines intraveineuses [27]
Protéine Anti-TNFα
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]

Pronostic

réversibilité inconstante

Possibilité de récurrence (6 %)

Mortalité : 15 %

Traitement

Symptomatique : antihypertenseurs, support des défaillances organiques, antiépileptiques

Étiologique : selon la cause (urgence absolue!)

Les complications neurologiques centrales du cancer

Complications directes

- Métastases cérébrales
- Métastases leptoméningées (méningite carcinomateuse)

Complications indirectes

- Syndromes paranéoplasiques
- Accidents vasculaires ischémiques: CIVD, endocardite marastique, thrombose intravasculaire cérébrale, thrombose veineuse cérébrale, embolie de cellules tumorales
- Accidents vasculaires hémorragiques : CIVD, métastases hémorragiques
- Syndromes hyperviscositaires: myélome multiple, polyglobulie, leucostase, thrombocythémie

Table 1 Pathology and clinical presentation of the paraneoplastic syndromes

Paraneoplastic Syndrome	Antibody	Clinical presentation	Usual cancer association	Pathology	Treatment ^a
Paraneoplastic cerebellar degeneration [33]	Anti-Hu, anti-Yo, anti-Tr, anti-Ri	Gait disturbance, nausea, dizziness, diplopia	SCLC, ovarian, breast, Hodgkin's lymphoma	Purkinje cell loss, dentate, and olivary nuclei degeneration	Plasmapheresis and IVIg
Paraneoplastic limbic encephalitis [34]	Anti-Hu, anti-Ma-2, anti-NMDAR	Seizures, memory loss, insomnia	SCLC	Loss of neurons, limbic microglial proliferation, perivascular and interstitial inflammation	Corticosteroids and IVIg or plasma exchange
Paraneoplastic encephalomyelitis and associated paraneoplastic phenomena [33]	Anti-Hu, anti-CV-2/CRMP5, anti-Ma proteins, anti-NMDAR	Brainstem: diplopia, dysphagia, dysarthria; autonomic: orthostatic hypotension, arrhythmias	SCLC, thymoma, testicular (germ cell), non-SCLC, ovarian teratomas		Plasma exchange, IVIg or cyclophosphamide (for anti-CV2/CRMP5 and anti-NMDAR)
Paraneoplastic stiff-man syndrome [35]	Anti-amphiphysin	Generalized rigidity	Breast, SCLC	Motor neurons and interneurons anterior horn cell loss	IVIg, benzodiazepines
Paraneoplastic sensorimotor neuropathy [35]	?	Motor and sensory loss in extremities	Multiple, usually advanced	Axonal degeneration or demyelination	Corticosteroids, IVIg
Paraneoplastic sensory neuronopathy [35]	Anti-Hu	Sensory loss (limbs, trunk, face)	SCLC	Neuronal degeneration	Steroids
Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus [33]	?	Falls, ataxia, opsoclonus,	Neuroblastoma (children), SCLC (adults)		Corticosteroids, IVIg, ACTH; adults: IVIg
Lambert-Eaton myasthenic syndrome [32]	Anti P/Q-type VGCC	Weakness, fatigue, autonomic dysfunction	SCLC	P/Q type VGCC antibody	Immunotherapy, 3,4-DAP, pyridostigmine, guanidine
Polymyositis and dermatomyositis [35]	?	Proximal myopathy, neck flexion weakness, eyelid rash in DM	Ovarian, breast, lung, gastrointestinal	Immune-mediated vasculopathy, muscle necrosis with elevated creatine kinase	Corticosteroids, IVIg and chemotherapy (eg, azathioprine)
Myeloma associated sensorimotor neuropathy [35]	?	Neuropathy (sensory, sensori-motor)	Multiple myeloma		None specific

^aRefers to specific treatment modalities. In most cases treatment of the underlying tumor is usually the most effective treatment of the paraneoplastic syndrome.

ACTH—adrenocorticotropic hormone; CRMP5—collapsin response mediator protein 5; IVIg—intravenous immunoglobulin; NMDR—N-methyl-D-aspartate receptor; SCLC—small cell lung cancer; VGCC—voltage-gated calcium channel.

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 autonomes, polymyosite, myopathie nécrosante aiguë

Tableau 2 Anticorps, syndromes paranéoplasiques et cancers associés. Les anticorps paranéoplasiques bien caractérisés sont ceux qui sont dirigés contre des antigènes connus ou ceux qui furent identifiés par plusieurs équipes

	Syndromes paranéoplasiques	Cancers associés
<i>Anticorps paranéoplasiques bien caractérisés</i>		
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, cancer 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*	Encéphalite limbique, hypothalamique, du tronc cérébral et dégénérescence cérébelleuse (cette dernière moins fréquente)	Tumeur germinale testiculaire, cancer bronchique non à petites cellules et autres tumeurs solides
Antiamphiphysine	Syndrome de l'homme raide, encéphalomyélite et myélopathie	Cancer bronchique à petites cellules et Sein
<i>Anticorps paranéoplasiques partiellement caractérisés</i>		
Anti-Tr	Dégénérescence cérébelleuse	Lymphome de Hodgkin
Anti-Zic4	Dégénérescence cérébelleuse	Cancer bronchique à petites cellules
mGluR1**	Dégénérescence cérébelleuse	Lymphome de Hodgkin
ANNA-3	Syndromes variés	Cancer bronchique à petites cellules
PCA2	Syndromes variés	Cancer bronchique à petites cellules
<i>Anticorps présent associé ou non à un cancer</i>		
Anti-NR1/NR2 du récepteur au NMDA**	Encéphalite limbique	Tératome (habituellement de l'ovaire)
Anti-VGKC**	Encéphalite limbique, hyperexcitabilité des nerfs périphériques	Thymome, cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs
Anti-VGCC**	Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, dégénérescence cérébelleuse	Cancer bronchique à petites cellules
Anti-AChR**	Myasthénie	Thymome
Anti-nAChR**	Dysautonomie subaiguë	Cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs
Anti-GAD	Syndrome de l'homme raide, ataxie cérébelleuse, encéphalite limbique	Thymome et autres tumeurs
Anti-Hu, anti-Yo et Anti-Ri proviennent des initiales des noms des premiers patients chez qui on a retrouvé ces anticorps. PCA-1 = <i>Purkinje cell antibody</i> ; ANNA-1 et ANNA-2 = <i>antineuronal nuclear antibodies</i> de type 1 et de type 2 ; CV2 = CRMP5 = <i>collapsin response mediator protein 5</i> ; mGluR1 = <i>metabotropic glutamate receptor 1</i> ; NMDA = N-methyl-D-aspartate ; VGKC = <i>voltage-gated potassium channels</i> ; VGCC = <i>voltage-gated calcium channels</i> ; AChR = <i>acetylcholine receptor</i> ; nAChR = <i>neuronal AChR</i> ; GAD = <i>glutamic acid decarboxylase</i>. * L'antigène principal est Ma2 ; les patients pourraient développer des anticorps anti-Ma1. ** Anticorps qui réagissent avec des antigènes cellulaires de surface.		

Complications du traitement

- Radiothérapie cérébrale
- Traitement médical (chimiothérapie ...)
- Infections : aspergillose, toxoplasmose, virus (CMV, leucoencéphalite multifocale progressive)

Tableau 1 Associations les plus fréquentes entre un tableau clinique et un produit donné

Tableau clinique	Produit incriminé	Incidence (%)
Encéphalopathie aiguë	MTX	10
	Ifosfamide	10–30
	5-FU	5
	IL-2	4–7
	IFN	7
	L-asparaginase, carmustine, capécitabine, carboplatine, chlorambucil, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, docétaxel, étoposide, fludarabine, gemcitabine, nélarabine, paclitaxel, procarbazine, taxane, thiotépa (hautes doses), vinca-alcaloïdes	
Syndrome cérébelleux	Aracytine	3
	Capécitabine, carmustine, ifosfamide, vincristine	
Épilepsie	Busulfan	10
	Cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, nélarabine, taxanes, témozolomide, vincristine	
Accident vasculaire	L-asparaginase	5
	L-asparaginase + MTX	10
	Carboplatine, carmustine, cisplatine, cyclophosphamide, 5-FU, gemcitabine, méthotrexate, paclitaxel	
Microangiopathie thrombotique	Cisplatine, mitomycine C, gemcitabine, anti-VEGF	
PRES	L-asparaginase, bévacicumab, bortézomib, carboplatine, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, 5-FU, gemcitabine, interféron alpha, ipilimumab, méthotrexate, oxaliplatine, rituximab, sirolimus, sorafénib, sunitinib, tacrolimus, tamoxifène, trastuzumab, vincristine, vinorelbine	
LEMP	Cyclophosphamide, alemtuzumab, rituximab, sirolimus, tacrolimus, brentuximab védotine	

Les inhibiteurs des points de contact immunitaire

M. Sanchis-Borja, et al.

Lung Cancer 143 (2020) 36–39

Table 1
Clinical, biological and neuroimaging characteristics of ICI-associated encephalitis patients.

Patient no.	Age, years	ICI			First neurological signs	CSF		MRI findings
		PD-L1 (%)	Agent, line	Infusions before onset, n		WBC/mm ³ (% lymphocytes)	Protein level (g/l)	
1	67	90	Pembro, L1	5	Fever, confusion	26 (95)	0.7	Stroke sequelae
2	77	50	Pembro, L1	22	Fever, akinesia	19 (97)	2.55	Unknown
3	57	50	Pembro, L1	6	Confusion, memory loss	40 (98)	1,15	FLAIR hypersignals in the temporal lobes (limbic encephalitis)
4	63	50	Pembro, L1	5	Fever, cerebellar syndrome	210 (90)	2.55	Leptomeningeal enhancement
5	48	20	Atezo, L1 ^a	1	Confusion, aphasia, obnubilation	62 (54)	4,8	FLAIR hypersignals highlighted restricted diffuse meningeal thickening
6	77	NA	Nivo, L2	1	Fever, headache	22 (90)	1.7	Normal
7	70	NA	Nivo, L2	10	Confusion, cerebellar ataxia	1	0.5	Cortical ribbon interruption
8	56	0	Nivo, L2	5	Confusion, dyspraxia, cerebellar ataxia	21 (90)	1.55	Normal
9	77	0	Nivo, L2	4	Confusion, dysarthria, cerebellar ataxia	3	0.51	Cerebellar FLAIR hypersignals

PD-L1: programmed cell-death protein-1 ligand-1; Pembro: pembrolizumab; Atezo: atezolizumab; Nivo: nivolumab; ICI: immune-checkpoint inhibitor; L1: first line, L2: second line; FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery; CSF: cerebrospinal fluid; WBC: white blood cells.

^a As part of a protocol.