

# Troubles de la conscience & confusion mentale

# Deux tableaux cliniques

- troubles de la conscience (ou de la vigilance ou coma)
- confusion mentale
  - Delirium en anglais

Etats aigus, à ne pas confondre avec les troubles cognitifs (démences)

## CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

# Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines<sup>†</sup>

S. H. Bush<sup>1,2,3,4</sup>, P. G. Lawlor<sup>1,2,3,4</sup>, K. Ryan<sup>5,6,7</sup>, C. Centeno<sup>8,9,10</sup>, M. Lucchesi<sup>11</sup>, S. Kanji<sup>2,12</sup>, N. Siddiqi<sup>13,14</sup>, A. Morandi<sup>15</sup>, D. H. J. Davis<sup>16</sup>, M. Laurent<sup>17,18</sup>, N. Schofield<sup>19</sup>, E. Barallat<sup>20</sup> & C. I. Ripamonti<sup>21</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Committee<sup>\*</sup>

Panorama des troubles du système  
nerveux central chez le patient  
cancéreux

**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	<b>0.02</b>
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 <sup>a</sup>	28 (28%)	20 (36%)	8 (18%)	0.37	0.15–0.97	<b>0.04</b>
Vascular <sup>b</sup>	20 (20%)	9 (16%)	11 (24%)	1.65	0.62–4.43	0.32
Metabolic <sup>c</sup>	17 (17%)	10 (18%)	7 (16%)	0.83	0.28–2.38	0.73
Central nervous system infection <sup>d</sup>	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	<b>0.006</b>
Duration of mechanical ventilation (days)	4 (2–9)	3 (2–5)	6 (3–12)	1.24	1.06–1.45	<b>0.008</b>
Vasoactive agents	15 (15%)	3 (5%)	12 (27%)	6.30	1.65–24.03	<b>0.007</b>
Anticancer chemotherapy	15 (15%)	7 (13%)	8 (18%)	1.48	0.49–4.46	0.48

# Encéphalopathies

# Tableau clinique

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

Les causes sont multiples

---

**ORIGINAL CONTRIBUTION**

---

# Altered Mental Status in Patients With Cancer

*Rogério Tuma, MD; Lisa M. DeAngelis, MD*

*Arch Neurol. 2000;57:1727-1731*

**Table 2. Causes of Encephalopathy  
in 140 Patients With Cancer**

Cause	Patients in Cause Category, %				Total
	Definite	Probable	Possible	Contributory	
Drug	4	14	11	35	64
Infection	1	26	12	7	46
Organ dysfunction	2	43	3	6	54
Brain lesion	15	15	3	3	36
Hypoxia	8	24	4	7	43
Electrolyte disorder	1	25	16	4	46
Environmental	0	2	1	17	20
Brain radiotherapy*	0	0	0	11	11
Chemotherapy*	0	0	0	11	11
Surgery*	0	0	0	32	32

\**Considered only contributory.*

**Table 3. Drugs Associated With Delirium**

<b>Drug</b>	<b>Patients, No. (%)</b>
Opioids	75 (54)
Benzodiazepines	33 (24)
Corticosteroids*	30 (21)
Histamine <sub>2</sub> blockers	27 (19)
Anticonvulsants	8 (6)
Antihistamines	6 (4)
Anticholinergics	9 (6)
Others	12 (9)

*\*Corticosteroids were the only specific drugs significantly related to 30-day mortality (odds ratio = 0.198).*

**Table 4. Causes of Encephalopathy  
in 140 Patients With Cancer**

Specific Cause	Patients in Cause Category, No. (%)		
	Definite	Secondary*	Total
Impaired circulation	11 (8)	47 (34)	<b>58 (41)</b>
Hypoxemia	2 (1)	30 (21)	<b>32 (23)</b>
Hypoperfusion	6 (4)	32 (23)	<b>38 (27)</b>
Disseminated intravascular coagulation	3 (2)	9 (6)	<b>12 (9)</b>
Organ dysfunction	3 (2)	72 (51)	<b>75 (54)</b>
Hepatic dysfunction	2 (1)	18 (13)	<b>20 (14)</b>
Uremia	1 (1)	22 (16)	<b>23 (16)</b>
Multiple organ dysfunction	0	25 (18)	<b>25 (18)</b>
Metabolic dysfunction	2 (1)	65 (46)	<b>67 (48)</b>
Hyperosmolar state	2 (1)	15 (11)	<b>17 (12)</b>
Hyponatremia	0	22 (16)	<b>22 (16)</b>
Hypercalcemia	0	10 (7)	<b>10 (7)</b>
Hypomagnesemia	0	7 (5)	<b>7 (5)</b>
Structural disease			
Brain lesion	21 (15)	29 (21)	<b>50 (36)</b>
Central nervous system metastases	19 (14)	17 (12)	<b>36 (26)</b>
Other focal lesions	2 (1)	12 (9)	<b>14 (10)</b>
Functional/environmental	0	29 (21)	<b>29 (21)</b>
Pain	0	16 (11)	<b>16 (11)</b>
Environment	0	7 (5)	<b>7 (5)</b>
Dementia	0	10 (7)	<b>10 (7)</b>
Other	0	6 (4)	<b>6 (4)</b>
Systemic infection	2 (1)	63 (45)	<b>65 (46)</b>
Drugs	6 (4)	83 (59)	<b>89 (64)</b>

\*Probable, possible, and contributory causes combined.

# 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.*

# Médicaments

<b>Tableau 1</b> Associations les plus fréquentes entre un tableau clinique et un produit donné		
<b>Tableau clinique</b>	<b>Produit incriminé</b>	<b>Incidence (%)</b>
<b>Encéphalopathie aiguë</b>	MTX	10
	Ifosfamide	10–30
	5-FU	5
	IL-2	4–7
	IFN	7
<b>Syndrome cérébelleux</b>	L-asparaginase, carmustine, capécitabine, carboplatine, chlorambucil, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, docétaxel, étoposide, fludarabine, gemcitabine, nélarabine, paclitaxel, procarbazine, taxane, thiotépa (hautes doses), vinca-alcaloïdes	
	Aracytine	3
<b>Épilepsie</b>	Capécitabine, carmustine, ifosfamide, vincristine	
	Busulfan	10
<b>Accident vasculaire</b>	Cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, nélarabine, taxanes, témozolomide, vincristine	
	L-asparaginase	5
	L-asparaginase + MTX	10
<b>Microangiopathie thrombotique</b>	Carboplatine, carmustine, cisplatine, cyclophosphamide, 5-FU, gemcitabine, méthotrexate, paclitaxel	
	Cisplatine, mitomycine C, gemcitabine, anti-VEGF	
<b>PRES</b>	L-asparaginase, bévacizumab, bortézomib, carboplatine, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, 5-FU, gemcitabine, interféron alpha, ipilimumab, méthotrexate, oxaliplatine, rituximab, sirolimus, sorafénib, sunitinib, tacrolimus, tamoxifène, trastuzumab, vincristine, vinorelbine	
<b>LEMP</b>	Cyclophosphamide, alemtuzumab, rituximab, sirolimus, tacrolimus, brentuximab védotine	

# Greffes de cellules souches hématopoïétiques

VOLUME 29 · NUMBER 7 · MARCH 1 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## Pre- and Post-Transplantation Risk Factors for Delirium Onset and Severity in Patients Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation

*Jesse R. Fann, Rebecca A. Hubbard, Catherine M. Alfano, Sari Roth-Roemer, Wayne J. Katon,  
and Karen L. Syrjala*

**Table 3.** Results of Multivariable Models for Time to Delirium Onset and Delirium Severity

Variable	Delirium Onset			Delirium Severity		
	HR	95% CI	<i>P</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i>
Before transplantation						
Trail Making B test, T score	0.96	0.93 to 1.00	.06	−0.03	−0.06 to 0.00	.049
Alkaline phosphatase	1.02	1.01 to 1.04	.01	0.03	0.01 to 0.04	< .01
Blood urea nitrogen	1.28	1.14 to 1.43	< .01	0.18	0.06 to 0.30	< .01
SF-12 physical component score	0.98	0.93 to 1.04	.55	0.01	−0.03 to 0.05	.55
Disease stage (more advanced)				0.43	−0.30 to 1.17	.25
Total-body irradiation				0.05	−0.72 to 0.82	.90
After transplantation						
Pain	1.19	0.98 to 1.46	.08	0.20	0.12 to 0.27	< .01
Lagged pain	1.12	0.93 to 1.35	.24	0.16	0.08 to 0.23	< .01
Opioids (10 mg morphine IV)	1.05	1.02 to 1.08	< .01	0.04	0.02 to 0.07	< .01
Anticholinergics				0.03	−0.06 to 0.11	.52
Alkaline phosphatase				−0.01	−0.01 to 0.00	.054
Blood urea nitrogen				0.05	0.03 to 0.06	< .01

NOTE. Delirium onset is modeled using the stepwise Cox proportional hazards model. Reported effects are HRs. Delirium severity is modeled using stepwise linear mixed effects models for Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS). Reported effects are linear effects on MDAS. Included variables are those in the final model based on improving fit using the Bayesian information criterion.

Abbreviations: HR, hazard ratio; SF-12, Medical Outcomes Study 12-item short form; IV, intravenous.

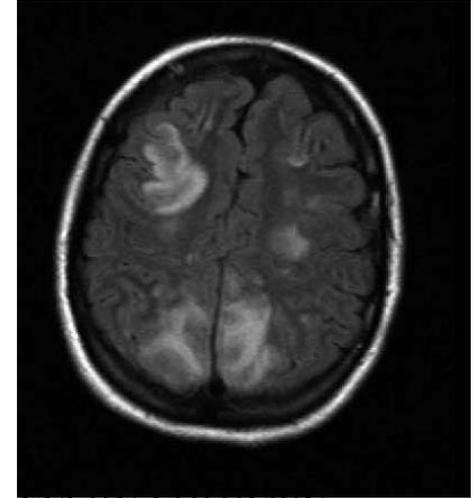
# Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

- **Tableau clinique**

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

- **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



# « PRES »

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
<b>Manifestations cliniques du PRES</b>						
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 %)
<b>Manifestations radiologiques du PRES</b>						
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.						

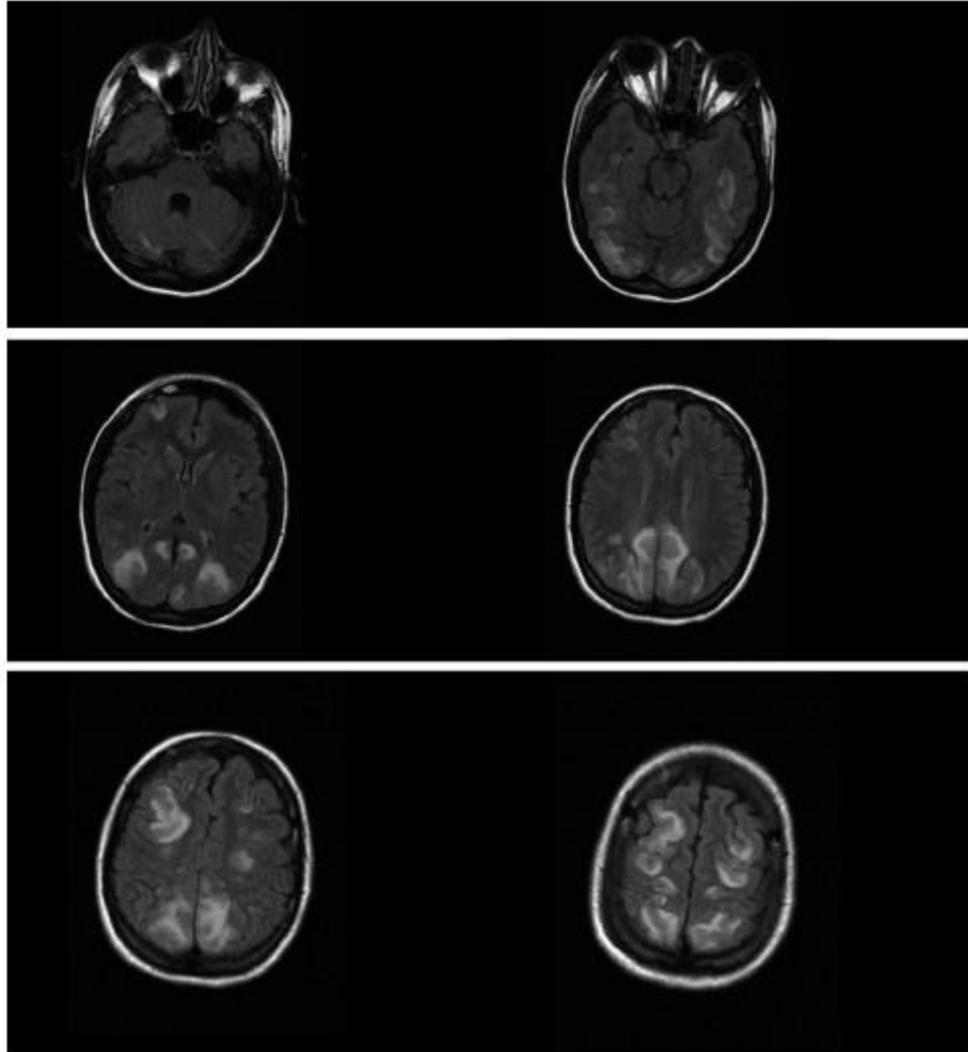


Fig. 1 Imagerie par résonance magnétique cérébrale chez un patient avec un PRES. Séquences Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) d'une IRM cérébrale montrant un hypersignal bilatéral de la substance blanche au niveau du cervelet, noyaux gris centraux, lobes occipitaux, pariétaux, frontaux et temporaux

**Tableau 2** Liste des agents toxiques rapportés associés avec un PRES

Chimiothérapie anticancéreuse (combinaisons) [8,10,12]

Agents cytotoxiques

Alkylants

Cisplatine [14]

Oxaliplatine [15]

Carboplatine [16]

Antimétabolites

Ganciclovir [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 $\alpha$ ) [26]

Immunoglobulines intraveineuses [27]

Protéine Anti-TNF $\alpha$

Etanercept [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]

# Anémie microangiopathique

Réanimation (2013) 22:510-520  
DOI 10.1007/s13546-013-0718-3

MISE AU POINT / *UPDATE*

DOSSIER

## **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)**

**Tableau 1** Signes cliniques et biologiques devant faire suspecter la survenue d'un syndrome de microangiopathie thrombotique chez un patient d'oncologie

**Cliniques**

Apparition d'une hypertension artérielle

Déséquilibre d'une hypertension artérielle connue

Dyspnée pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë

Syndrome de Raynaud

Céphalées ou autre symptomatologie neurologique

Œdèmes

Ictère

**Biologiques**

Anémie et/ou thrombopénie persistante(s) ou non expliquée(s) par une toxicité médullaire de la chimiothérapie

Érythromyélocytose

Insuffisance rénale aiguë

Apparition d'une protéinurie

Élévation de la bilirubine ou des lactico-déshydrogénases

présence de schistocytes dans le sang

**Tableau 3** Principales chimiothérapies associées avec la survenue de syndromes de microangiopathie thrombotique

<b>Antinéoplasique</b>	<b>Références</b>
Mitomycine C	[4,31,90]
Gemcitabine	[44,91]
Anti-VEGF	[60]
Interféron- $\alpha$	[67]
Cisplatine	[76,77]
Oxaliplatine	[32,33]
Doxorubicine liposomale pégylée	[92]
Bléomycine*	[31,93]
Daunorubicine	[31,94]
5-fluorouracile	[37,95]
Thérapeutiques ciblées en cours de développement	[17]

VEGF: *Vascular endothelial growth factor* ; \* : observations rapportées en association avec les sels de platine et principalement le cisplatine

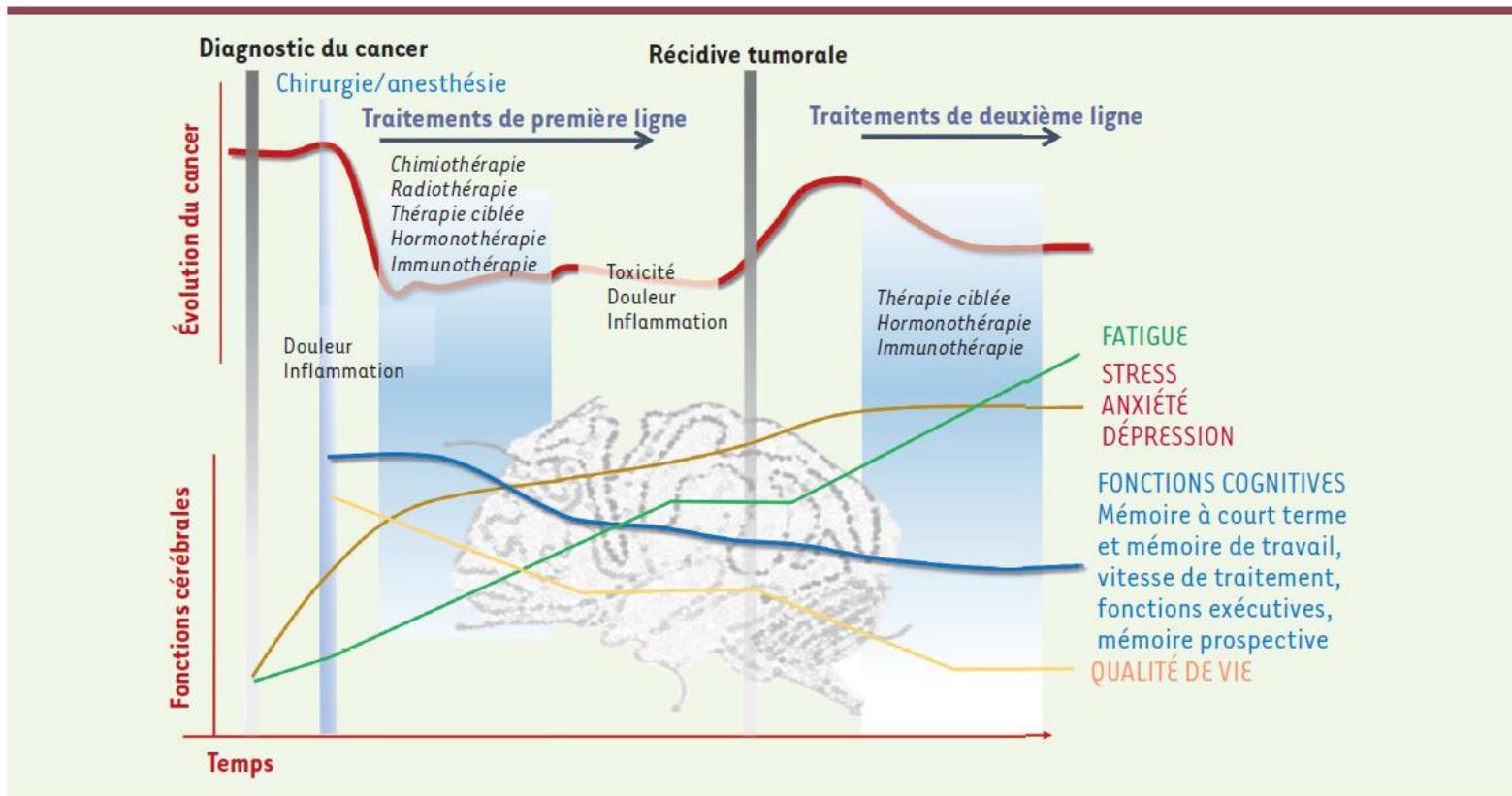
**Tableau 4** Caractéristiques des syndromes de microangiopathies thrombotiques associées à la mitomycine C ou à la gemcitabine (adapté de [4,17,44,45,58])

	<b>Incidence</b>	<b>Caractéristiques</b>	<b>Survenue</b>	<b>Pronostic</b>
Mitomycine C	2-15 %	MAT vasculaire : HTA ; insuffisance rénale aiguë ; hémolyse ; manifestations respiratoires	Dose cumulée > 30 mg/m <sup>2</sup> Durée de traitement > 1 an	Mortalité : 75 %
Gemcitabine	0,25-0,4 %	MAT « intrarénale » : protéinurie, HTA, IRA	Dose cumulée > 20000- 4800 mg/m <sup>2</sup> 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				

# Troubles cognitifs liés au traitement anticancéreux

# Les troubles

- Fatigue
- Troubles émotionnels
- Altérations des fonctions cognitives avec déficits d'apprentissage, de mémoire, d'attention, de fonctions exécutives ou de vitesse de traitement de l'information
  - Associés à diminution du volume ou de la densité des substances blanche et grise, à des changements d'activation cérébrale ou de connectivité dans des régions impliquées dans les fonctions cognitives



**Figure 1. Illustration du parcours d'un patient atteint de cancer.** L'évolution du cancer, représentée dans le graphique du haut par la courbe rouge, oscille à partir de l'annonce du diagnostic en fonction de la prise en charge (anesthésie et chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, voire nouvelles thérapies telles que les immunothérapies), et s'accompagne de douleurs et comorbidités. Le patient atteint de cancer est susceptible de présenter des troubles anxio-dépressifs, mais également une fatigue sévère et des déficits cognitifs, l'ensemble impactant fortement la qualité de vie.

# En cause

- Chimiothérapie
- Agents anti-angiogéniques
- Radiothérapie cérébrale
- Immunothérapie par inhibiteurs des points de contact immunitaires
- Lymphocytes T-CAR (lymphocytes T modifiés exprimant un récepteur antigénique chimérique recombinant)

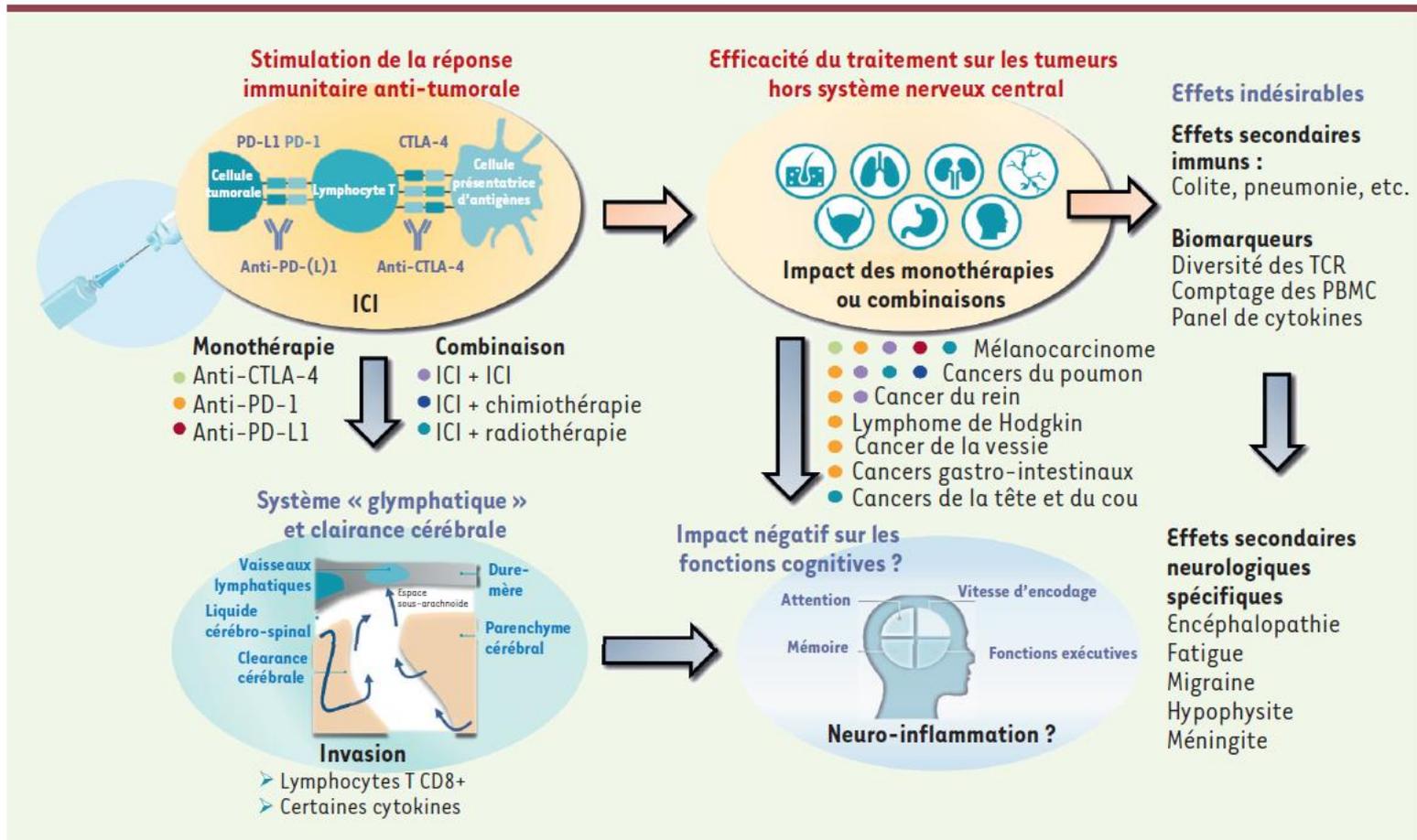


Figure 2. Impact potentiel des immunothérapies sur les fonctions cognitives. Les anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-(L)1 sont utilisés en monothé-

# Message important

L'existence de ces effets secondaires a probablement été sous-estimée

- Fréquence immunothérapie : 4 à 6 % (12 % en cas de traitement combiné avec chimiothérapie et/ou radiothérapie)
- Fréquence cellules T-CAR : 40 %

# Syndromes paranéoplasiques neurologiques

Réanimation (2011) 20:242-250  
DOI 10.1007/s13546-011-0252-4

MISE AU POINT / *UPDATE*

DOSSIER

## **Encéphalites paranéoplasiques et auto-immunes : quand y penser, comment en faire le diagnostic**

**Paraneoplastic and autoimmune encephalitis when to consider and how to diagnose it**

**Tableau 1** Syndromes neurologiques paranéoplasiques classiques et non classiques

	<b>Classique</b>	<b>Non classique</b>
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

<b>Tableau 2</b> Anticorps, syndromes paranéoplasiques et tumeurs associées		
	<b>Syndromes paranéoplasiques</b>	<b>Cancers associés</b>
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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	Encéphalite limbique	Tératome (habituellement de l'ovaire)
Anti-VGKC <sup>b</sup> (LGI-1, CASPR2)	Encéphalite limbique, hyperexcitabilité des nerfs périphériques	Thymome, cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs
Anti-VGCC <sup>b</sup>	Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton. Dégénérescence cérébelleuse	Cancer bronchique à petites cellules
Anti-AChR <sup>b</sup>	Myasthénie	Thymome
Anti-nAChR <sup>b</sup>	Dysautonomie subaiguë	Cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs
Anti-AMPA <sup>b</sup>	Encéphalite limbique	Cancer bronchique à petites cellules, autres tumeurs
Anti-GABA-B <sup>b</sup>	Encéphalite limbique	Cancer bronchique à petites cellules, autres tumeurs
Anti-GlyR <sup>b</sup>	Encéphalomyélite avec rigidité	Thymome
Anti-GAD	Syndrome de l'homme raide, ataxie cérébelleuse, encéphalite limbique, épilepsies partielles	Thymome et autres tumeurs
<sup>a</sup> L'antigène principal est Ma2 ; les patients pourraient développer des anticorps anti-Ma1.		
<sup>b</sup> 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 : <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 : <i>N-methyl-D-aspartate</i> ; VGKC : <i>voltage-gated potassium channels</i> ; LGI-1 : <i>leucine-rich glioma inactivated 1</i> ; CASPR2 : <i>contactin associated protein 2</i> ; VGCC : <i>voltage-gated calcium channels</i> ; AChR : <i>acetylcholine receptor</i> ; nAChR : <i>neuronal AChR</i> ; AMPAR : récepteur AMPA du glutamate ; GABA-B : récepteur métabotropique du GABA ; GlyR : récepteur de la glycine ; GAD : <i>glutamic acid decarboxylase</i> .		

**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	$\alpha$ -amino-3- hydroxy-5-methyl- 4-isoxazole- propionic acid receptor (AMPA)	All	Retrospective studies
Anti-GABAB R	GABAB receptor	All	Retrospective studies
Anti-AChR ( $\alpha$ 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

# Nouvelles immunothérapies

*Case Reports in*  
**Oncology**

Case Rep Oncol 2017;10:473–478

DOI: 10.1159/000477162  
Published online: May 24, 2017

© 2017 The Author(s)  
Published by S. Karger AG, Basel  
[www.karger.com/cro](http://www.karger.com/cro)

**Karger**  
Open access

This article is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC) (<http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>). Usage and distribution for commercial purposes requires written permission.

## Case Report

---

# PD-1 Checkpoint Inhibitor Associated Autoimmune Encephalitis

Stephanie Schneider<sup>a</sup> Silke Potthast<sup>b</sup> Paul Komminoth<sup>c</sup>  
Guido Schwegler<sup>d</sup> Steffen Böhm<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine, Oncology/Hematology, Limmattal Hospital Zurich, Schlieren, Switzerland; <sup>b</sup>Department of Radiology, Limmattal Hospital Zurich, Schlieren, Switzerland; <sup>c</sup>Department of Pathology, Triemli Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; <sup>d</sup>Department of Neurology, Limmattal Hospital Zurich, Schlieren, Switzerland

## Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors

Francesc Graus<sup>1</sup> and Josep Dalmau<sup>1,2,3\*</sup>

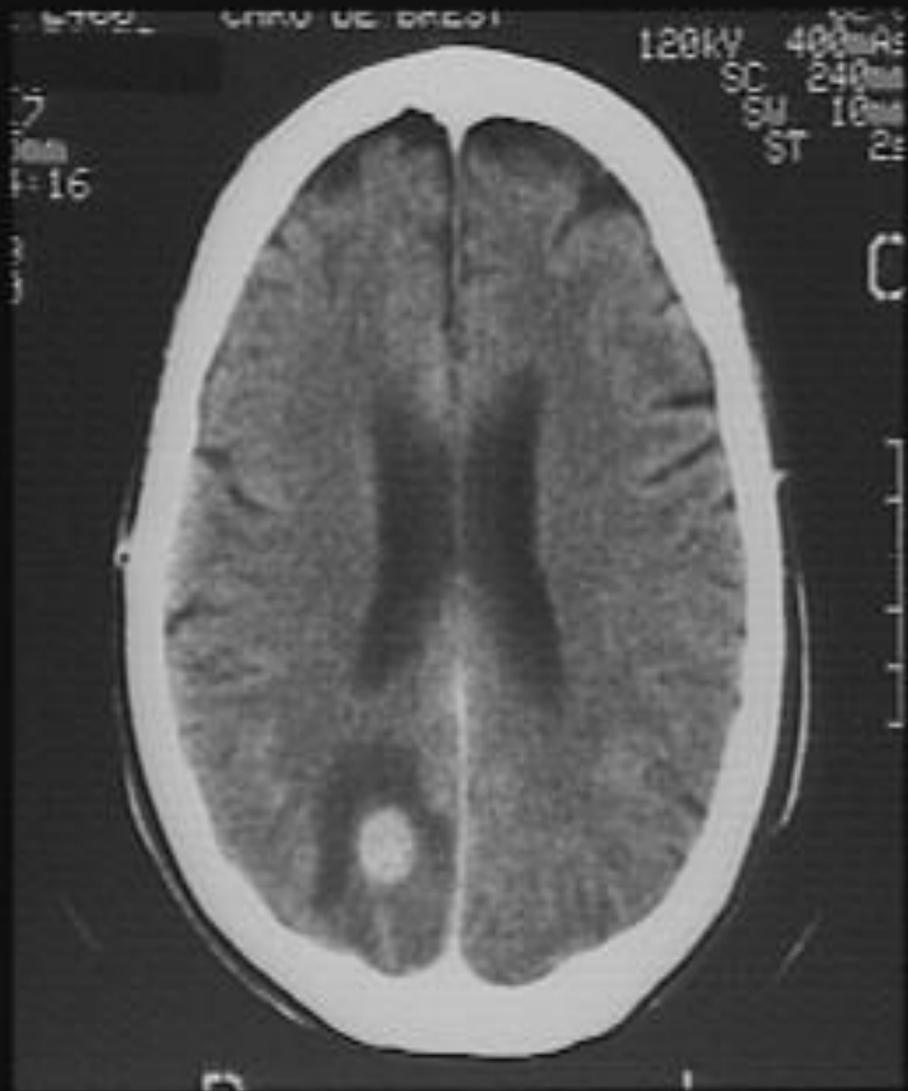
Abstract | Paraneoplastic neurological syndromes (PNSs) comprise a group of disorders that can affect any part of the nervous system in patients with cancer and frequently result from autoimmune responses triggered by the ectopic expression of neuronal proteins in cancer cells. These disorders are rare, 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 (%) <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	Encephalitis, aseptic meningitis, neuropathy and myositis	None
Avelumab	PD-L1	Merkel cell and bladder cancers	0.3 <sup>c</sup>	None	None
Durvalumab	PD-L1	NSCLC and bladder cancer	<0.2 <sup>d</sup>	Myositis	None

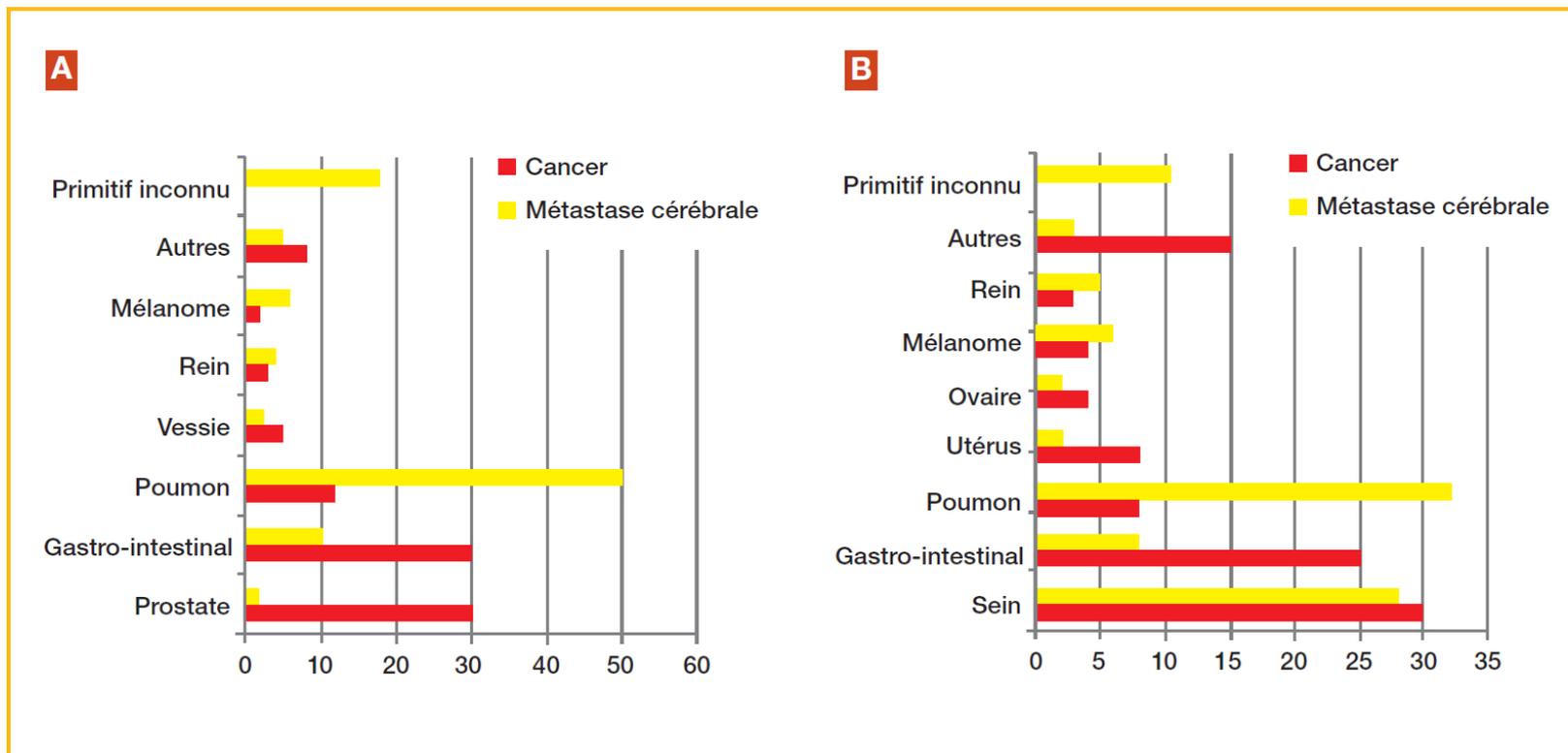
CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen 4; ICI, immune-checkpoint inhibitor; MSI-H/dMMR, microsatellite instability high and/or mismatch repair deficient; nirAE, neurological immune-related adverse effect; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death 1 ligand 1; PNSs, paraneoplastic neurological syndromes. <sup>a</sup>Data collected from REF.<sup>74</sup> or by reviewing clinical trial publications identified in the PubMed database. <sup>b</sup>One case of grade 3–4 neuropathy in 6 clinical trials involving >1,000 patients. <sup>c</sup>One of 53 patients had grade 3–4 myositis and 1 of 249 patients with urothelial cancer developed Guillain–Barré syndrome<sup>102,103</sup> (across 4 trials comprising a total of 654 patients). <sup>d</sup>Two 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 tremelimumab<sup>104</sup>.

# Métastases cérébrales

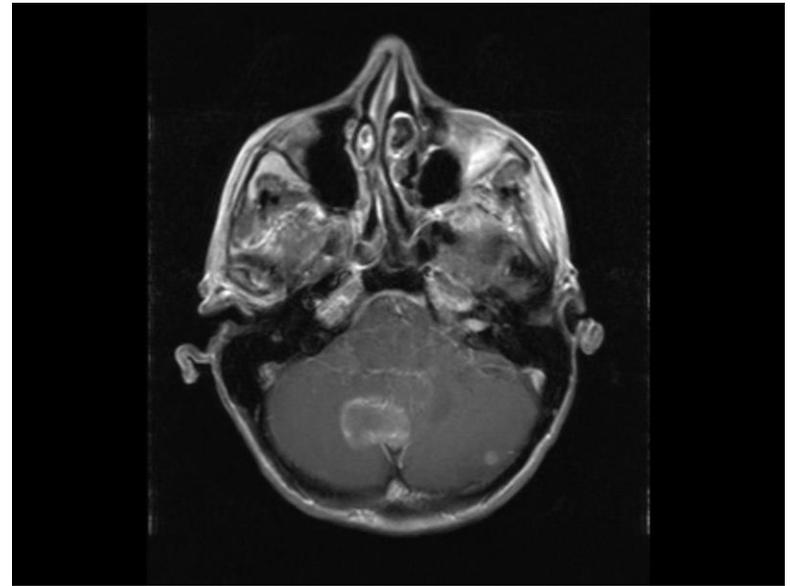
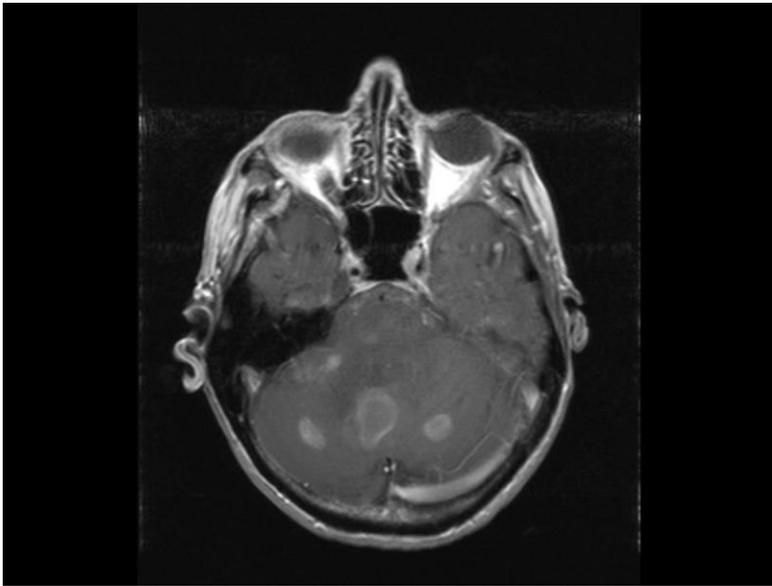
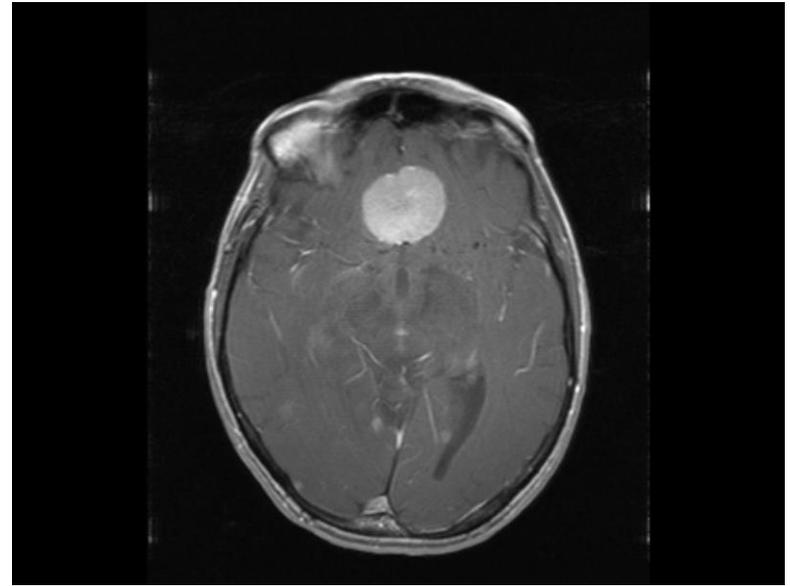
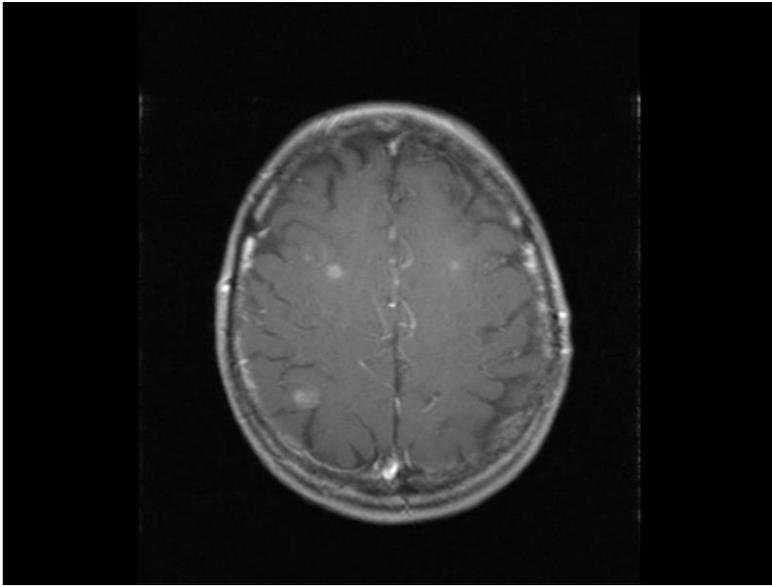


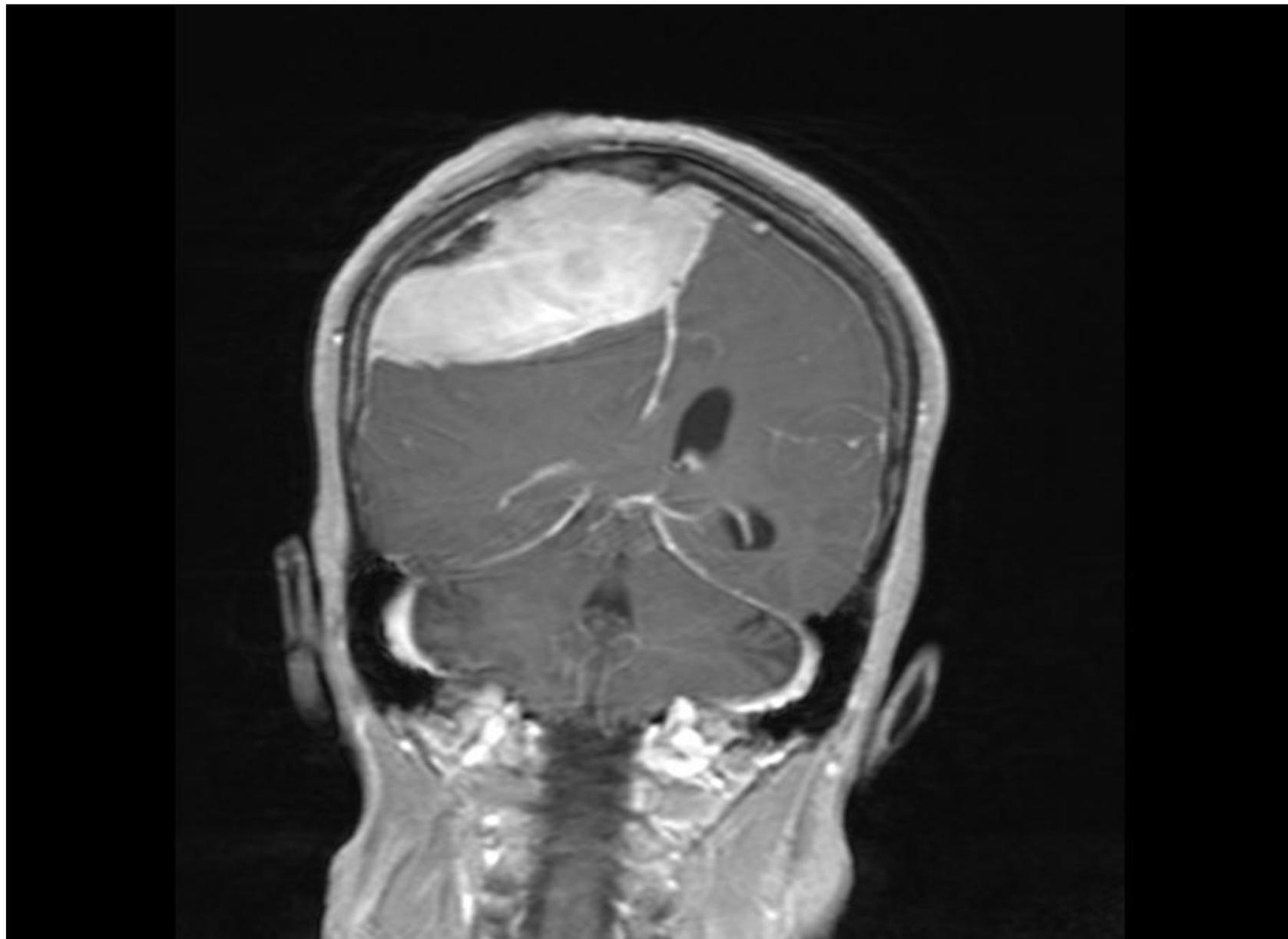
## Symptômes révélateurs de métastases cérébrales

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



**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.





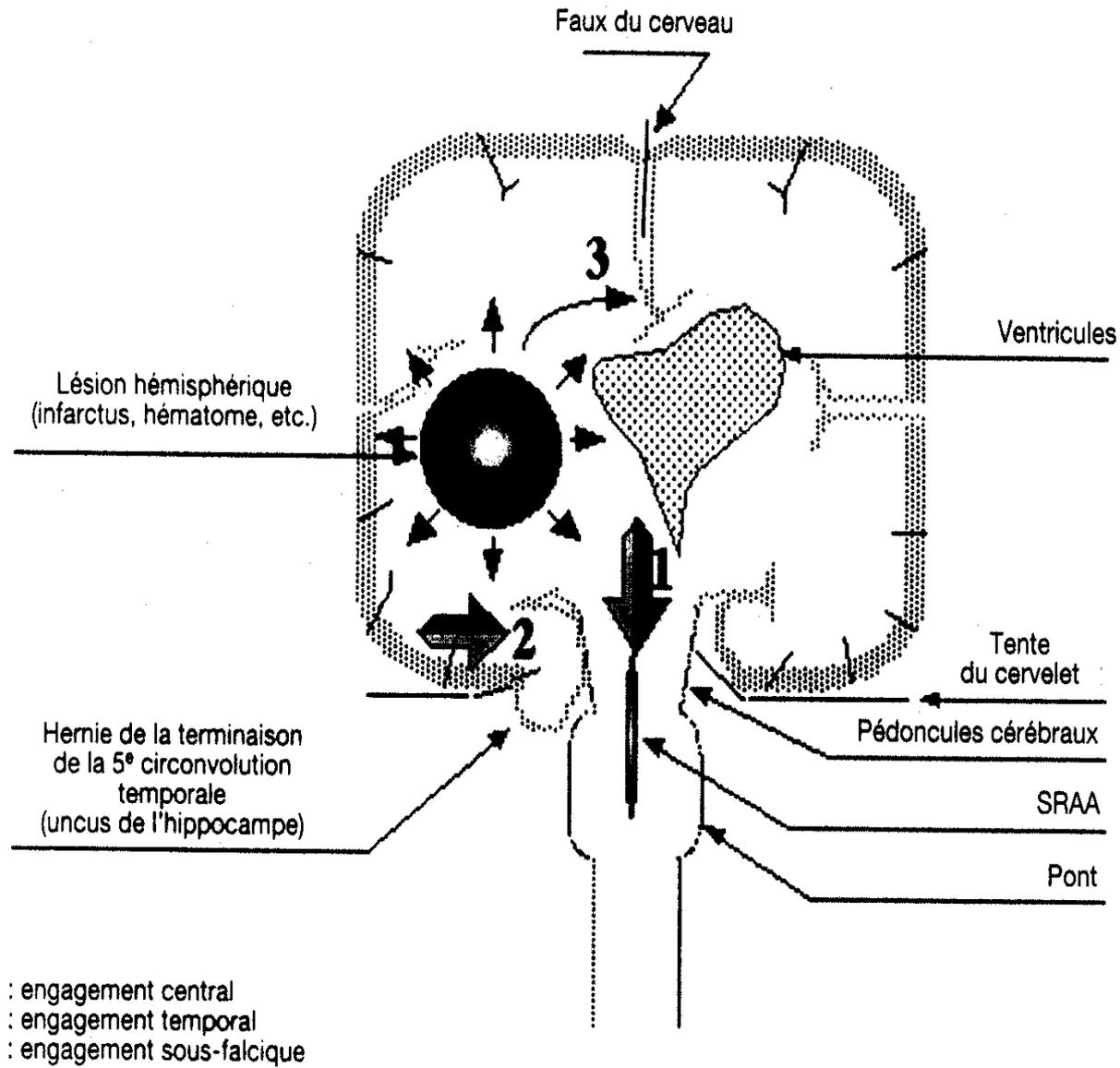
Myélome multiple

# Tableau clinique

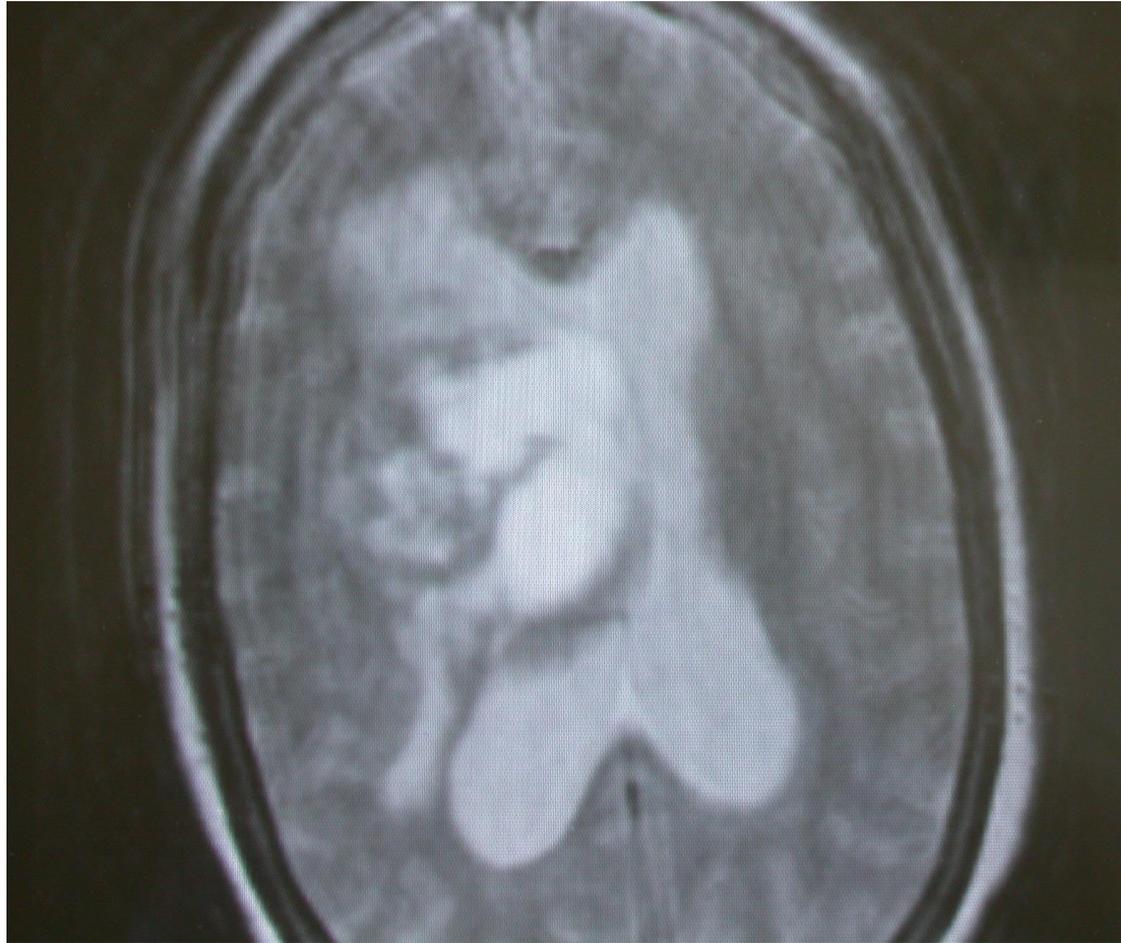
- céphalées ( ↑ par toux, efforts de défécation)
- vomissements (sans effort, en jet)
- acouphènes
- troubles visuels (diplopie via atteinte nerf VI, ↓ AV), éclipses visuelles (déclenchées par le fait de se pencher en avant)
- troubles du comportement (désintérêt, bradypsychie)
- tableau de démence (sujet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

# Complications

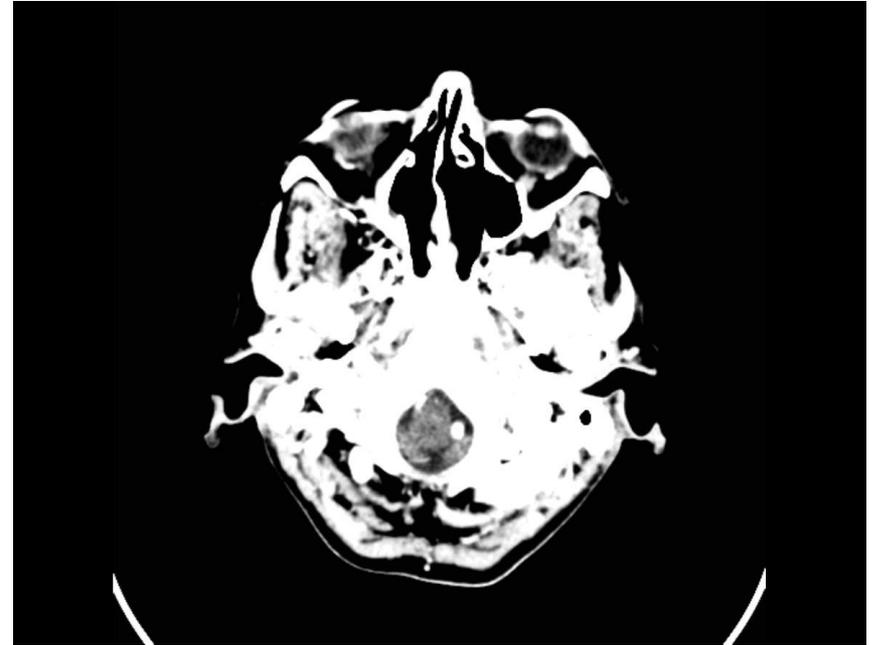
- Obnubilation (coma stade I)
- Engagement temporal (mydriase + hémiparésie controlatérale)
- Engagement central (coma)
- Engagement amygdalien (raideur nuque "torticolis", hoquets, bâillements, troubles végétatifs)



# L'engagement central



# 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 ( ↓ PaCO<sub>2</sub> 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)