

Chapitre 4 : Troubles de la conscience et confusion mentale

Les **troubles de la conscience** (ou de la vigilance ou coma) et la **confusion mentale** sont deux aspects de mêmes atteintes du système nerveux central. Ils peuvent s'associer ou être dissociés. La confusion (« delirium » en anglais) a fait récemment l'objet de recommandations (1).

Panorama des troubles du système nerveux central chez le patient cancéreux

Les principaux troubles neurologiques centraux amenant le patient cancéreux en soins intensifs (2) sont le coma, l'état de mal épileptique, des troubles déficitaires centraux (comme une hémiplégié) et les encéphalopathies. Plus rarement, on peut avoir des crises convulsives ou des atteintes méningées. Les causes de tous ces troubles sont variées : atteinte directe du système nerveux central, toxicité médicamenteuse, complications vasculaires, complications métaboliques, infections, etc.

Encéphalopathies

Les principales causes d'encéphalopathies en oncologie (3) sont **l'atteinte médicamenteuse, les infections, des lésions cérébrales, une dysfonction organique dans le cadre d'un syndrome de défaillance multiviscérale, l'hypoxie cérébrale et des troubles ioniques**. Les médicaments le plus souvent en cause sont les morphiniques, les benzodiazépines et les corticoïdes.

En cas de greffe de moelle osseuse ou de ses cellules souches (4), les facteurs prédisant la survenue d'une confusion mentale souvent appelée délirium dans la littérature anglo-saxonne sont l'existence d'une réaction du greffon contre l'hôte, un taux de phosphatase alcaline élevé, un taux d'urée élevé, la survenue de douleurs, l'administration d'opioïdes et l'existence d'un syndrome dysexécutif précédent la transplantation.

Les causes métaboliques les plus fréquentes sont **l'hypercalcémie**, d'origine paranéoplasique ou en rapport avec des métastases osseuses et **l'hyponatrémie** qui a de multiples étiologies. Le syndrome de Schwartz-Bartter ou sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique est une cause fréquente, il est d'origine paranéoplasique et se rencontre surtout dans les cancers bronchiques à petites cellules.

Une encéphalopathie peut être en rapport avec l'administration d'agents anticancéreux (5). Le **syndrome d'encéphalopathie postérieur réversible** (6), complication rare, peut se manifester par des signes de cécité psychique. Ces lésions sont souvent réversibles mais le patient peut garder des séquelles. Ce syndrome se voit surtout avec les traitements anticancéreux de par leur toxicité endothéliale : anti-VEGF (bévacizumab, sorafénib, pazopanib, sunitinib, etc.), plus rarement avec d'autres antitumoraux (bortézomib, gemcitabine, pémétréxed, etc.), immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, etc.).

L'anémie microangiopathique (7) peut se voir avec certains agents cytotoxiques, comme la mitomycine C ou la gemcitabine, dans le cadre de greffe de moelle allogénique et au stade avancé de certains adénocarcinomes. Le tableau clinique est habituellement une encéphalopathie et des troubles neurologiques focaux transitoires. On peut avoir également un syndrome hémolyse urémique, le diagnostic se pose par la présence de schistocytes dans le sang. En médecine générale, chez l'enfant, on l'observe à la suite de certaines infections digestives avec un syndrome hémolyse – urémie. Chez l'adulte, la maladie s'appelle syndrome de Moschowitz et se manifeste essentiellement par un tableau neurologique.

Les traitements anticancéreux (8) peuvent être source de fatigue, troubles émotionnels et **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 une 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. Sont en cause la chimiothérapie, les agents anti-angiogéniques, la radiothérapie, l'immunothérapie par inhibiteurs

des points de contact immunitaires et les lymphocytes T-CAR (lymphocytes T modifiés exprimant un récepteur antigénique chimérique recombinant). L'existence de ces effets secondaires a probablement été fort sous-estimée.

Syndromes paranéoplasiques neurologiques

Les syndromes paranéoplasiques neurologiques (9,10) peuvent être la cause de confusion. Ils sont multiples, le plus connu est l'**encéphalite limbique** qui survient souvent dans les cancers bronchiques à petites cellules et se manifeste par une dépression aiguë, de la confusion et des troubles de la mémoire. Ces syndromes paranéoplasiques neurologiques sont dus à la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes exprimés dans le système nerveux central (11,12). Ce sont en fait des canalopathies. Des **encéphalites auto-immunes** peuvent être associées ou révélées par les immunothérapies par inhibiteurs des points de contact immunitaires (13–15).

Métastases cérébrales

Les métastases cérébrales (16) sont fréquentes. Le plus souvent, elles ne s'expriment que par des troubles non systématiques de la marche ou de légers troubles du comportement. Elles peuvent cependant être responsables de troubles focaux comme une aphasie ou une hémiparésie, de troubles épileptiques et d'hypertension intracrânienne.

L'**hypertension intracrânienne** va se manifester par les maux de tête, de la confusion, des vomissements en jet et des troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma. Le danger est l'**engagement** qui va aboutir au décès. Il existe plusieurs types d'engagement, l'engagement central qui se manifeste essentiellement par des troubles de la conscience, l'engagement temporel où on voit apparaître une hémiparésie et une mydriase controlatérale et l'engagement cérébelleux qui se manifeste par des douleurs occipitales de type torticolis, des bâillements, des vomissements et un arrêt cardiorespiratoire rapide. Le traitement de l'hypertension intracrânienne reposera sur l'administration de mannitol et de diurétiques ainsi que de corticoïdes en attendant un traitement radical souvent neurochirurgical.

Les points principaux de ce chapitre sont :

- Les troubles de la conscience et la confusion mentale sont deux aspects de mêmes atteintes du système nerveux central
- Les causes d'encéphalopathie sont variées
- Les syndromes paranéoplasiques neurologiques peuvent être la cause de confusion
- Les métastases cérébrales peuvent conduire au coma avec un tableau d'hypertension intracrânienne

Références

1. Bush SH, Lawlor PG, Ryan K, Centeno C, Lucchesi M, Kanji S, et al. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv143–65.
2. Legriel S, Marijon H, Darmon M, Lemiale V, Bedos JP, Schlemmer B, et al. Central neurological complications in critically ill patients with malignancies. *Intensive Care Med.* 2010 Feb;36(1432-1238 (Electronic)):232–40.

3. Tuma R, DeAngelis LM. Altered mental status in patients with cancer. *ArchNeurol*. 2000 Dec;57(0003–9942):1727–31.
4. Fann JR, Hubbard RA, Alfano CM, Roth-Roemer S, Katon WJ, Syrjala KL. Pre- and post-transplantation risk factors for delirium onset and severity in patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J ClinOncol*. 2011 Mar 1;29(1527-7755 (Electronic)):895–901.
5. Bompaire F, Aupee O, Ricard D, Psimaras D. Complications neurologiques centrales des traitements anticancéreux, ce que le réanimateur doit savoir. *Médecine Intensive Réanimation* [Internet]. 2017 Jan 11 [cited 2018 Mar 8]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-016-1252-x>
6. Servillo G, Bifulco F, De RE, Piazza O, Striano P, Tortora F, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 2007 Feb;33(0342-4642 (Print)):230–6.
7. pour le Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie (Grrr-OH), Tadros VX, Vincent F. Syndromes de microangiopathie thrombotique et oncologie. *Réanimation*. 2013 Sep;22(5):510–20.
8. Castel H, Joly F. Immunothérapies du cancer : quel impact sur les fonctions cognitives ? *médecine/sciences*. 2020 Aug;36(8–9):695–9.
9. De Broucker T. Méningoencéphalites & Encéphalites paranéoplasiques : les encéphalites limbiques. *Réanimation*. 2011;20:S422–9.
10. De Broucker T. Encéphalites paranéoplasiques et auto-immunes : quand y penser, comment en faire le diagnostic. *Réanimation*. 2011;20:242–50.
11. Bentea G, Sculier C, Grigoriu B, Meert AP, Durieux V, Berghmans T, et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature: Part 3: Neurological paraneoplastic syndromes, involving the central nervous system. *Lung Cancer Amst Neth*. 2017 Apr;106:83–92.
12. Sculier C, Bentea G, Ruelle L, Grigoriu B, Coureau M, Gorham J, et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature: Part 5: Neurological auto-antibodies, discussion, flow chart, conclusions. *Lung Cancer*. 2017 Sep;111:164–75.
13. Schneider S, Potthast S, Komminoth P, Schwegler G, Böhm S. PD-1 Checkpoint Inhibitor Associated Autoimmune Encephalitis. *Case Rep Oncol*. 2017 Aug;10(2):473–8.
14. Papadopoulos KP, Romero RS, Gonzalez G, Dix JE, Lowy I, Fury M. Anti-Hu-Associated Autoimmune Limbic Encephalitis in a Patient with PD-1 Inhibitor-Responsive Myxoid Chondrosarcoma. *The Oncologist*. 2018 Jan;23(1):118–20.
15. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Sep;16(9):535–48.
16. Hoang-Xuan K. Métastases cérébrales : dossier. *Rev Prat*. 2014;667–88.