

Confusion fébrile chez le patient d'onco-hématologie

12^é rencontre sur les urgences et complications sévères chez le patient cancéreux

Institut J.Bordet, Bruxelles

15/10/2011



Mr .C

- Antécédents
 - aucun
- Traitement
 - aucun
- Mode de vie
 - Originaire de Guadeloupe
 - Chauffeur
 - Pas d'intoxication tabagique ni alcoolique



HDM

- Herpès labial 15j avant hospitalisation
- Altération de l'état général, dyspnée d'effort, sueurs nocturnes



Examen au SAU

- Pas de défaillance, T° 37°C
- Hépto-splénomégalie
- Ascite (exsudat lymphocytaire 300elt)
- Céphalée, ralentissement psycho moteur
- Biologie
 - Créatininémie 140 µmol/l, urée 21 mmol/l
 - LDH 617UI/l, Ph 2.29 mmol/l, uricémie 429 mmol/l
 - Ca : 2.59 mmol/l
 - TP 40% DDimère+
- TDM adénopathies coélio-mésentériques
épanchement pleural gauche



En réanimation

- Diagnostic de lymphome T HTLV1+ avec ascite spécifique, absence d'atteinte SNC
- Hépatite cholestatique (VHB + médicament)
- Décision de traitement par CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, oncovin, corticoïde)

Evolution

Hyper ca2.29mmol/l
Urée 21mmol/l

PL <1elt
Prot 0.13g/l
Gly n^{al}

Fièvre
confusion

HC+
CG+

HC+
CG+

J1

J5

J14

J15

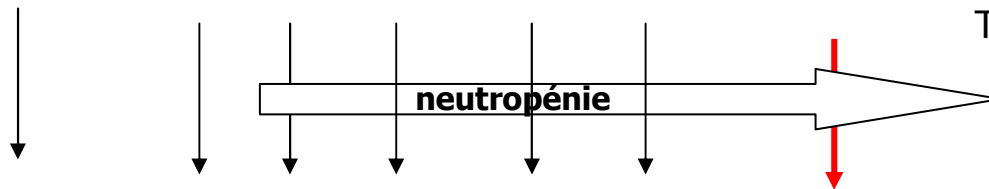
J16

J17

Examens complémentaires?

Hypothèses diagnostiques?

Traitement?



CHOP

CHOPn°2

ATB

IOT

Diagnostic
lymphome

Dialyse



Biologie

- GDS Ph=7.34, PCO₂=36 mmHg, PO₂= 104mmHg, RA 16mmol/l
- Ionogramme Na 140mmol/l, urée 16mmol/l, créat 351μmol/l, Ca 1.61mmol/l, Ph 1.49 mmol/l
- BHC : ASAT 2N, ALAT 2N, LDH 1198 UI/L
- NFS : GB 1060/mm³, Hb 8.1g/dl, plq 97000/mm³, pas de schizocyte



Hypothèses diagnostiques de l'atteinte neurologique

- **1- Infectieux**

- Sepsis
- Méningite bactérienne, virale, mycose

Atteinte neurologique et sepsis.

Outcome of Critically Ill Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Reappraisal of Indications for Organ Failure Supports

Frédéric Pène, Cécile Aubron, Elie Azoulay, François Blot, Guillaume Thiéry, Bruno Raynard, Benoît Schlemmer, Gérard Nitenberg, Agnès Buzyn, Philippe Arnaud, Gérard Socié, and Jean-Paul Mira

Table 2. Reasons for ICU Admission and Organ Failures

Characteristic	No. of Patients	%
Reasons for ICU admission		
Respiratory	141	67
Hemodynamic	48	23
Neurologic	39	18
Renal	36	17
Other	10	5

Infections neuro-méningées?

Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock

Matthieu Legrand, MD; Adeline Max, MD; Vincent Peigne, MD; Eric Mariotte, MD; Emmanuel Canet, MD; Alexandre Debrumetz, MD; Virginie Lemiale, MD; Amélie Seguin, MD; Michael Darmon, MD; Benoît Schlemmer, MD; Élie Azoulay, MD, PhD

Table 2. Clinically and microbiologically documented sites of infections in 428 patients, including 237 patients with microbiologically documented infections, and 141 patients with clinically documented infections (%)

Infection	141 Patients With Clinically Documented Infections, n (%)	237 Patients With Microbiologically Documented Infections, n (%)		
		Bacteria (198 Patients)	Fungi (47 Patients)	Virus (23 Patients)
Pneumonia	99 (70.2)	71 (29.9)	36 (15.2)	9 (3.8)
Abdomen	27 (19.1)	24 (10.1)	1 (0.4)	4 (1.7)
Skin and soft tissue infection	6 (4.3)	14 (5.9)	—	1 (0.4)
Catheter-related infection	4 (2.8)	31 (13.1)	—	—
Central nervous system	2 (1.4)	2 (0.8)	—	1 (0.4)
Pyelonephritis-prostatitis	2 (1.4)	13 (5.5)	—	—
Surgical site infection	1 (0.7)	—	—	—
Bloodstream infection	NA	43 (18.1)	11 (4.6)	8 (3.4)

Infections neuro-méningées?

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

Central neurological complications in critically ill patients with malignancies

No. (%) or median (interquartile range)	All patients (n = 100)	Survivors (n = 55)	Nonsurvivors (n = 45)	OR	95% CI	P value
Cause of neurological manifestations (one or more)						
Direct CNS involvement						
Malignant brain infiltration	21 (21%)	10 (18%)	11 (24%)	1.45	0.55–3.82	0.44
Metastases	12 (12%)	5 (9%)	7 (16%)	1.84	0.54–6.25	0.33
Indirect CNS involvement						
Central nervous system injury	56 (56%)	26 (47%)	30 (67%)	2.23	0.98–5.04	0.05
Drug-related ^a	28 (28%)	20 (36%)	8 (18%)	0.37	0.15–0.97	0.04
Vascular ^b	20 (20%)	9 (16%)	11 (24%)	1.65	0.62–4.43	0.32
Metabolic ^c	17 (17%)	10 (18%)	7 (16%)	0.83	0.28–2.38	0.73
Central nervous system infection ^d	9 (9%)	3 (6%)	6 (13%)	2.61	0.61–11.12	0.19
Undetermined	13 (13%)	7 (13%)	6 (13%)	1.05	0.33–3.39	0.92

Méningite et cancer signes cliniques

Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer

J.E. Safdieh, MD

Neurology 70 March 18, 2008

Post chirurgical 78%

Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis

Diederik van de Beek, M.D., Ph.D., Jan de Gans, M.D., Ph.D.,
Lodewijk Spanjaard, M.D., Ph.D., Martijn Weisfelt, M.D.,
Johannes B. Reitsma, M.D., Ph.D., and Marinus Vermeulen, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2004;351:1849-59.

	Safdieh NEUROLOGY 2008	van de Beek NEJM 2004
	Cancer	Population générale
Fièvre	56%	77%
Céphalées	47%	87%
Altération conscience	35%	69%
Déficit focal	15%	33%
Raideur nuque	11%	83%
Crises convulsives	8%	5%
1 seul symptôme	28%	5%
Fièvre + raideur nuque + altération conscience	5%	44%
Fièvre + raideur nuque + céphalées	8%	-
Asymptomatique	14%	0%



Méningite et cancer

- Clinique pauvre
- Atteinte extra neurologique : pulmonaire?
(Nocardia, tuberculose)
- Antécédents : tuberculose?

- Imagerie, ponction lombaire (thrombopénie)

Quelle infection neuro-méningée?

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

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

Quelle infection neuro-méningée?

	déficit	germe
Chimiothérapie	Neutropénie prolongée Altération des barrières muqueuses	Bactérie, mycose
Méthotrexate, 2CDA, campath	lymphopénie	PCP, HSV, CMV, mycobactérie, pneumocystose
Ac monoclonaux	Lymphopénie prolongée B et T	Bactérie, mycose HSV, PCP, adenovirus
Immunosuppresseur	Lymphopénie	Virus, mycobactérie, intracellulaire, mycose
Corticoïde	Lymphopénie, altération de la fonction des macrophages	Mycobactérie, PCP, aspergillus

Quels germes selon le déficit?

	Neutropénie prolongée	Déficit immunité cellulaire	Déficit immunité humorale
Bactéries	Entérobactérie SA Streptocoque Pseudomonas aeruginosa	Listéria monocytogenes Nocardia M tuberculosis	Pneumocoque Haemophilus influenzae Entérobactérie
Champignons	Aspergillus Candida Mucomyose	Cryptococcus Aspergillus Candida Mucormyose Histoplasmose Coccidioïdomyose	
Virus	(rare) VZV, CMV, HSV	HSV 1, 2 CMV HHV6 Papovavirus	Entérovirus
Parasite	Rare	Toxoplasmose Anguillulose	

d'après Bruneel F in Réanimation en onco-hématologie, SRLF

Quels germes selon le tableau clinique?

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

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



Hypothèses diagnostiques de l'atteinte neurologique

- **1- Infectieux**
 - Sepsis autre origine
 - Méningite bactérienne, virale, mycose
- **2-Toxique**
 - Sédatifs
 - Méningite chimique

Table 1. Clinical syndromes of CNS toxicity caused by cytostatic drugs

Acute (reversible) encephalopathy	Methotrexate (MTX) Ifosfamide Paclitaxel 5-fluorouracil (5-FU) Cytosinarabioside (Ara-C) Procarbazine Nitoureas (high dose) Interferon- α Interleukin-2 Tamoxifen (high dose) Etoposide, VP16 (high dose) Steroids High dose with stem cell transplantation
Subacute encephalopathy	MTX Cis-platinum
Chronic encephalopathy	MTX iv/intrathecally Infrequently others High-dose polychemotherapies
Reversible posterior (leuko-) encephalopathy syndrome (PRES)	Cyclosporine Combination therapy including cyclophosphamide, Ara-C, cis-platinum, cyclophosphamide, ifosfamide, vincristine, gemcitabine, other immunosuppressants
Multifocal leukoencephalopathy	Capecitabine
Thrombotic microangiopathy	Mitomycine-C Gemcitabine Cyclosporine
Cerebral infarctions	MTX Cyclosporine Platinum derivatives
Cortical blindness	Platinum derivatives Fludarabine (high dose)
Cerebellar dysfunction	Ara-C 5-FU Infrequently vincristine, cyclosporine
Seizures	MTX, etoposide, VP-16 (high dose) Cis-platinum, vincristine, asparaginase BCNU, dacarbazine, amsacrin Busulfan (high dose), cyclosporine, misonidazol, paclitaxel
Aseptic meningitis	MTX, Ara-C (intrathecally)

Central Nervous System Toxicity of Chemotherapy

Uwe Schlegel

Chimique

Elimination après PL
Méthotrexate IT

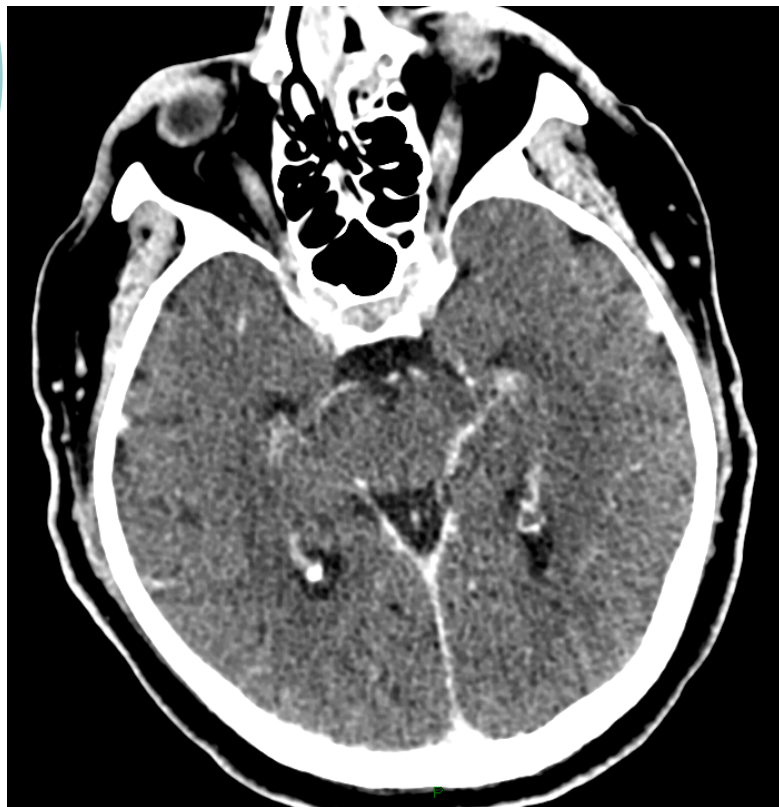




Hypothèses diagnostiques de l'atteinte neurologique

- **1- Infectieux**
 - Sepsis autre origine
 - Méningite bactérienne, virale, mycose
- **2-Toxique**
 - Sédatifs
 - Méningite chimique
- **3-Convulsion infra-clinique**
- **4- Spécifique**
 - Infiltration spécifique, Sd paranéoplasique
 - MAT
- **5-Métabolique**
 - Hypercalcémie
 - Encéphalopathie hépatique
- **7-Vasculaire**
 - AVC
 - Hémorragie

TDM





Examens complémentaires

- Ponction lombaire (J15)
 - 21 elt/mm³ (71% lymphocytes),
 - 18000 GR/mm³,
 - protéinorrhachie 3.7g/l,
 - glycorrachie 2.45/5.5,
 - CG+en amas au direct
- EEG normal



Diagnostic?

- Méningite? Bactérienne? Chimique?
- Sepsis autre origine?

Traitement par Antibiotique dose méningée
Vancomycine, Tienam, fosfomycine



Evolution

- Plusieurs Hc + à Staph coagulase négative
- 2^{ème} PL (H48) : 180 GB (90% PNN), hypogly, hyperproteïnorrhée, SCN identique aux Hc
- KTC + staph coagulase négative



Conclusion

- Méningite à SCN dans le cadre d'une septicémie dont l'origine est le cathéter veineux de dialyse
- Évolution défavorable sur le plan infectieux et hématologique
- Décès à J28

Prise en charge

Gravité

conscience (glasgow)
Signe de localisation
Nécessité d'intubation
Autre défaillance d'organe
Purpura extensif

Terrain

Type de néoplasie
Traitements récents
Chronologie des signes

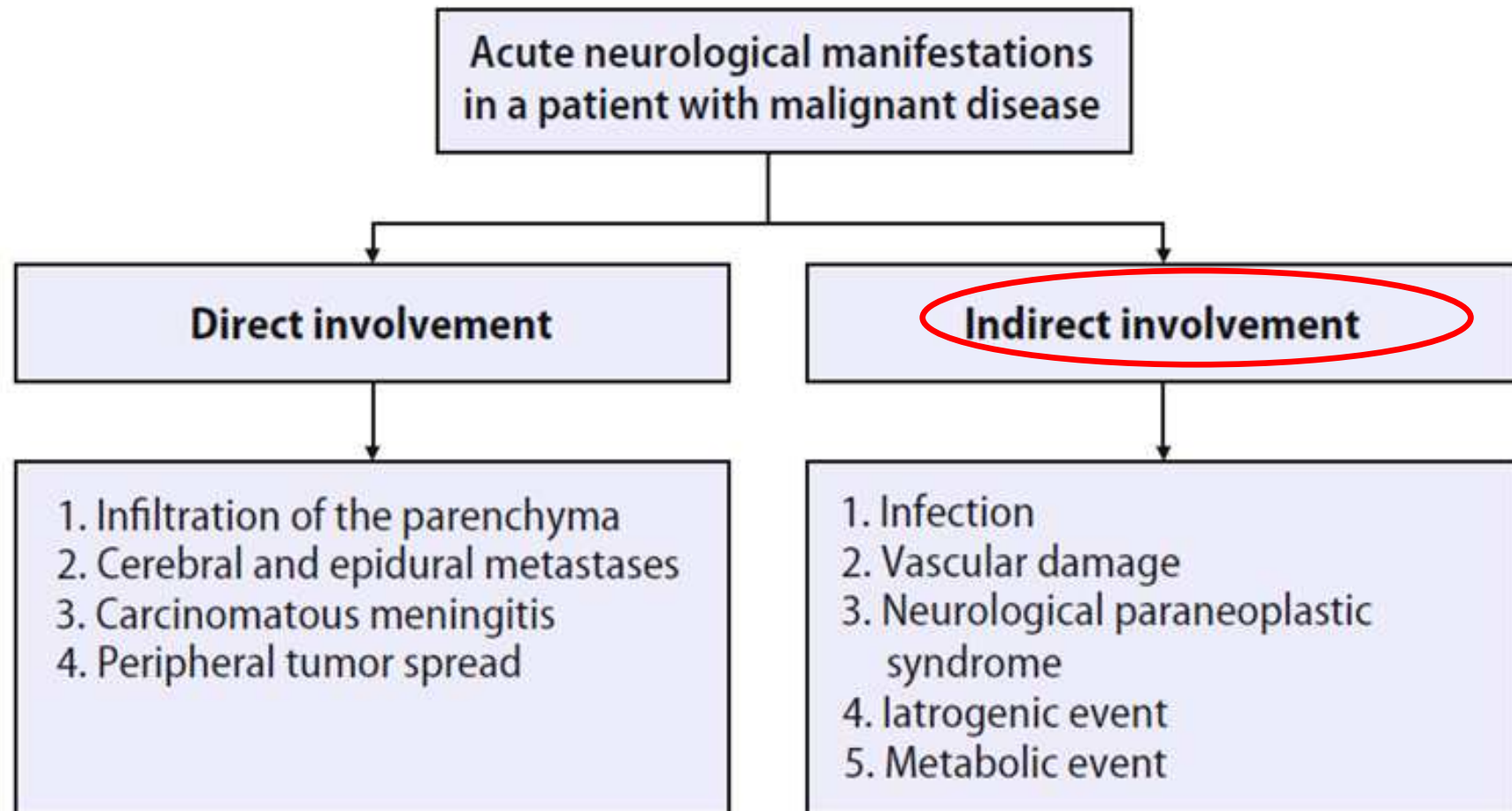
Confusion fébrile

TDM/IRM
PL

Atteinte directe ou indirecte?

traitement

Types d'atteintes neurologiques





Confusion fébrile

2^{ème} cas clinique



Mme C, 50 ans

- Myélome IgA
 - Autogreffe 1997
 - Rechute 2005: hyper Ca, I Rénale aigue, épidurite D8
 - Melphalan (Alkeran) 29/11
 - 2^{ème} autogreffe le 01/12



HDM

- 30/11(J-1): crise convulsive fébrile
 - TDM NaI, EEG convulsion
 - Ttt par valporoate de sodium
- 02/12 : Aplasie fébrile. ATB piperacilline+tazobactam / ciprofloxacine
- 05/12 : Eruption maculopapuleuse allergique
 - I renale aigue HyperK et surcharge



Clinique en réanimation

- 11/12 (J10) trouble de vigilance et collapsus
- Apyrexie, PA 80/60mmHg, FC 111/min, SpO2 100% (2l/min)
- Désorientation temporo spatiale, hallucination, pas de déficit, RCP en extension
- Crépitant des bases
- Érythème diffus



Examens complémentaires

- GDS Ph 7.27, PCO₂44mmHg, PO₂ 70mmHg
- RA 20mmol/l
- Créatinine 375μmol/l, urée 12 mmol/l,
- Ca 1.10mmo/l
- BHC : cytolysse 10N
- RXT surcharge
- Echo Rénale normale
- ECG normal



Evolution

- Amélioration sous dialyse et
- Ttt ATB pour pneumonie
- Sortie 13/12 (J12): toxicité médicamenteuse (ciprofloxacine + morphinique) + sepsis
- Retour en réa le 16/12 (J15) : coma fébrile, I Rénale, I hépatique, I respiratoire



2^e séjour

- T° 38°C, PA 144/97 mmHg, FC 103/min, Sp O₂ 100% (15l)
- Trouble de conscience (GSC 8-9), pas de signe de localisation
- Crépitants des bases
- Éruption cutanée vésiculeuse



Examens complémentaires

- Créatinine 347 μ mol/l, urée 17.5 mmol/l, Ca 2mmol/l
- BHC cytolysse 10N, TP 33%
- Haptoglobine 2mmol/l
- Échographie abdominale N^{ale}
- RxT surcharge



Examens complémentaires

- Biopsie cutanée : HSV1-, HSV2+, CMV-, VZV-, EBV-
- PCR sang HSV1, CMV, HHV6-, EBV +, HSV2+
- TDM NaI
- PL (J15) 1elt/mm³, prot 0.71g/l, gly N^{al}, PCR HSV1 et 2, HHV6, CMV, EBV, VZV -
- EEG normal
- PBH : maladie veino occlusive



Evolution

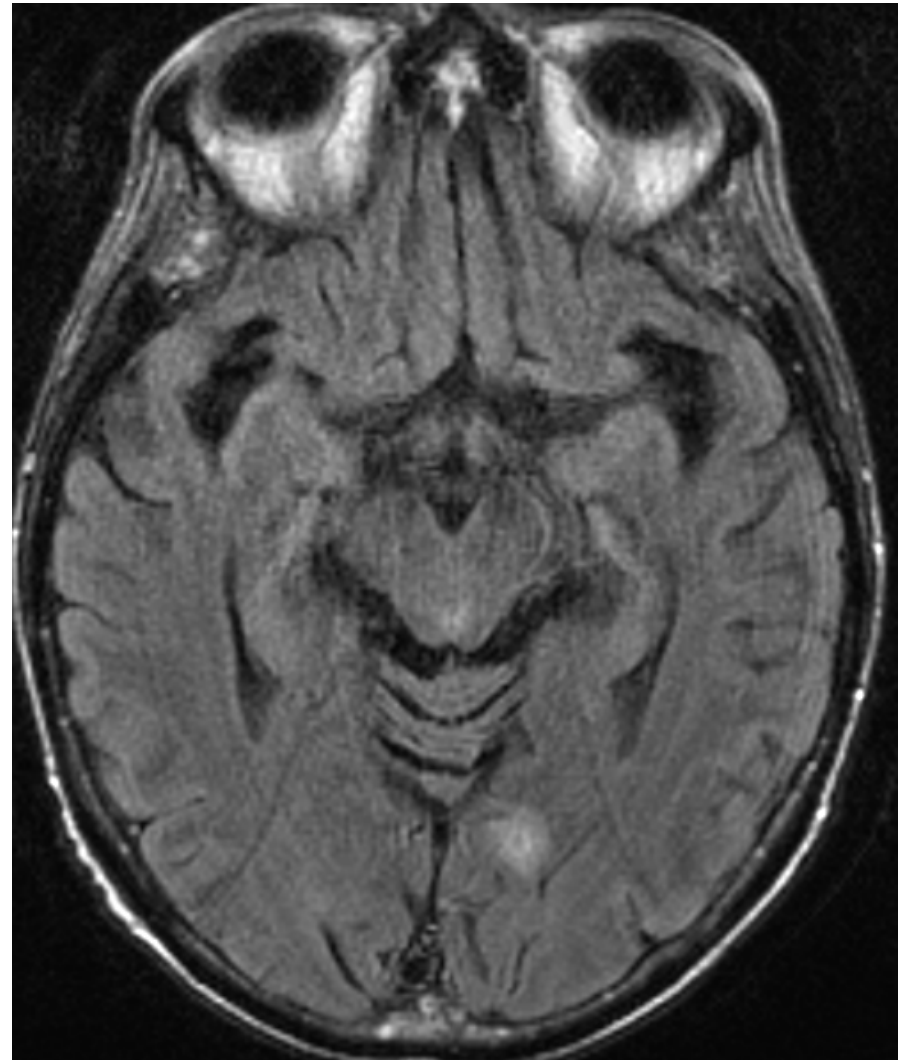
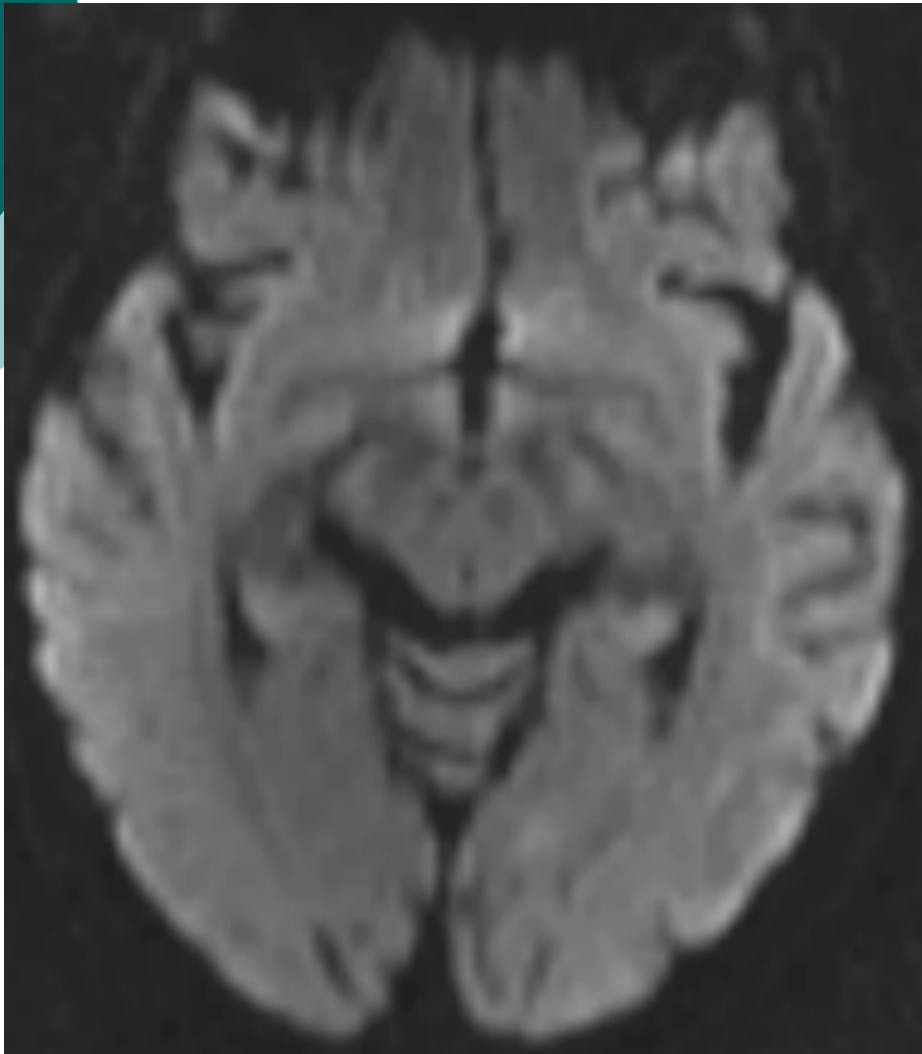
- Apyrexie sous ATB+ Zovirax
- Amélioration spontanée de l'examen neurologique
- Amélioration respiratoire après dialyse



Conclusion 2^e séjour

- Maladie veino occlusive
- I rénale chronique sur myélome
- Encéphalopathie toxique multifactorielle (sepsis, médicament, Melphalan haute dose?)

IRM cérébrale (J20)





Conclusion 2^e séjour

- Méningo-encéphalite herpétique

Life-threatening Neurological Complications in Patients with Malignancies

S. LEGRIEL and E. AZOULAY

Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2009

