

REVIEW / MISE AU POINT

ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ISCHEMIQUE POST-CHIMIOThERAPIE POUR CANCER DU SEIN

ISCHEMIC STROKE INDUCED BY CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER

LYTIM Safaa ¹
 ELMESNAOUI Loubna ¹
 AIT BENHADDOU Hachmia ¹
 REGRAGUI Wafaa ¹
 BENOMAR Ali ¹
 YAHYAOUI Mohamed ¹

1. Service de Neurologie B et de Neurogénétique. Hôpital des spécialités. Université Mohamed V Souissi, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Maroc

E-Mail Contact - LYTIM Safaa : [safaalytim \(at\) hotmail \(dot\) com](mailto:safaalytim@hotmail.com)

Mots clés : Accident vasculaire cérébral, cancer du sein, chimiothérapie, toxicité, 5-Fluorouracile

RESUME

Introduction

La chimiothérapie anticancéreuse est pourvoyeuse d'un large spectre de complications neurologiques. Parmi ces complications les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI) restent un évènement inhabituel dont l'incidence est de 0,14%.

Objectif

Rapporter et commenter l'observation d'une patiente ayant présenté un AVCI dans les suites d'une chimiothérapie pour cancer du sein.

Observation

Patiente âgée de 46ans, traitée pour une épilepsie généralisée, et sans facteur de risque cardiovasculaire, est suivie pour un cancer du sein. Elle a présenté au décours de la chimiothérapie un accident vasculaire cérébral ischémique sylvien droit confirmé au scanner cérébral. Les explorations cardiaques sont normales, ainsi que le bilan biologique étiologique.

Discussion

Le diagnostic d'AVC post-chimiothérapie a été retenu chez notre patiente sur la base de l'absence de facteur de risque vasculaire et la négativité du bilan étiologique, ainsi que l'usage du 5 Fluorouracile qui a été incriminé dans la survenue d'AVC ischémiques.

La survenue de cette complication dépend du type de drogue utilisé, et de certaines associations thérapeutiques, et relèverait de plusieurs mécanismes pouvant être intriqués. Le bilan doit être le plus complet possible afin d'affirmer l'imputabilité de la chimiothérapie.

Conclusion

Notre observation souligne la sévérité des complications neurologiques de la chimiothérapie, ainsi que le dilemme thérapeutique posé, en l'absence de protocole de prise en charge codifié.

ABSTRACT

Introduction

Among the large spectrum of chemotherapy complications, ischemic brain stroke remains a rare condition with an incidence about 0,14%.

Observation

We report the case of a 46 years old female patient, with no cardiovascular risk factors, who is treated for breast cancer. She presented, after 2 cycles of 5-Fluorouracile based chemotherapy, an ischemic brain stroke. The etiologic investigations remained negative.

Discussion

The diagnosis of chemotherapy induced brain stroke was retained on the absence of vascular risk factors, the negativity of etiologic investigations, and the use of 5-Fluorouracile, which was reported to be involved in the occurrence of brain stroke. The outcome seems to be poor, but in our case we noticed a considerable neurologic improvement allowing the resumption of chemotherapy.

Conclusion

Our observation underlines the severity of chemotherapy neurologic complications, and the therapeutic dilemma, in the absence of a management codified protocol.

INTRODUCTION

L'accident ischémique cérébral est une complication rare de la chimiothérapie, avec une fréquence estimée à 0,14%(8). Il s'agit d'un évènement grave qui change pronostic et la qualité de vie des patients, et pose un véritable problème de prise en charge. Nous rapportons à ce propos le cas d'une patiente ayant présenté un accident ischémique sur chimiothérapie.

OBSERVATION

Mme R.N., âgée de 46 ans, traitée pour une épilepsie généralisée bien équilibrée, et sans facteur de risque cardiovasculaire, est suivie pour un carcinome canalaire infiltrant du sein gauche, pour lequel elle a subi une mastectomie gauche avec curage ganglionnaire. La patiente a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-Fluorouracile, Cyclophosphamide et Doxorubicine. Douze jours après le deuxième cycle de chimiothérapie, elle a présenté une lourdeur de l'hémicorps gauche d'installation brutale.

L'examen neurologique à son admission a retrouvé une hémiparésie gauche à prédominance brachio-faciale, sans trouble du langage, ni atteinte des nerfs crâniens. Une tomодensitométrie (TDM) cérébrale sans, et avec injection de produit de contraste a été réalisée et a montré une hypodensité de systématisation artérielle, dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne droite, avec une discrète prise de contraste gyriforme (figures 1,2). Le bilan étiologique s'est révélé négatif. Il a comporté une exploration cardiovasculaire (électrocardiogramme, échographie cardiaque transthoracique et échographie doppler des vaisseaux du cou), un bilan lipidique (cholestérolémie LDL, HDL, triglycérides) et inflammatoire, recherche des anticorps antinucléaires et anti-DNA natif, un bilan d'hémostase ainsi que l'étude du LCR avec recherche de cellules anormales dans le liquide céphalorachidien.

Le diagnostic retenu au terme de ce bilan fut l'accident vasculaire sur chimiothérapie. Un traitement à base d'antiagrégant plaquettaire, statine et fluoxétine, avec rééducation fonctionnelle a été instauré. Les cycles de chimiothérapie ont été repris selon le même protocole en raison du stade évolutif de son cancer.

L'évolution fut favorable, marquée par une récupération partielle du déficit moteur, la patiente ayant gardé une discrète parésie brachio-faciale coté à 4/5.

DISCUSSION

Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI) sont fréquents en pathologie cancéreuse, mais les AVCI sur chimiothérapie restent une complication rarement rapportée dans la littérature (7,11). En effet, à notre connaissance, seulement 18 cas ont été publiés entre 1987 et 2011, parmi ces cas, 12 sont des hommes et 3 des femmes, avec une moyenne d'âge de 47,5 an (tableau 1). Dans une étude rétrospective menée sur 10963 patients traités pour des cancers divers, l'incidence des AVCI dus à la chimiothérapie est inférieure à 0,14%, et la fréquence de cycles de chimiothérapie compliqués d'AVC est de 0,035% (8).

Il s'agit d'un diagnostic difficile à affirmer, qui ne peut être porté qu'en l'absence d'une autre étiologie d'AVC, cardiaque notamment, et sur des arguments chronologiques : succession des évènements, intervalle avec l'administration des médicaments, et des arguments pharmacologiques : toxicité connue des médicaments, éventuelles associations médicamenteuses, et leurs effets biologiques.

Il ressort des études rapportées dans la littérature que le risque de survenue d'un AVC ischémique au cours de la chimiothérapie ne semble pas être lié au type de cancer, mais au type de drogues utilisées (7,11). Ainsi, dans les cas rapportés les drogues les plus incriminées étaient la Cisplatine (2,3,4,5,) qui vient en 1ère position, et le 5-Fluorouracile (5FU), utilisé chez notre patiente (tableau1).

Le 5FU peut être à l'origine d'AVC, seul ou associé à d'autres antimétabolites(1). L'imputabilité de l'AVCI de notre patiente à ce dernier serait donc la plus probable. Dans le cas particulier du cancer du sein, le 5FU est le plus souvent associé au Cyclophosphamide et à la Doxorubicine (le cas de notre patiente), à la Vincristine, Méthotrexate, Prednisone ou encore à l'hormonothérapie. Ces protocoles sont fréquemment pourvoyeurs de complications thromboemboliques, mais essentiellement veineuses (7). Dans les 18 cas rapportés, les AVC surviennent le plus souvent au décours des 2 à 3 premiers cycles de chimiothérapie (tableau 1). Dans l'étude Li et al. (8), 62,5% des AVC sont survenus après le 1er cycle, suggérant un effet direct de la CTH. L'intervalle libre suggère un mécanisme immunoallergique avec une phase de sensibilisation, alors que son absence suggère plutôt un effet toxique direct des médicaments (3). Les infarctus hémisphériques sont les plus fréquents : 13/16 dans l'étude de Li et al. (8), et de 12/18 parmi les cas publiés (tableau 1)

La physiopathologie (3, 7) de cette complication est mal élucidée, il pourrait s'agir de :

- La toxicité directe sur l'endothélium vasculaire des anticancéreux (Méthotrexate, 5FU, Cisplatine)
- Un état d'hypercoagulabilité induit (Asparaginase, 5FU)
- Par le biais de l'atteinte cardiaque (5FU, Agents alkylants)
- Vasospasme artériel (5FU)
- Troubles métaboliques (hypomagnésémie avec la cisplatine, hyperhomocystéinémie avec méthotrexate)
- Réactions immunoallergiques

Les attitudes thérapeutiques varient en fonction de la présence de facteurs de risque associés, et l'évolution de la néoplasie, certains auteurs ont arrêté de la chimiothérapie (14) mais la plupart préconisent la poursuite du même traitement.

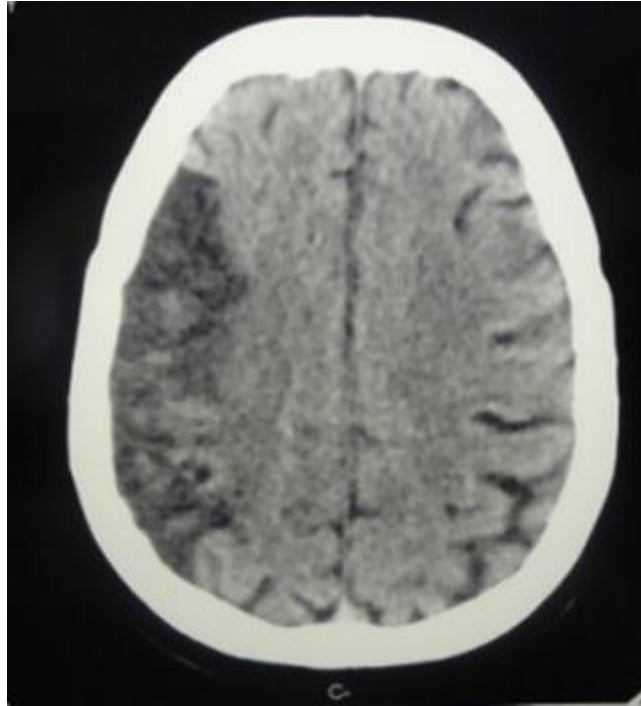
Un traitement anticoagulant préventif a même été proposé avec les chimiothérapies les plus à risque mais n'a pas fait l'unanimité (3).

Le pronostic semble être plus sombre, avec seulement 3 cas d'évolutions favorables (récupération du déficit neurologique) et un taux de décès de 5 cas sur les 18 cas rapportés (tableau1). Dans l'étude Li et al (8), la durée moyenne de survie est de 4 semaines, mais elle reste essentiellement déterminé par la maladie cancéreuse. Chez notre patiente les cycles de la chimiothérapie ont été repris selon les mêmes modalités en raison de l'évolutivité de sa néoplasie, avec une amélioration de la symptomatologie neurologique.

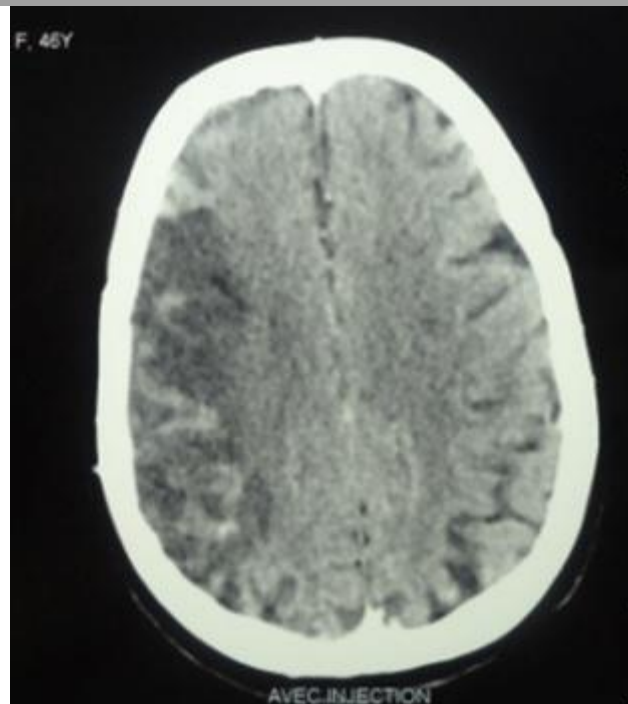
CONCLUSION

Le lien de cause à effet direct entre la chimiothérapie et l'AVC, ainsi que l'attitude thérapeutique, sont difficiles à établir en l'absence d'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques. La surveillance clinique et biologique stricte des patients au cours de la chimiothérapie- notamment celle à base de Cisplatine et de 5FU- reste donc le seul moyen de prévenir cette complication redoutable.

Conflicts of interest: None

**Figure 1**

TDM cérébrale, sans injection de produit de contraste, montrant une hypodensité de systématisation artérielle dans le territoire sylvien superficiel droit.

**Figure 2**

TDM cérébrale avec injection de produit de contraste montrant une discrète prise de contraste gyriforme témoignant de la rupture de la barrière hémato-encéphalique, sans signe de thrombose veineuse ni de métastase cérébrale.

Tableau 1 : tableau récapitulatif des cas d'AVC ischémique sur chimiothérapie rapportés dans la littérature

Cas	Référence	Année	Age/ sexe	Type de tumeur	Chimiothérapie Nom de cycles	Complicatio n vasculaire	Facteurs de risque	Évolution
1	Golhirsch et al. (13)	1983	53/F	Carcinome de l'ovaire	Cis/Bleo/Vin 4	AVCI frontal D	DM	DM
2	Samuels et al. (13)	1987	58/H	Choriocarcinome, métastases pulmonaires	VBP 1	AVCI bilatéral	DM	Décès
3	Gerl et al.(13)	1991	42/H	Carcinome embryonnaire testiculaire	CEB 2	AVCI hémisphérique G	Tabagisme	Décès
4	Matsushita et al (9)	1992	39/F	Cancer du sein	5FU /VO	AVCI hémisphérique G	Déficit en protéine C	Récupération partielle du déficit
5	Içli et al (13)	1993	19/H	Teratome testiculaire malin	CEB 2	AVCI cérébelleux	0	DM
6	Gerl et al. (13)	1993	26/H	Tératome malin testiculaires	CEB 3	AVCI hémisphérique D	DM	Décès
7	El Amrani et al. (3)	1998	59/ H	Carcinome épidermoïde de l'oropharynx	Cis/5FU 3	AVCI hémisphérique D	Tabagisme	Décès
8	El Amrani et al. (3)	1998	61/H	Carcinome épidermoïde de l'oropharynx	Cis/5FU 2	AVCI hémisphérique G	Tabagisme	DM
9	El Amrani et al. (3)	1998	59/H	Carcinome épidermoïde de l'oropharynx	Cis/5FU/Eto 2	AVCI hémisphérique D	Tabagisme	DM
10	El Amrani et al. (3)	1998	64/H	Carcinome épidermoïde de l'oropharynx	Cis/5FU 2	AVCI hémisphérique D	Tabagisme	DM
11	El Amrani et al. (3)	1998	72/H	Carcinome épidermoïde de l'oropharynx	Cis/5FU 2	AVCI hémisphérique G	0	DM
12	Russman et al (12)	2002	DM	Cancer testiculaire	DM	DM	DM	DM
13	Santos et al. (13)	2003	20/H	Tumeur des cellules germinatives	CEB 2	AVCI hémisphérique G	0	Récupération partielle du déficit
14	Shinya et al (14)	2006	29/F	Adénocarcinome gastrique	Cisplatine DM	AVCI hémisphérique G	CIVD	Décès
15	Azak et al (2)	2008	32/H	Cancer testiculaire non séminome	Cisplatine DM	DM	0	DM

Cas	Référence	Année	Age/ sexe	Type de tumeur	ChimiothérapieNom bre de cycles	Complicatio n vasculaire	Facteurs de risque	Évolution
16	Etgen et al (4)	2009	46/H	Séminome testiculaire	Cisplatine 2	AVCI hémisphérique G	0	Récupération partielle, épilepsie
17	Karagoz et al. (6)	2009	34/H	Cancer testiculaire	BEP DM	AVCI hémisphérique G	0	DM
18	Meattini et al. (10)	2010	DM	séminome testiculaire	Cisplatine DM	DM	DM	DM
19	notre cas	2011	46/F	Adénocarcinome mammaire	Cycl/5FU/ Doxo DM	AVCI hémisphérique G	0	Récupération partielle du déficit

Légende : **Cis**: Cisplatine, **5FU**: 5 Fluorouracile, **Cycl**: Cyclophosphamide, **Doxo**: Doxorubicine, **BEP**: Bléomycine, Étoposide, Sels De Platine, **CEB**: Cisplatine, Étoposide, Bléomycine, **VBP**: Vinblastine, Bléomycine, Cisplatine, **CIVD**: coagulation intravasculaire disséminée, **G**:gauche, **D**:droit, **DM**: donnée manquante. **H**:homme, **F**: femme.

REFERENCES

1. ATKINS JN, MUSS HB. High-dose 24 hour infusion of high dose 5-fluorouracil in metastatic prostate cancer. A phase II trial of the piedmont oncology association. *Am J Clin oncol.* 1991;14:526- 529.
2. AZAK A, OKSÜZOĞLU B, DEREN T, ONEÇ BM, ZENGİN N. Cerebrovascular accident during cisplatin-based combination chemotherapy of testicular germ cell tumor: an unusual case report. *Anticancer Drugs.* 2008 Jan;19(1):97-8.
3. EL AMRANI M, AIDI S, AMARENCO P. Accidents ischémiques cérébraux et chimiothérapie anticancéreuse. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159: 4,371-381.
4. ETGEN T, WEIDENHÖFER G, KUBIN T. Cisplatin-associated occlusion of the internal carotid artery. *Onkologie.* 2009 Dec;32(12):754-7. Epub 2009 Nov 20.
5. GAMBLE, TYRRELL P. Acute stroke following Cisplatin chemotherapy. *Clinical Oncology* 1998;10:274-275
6. KARAGOZ B, BILGI O, AKYOL I, OZGUN A, TURKEN O, KANDEMİR EG. Cerebrovascular accident after chemotherapy for testicular cancer. *Mil Med.* 2009 Mar;174(3):320-1.
7. LEBRUN C, FRENAY M. Complications neurologiques des chimiothérapies. *La Revue de médecine interne* 31 (2010) 295-304 doi:10.1016/j.revmed.2009.12.00
8. LI SH, CHEN WH, TANG Y, RAU KM, CHEN YY, HUANG TL, LIU JS, HUANG CH. Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: a retrospective review of 10,963 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006 Feb;108(2):150-6.
9. MATSUSHITA K, KURIYAMA Y, SAWADA T, AND UCHIDA K. Cerebral infarction associated with protein C deficiency. *Stroke* 1992;23;108-111.
10. MEATTINI I, SCOTTI V, PESCHINI F, LIVI L, SULPRIZIO S, PALUMBO V, SARTI C, BITI G. Ischemic stroke during cisplatin-based chemotherapy for testicular germ cell tumor: case report and review of the literature. *J Chemother.* 2010 Apr;22(2):134-6
11. ORBACH D, BRISSE H , DOZ F. Toxicité neurologique centrale des chimiothérapies : état des connaissances actuelles. *Archives de pédiatrie* 10 (2003) 533-539
12. RUSSMANN S, WINKLER A, LÖVBLAD KO, STANGA Z, BASSETTI C. Lethal ischemic stroke after cisplatin-based chemotherapy for testicular carcinoma and cannabis inhalation. *Eur Neurol.* 2002;48(3):178-80.
13. SANTOS A.J., FLEURY MALHEIROS S M, RODRIGUES BORGES L R, DZIK C, DARCIO G NALLI, ALBERTO ALAIN GABBAI. Acidente vascular cerebral isquêmico após quimioterapia com cisplatina, etoposide e bleomicina Relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(1):129-133
14. SHINYA OHASHI, SHUJIRO YAZUMI, AKIYOSHI NISHIO, TOSHIRO FUKUI. Acute cerebral infarction during combination chemotherapy with s-1 and cisplatin for a young patient with a mucin-producing adenocarcinoma of the stomach. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1720