

RADIONECROSE CEREBRALE A PROPOS D'UNE OBSERVATION

I. ZEGLAOUI, M. BELCADHI, A. ABDELAOUI, R. MANI, M. BEN ALI,
M. ABDELKEFI, N. BOUAOUINA*, K. BOUZOUITA

SERVICE D'ORL ET DE CCF. CHU FARHAT HACHED. SOUSSE
*SERVICE DE RADIOTHERAPIE. CHU FARHAT HACHED. SOUSSE

RESUME

La radionécrose cérébrale sur tumeur extracérébrale irradiée est une complication rare. Les signes cliniques étant non spécifiques voire absents, son diagnostic est resté longtemps sous-estimé avant la pratique systématique du scanner et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans la surveillance post-thérapeutique. La chirurgie étant invasive et pas toujours possible, c'est la corticothérapie qui serait le traitement prometteur de première ligne.

Nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 32 ans, irradiée pour un carcinome indifférencié du nasopharynx à la dose de 70 Grays (Gy) avec un fractionnement classique (2 Gy par jour et 5 jours par semaine) et qui a consulté trois ans après la fin de la radiothérapie pour des crises convulsives généralisées. Le scanner a mis en évidence des zones hypodenses temporales bilatérales. Le diagnostic de nécrose bilatérale du lobe temporaire a été retenu et une corticothérapie (Bétaméthasone) a été prescrite. La patiente est par ailleurs toujours sous traitement anticonvulsivant, les crises convulsives récidivent à l'arrêt du traitement.

MOTS CLÉS : Carcinome nasopharyngé, Radiothérapie, Radionécrose cérébrale, Tomodensitométrie.

SUMMARY

The cerebral radionecrosis of an irradiated extra-cerebral tumour is a rare complication. The clinical signs being non-specific, indeed even absent, its diagnosis has remained for a long time under-estimated before the systematic practising of the computed tomography (CT) and the magnetic resonance imaging (MRI) in the post-therapy follow-up. Surgery, which is an invasive procedure, is not always possible and corticotherapy would be the frontline promising treatment.

We are reporting here the case of a female patient aged 32 who has been irradiated for a nasopharyngeal carcinoma. She received a total dose of 70 Gy delivered in 2-Gy fractions once daily for 5 days per week. She consulted the doctor three years after the end of the radiotherapy for epilepsy. The CT has revealed hypodense bilateral temporal lesions. The diagnosis of bilateral temporal lobe necrosis has been accepted and the patient has undergone corticosteroid therapy (Bethametasone). The patient is still under anticonvulsive treatment because the attacks are recurrent when the treatment stops.

KEY WORDS : Nasopharyngeal carcinoma, Radiotherapy, Cerebral radionecrosis, Computed tomography.

INTRODUCTION

Les tumeurs ORL (carcinomes nasopharyngés, tumeurs nasosinusiennes) sont les plus pourvoyeuses de radionécrose cérébrale du fait de leur extension fréquente à la base du crâne. Les champs d'irradiation doivent inclure en effet une partie du parenchyme cérébral (lobes frontaux, lobes temporaux) et des organes critiques comme le chiasma optique, les nerfs optiques et le tronc cérébral. Ces différentes régions anatomiques vont alors constituer des sites potentiels de radionécrose [1]. Son diagnostic est resté longtemps sous-estimé avant la pratique systématique du scanner et de l'IRM dans la surveillance post-thérapeutique.

Le problème du diagnostic différentiel, avec en particulier des métastases cérébrales, demeure. Or la différenciation est d'autant plus utile que la prise en charge thérapeutique est totalement différente.

Nous rapportons ici un cas de radionécrose bilatérale des lobes temporaux diagnostiquée et prise en charge au

Service d'ORL de Sousse.

OBSERVATION

Une patiente âgée de 32 ans consultait en août 2002 pour des convulsions généralisées tonico-cloniques avec perte de la conscience et morsure des lèvres, spontanément résolutive, sans déficit neurologique associé. Dans ses antécédents, elle a été traitée en Juin 1999 pour un carcinome indifférencié du nasopharynx classé initialement T4N0M0 (atteinte des III^{ème}, IV^{ème}, V^{ème} et VI^{ème} paires crâniennes, ostéolyse de la base du crâne, extension endocrânienne). Le traitement a consisté d'abord en une chimiothérapie néoadjuvante à base d'adriamycine (J1) et de cisplatine (J1-J5) à raison de 3 cycles à 3 semaines d'intervalle. Une radiothérapie a suivi à la dose de 70 Gy avec un fractionnement classique de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine. L'évolution avait alors été marquée par une rémission complète et la survenue de complications à type de trismus séquellaire et d'ostéoradionécrose du



maxillaire supérieur.

Devant les crises convulsives survenues 3 ans après la fin de l'irradiation, un scanner cérébral a été demandé à la recherche de métastases. Il a mis en évidence des lésions hypodenses temporales longitudinales bilatérales (Figure 1) ne se rehaussant pas après injection du produit de contraste (Figure 2). Devant cet aspect scanographique fortement évocateur ainsi que l'absence de récurrence tumorale locale (cavum libre d'aspect post-radique, biopsie systématique négative), le diagnostic de nécrose post-radique bilatérale des lobes temporaux a été retenu. Une corticothérapie a été prescrite (Bétaméthasone 4mg/j pendant 15 jours) ainsi qu'un traitement anticonvulsivant (Gardéнал : 2 cp/j). L'évolution immédiate a été marquée par la disparition des crises. Actuellement, trois ans après le diagnostic de la radionécrose temporale bilatérale, la malade est toujours sous traitement anticonvulsivant car son arrêt est marqué par la reprise des crises convulsives. Par ailleurs, elle n'a pas présenté de récurrence loco-régionale ni de métastases.

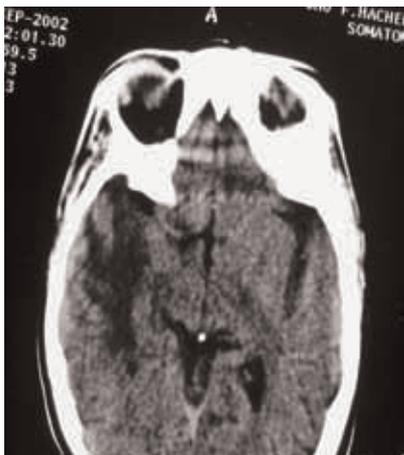


Fig. 1 : Scanner en coupe axiale sans injection de produit de contraste: Lésions hypodenses digitiformes temporales bilatérales

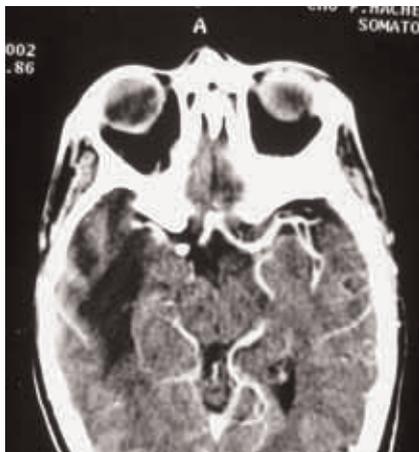


Fig. 2 : Scanner en coupe axiale avec injection de produit de contraste : Pas de rehaussement des lésions

DISCUSSION

La première observation de radionécrose cérébrale d'une tumeur extracérébrale irradiée a été décrite en 1930 par Fischer et Holfelder (1) et était consécutive à l'irradiation quelques années auparavant, d'un épithélioma basocellulaire du cuir chevelu.

Les tumeurs extracérébrales les plus fréquentes sont les tumeurs ORL (carcinomes nasopharyngés, tumeurs nasosinusiennes) et cutanées (1,2).

La radionécrose cérébrale avec ou sans manifestations cliniques est une complication rare dont l'incidence varie de 2,3 à 5 % (1,3). Lee (4) retrouvait une incidence de 1,1% (radionécrose temporale et des nerfs optiques) sur une série de 9606 tumeurs du nasopharynx irradiées et expliquait ce faible pourcentage par une sous-estimation de la radionécrose en raison d'une imagerie non systématique et de la pauvreté de la clinique.

Les facteurs qui jouent un rôle essentiel dans le développement d'une radionécrose sont la dose totale, la durée de l'irradiation et surtout la dose par fraction (2,5,6).

Une dose de 60 Gy délivrée avec un fractionnement de 1,8 à 2 Gy représente la limite supérieure de la « dose sécurité » pour le tissu cérébral (2). Il a été montré que la dose par fraction doit être inférieure à 3 Gy (1). En effet une dose totale de 64 Gy à 2 Gy par séance n'entraînerait que 5% de nécrose à 10 ans, le risque de nécrose est estimé à 18,6 % pour une dose totale de 50,4 Gy à 4,2 Gy par fraction.

Elle peut être observée après une irradiation très faible (7). Gaucher a rapporté un cas de radionécrose cérébrale pour une dose d'irradiation cérébrale de seulement 13Gy (1).

Pour de nombreux auteurs, la radionécrose cérébrale peut être favorisée par l'hypertension artérielle, le diabète (1,7,5,6), l'hypercholestérolémie (1) ou une maladie systémique (2). D'autres facteurs aggravants méritent d'être cités : la chimiothérapie et la chirurgie qui augmentent la sensibilité des tissus aux effets de l'irradiation (1,6). Le rôle additif ou synergique de la chimiothérapie dans la survenue des radionécroses est difficile à démontrer. Il est également probable que l'administration simultanée d'une chimiothérapie intra-artérielle augmente le risque de radionécrose (8).

Dans certains cas, aucun facteur de risque de radionécrose n'est retrouvé et une susceptibilité individuelle à l'irradiation est alors incriminée (6).

Notre patiente ne présentait aucun facteur de risque vasculaire mais avait reçu une chimiothérapie néoadjuvante. Dans la littérature, le temps de latence varie de 1 mois (2) à 18 ans (4). Mais près de 80 % surviennent dans les 3ans qui suivent la fin de l'irradiation (2) comme c'était le cas pour notre patiente. Lee (4) rapporte un temps de latence plus court chez les patients qui ont reçu plusieurs irradiations mais cette hypothèse n'a pas été vérifiée par Gaucher (1).



La fréquence des radionécroses cérébrales diminue approximativement de moitié chaque année (5). Après 5 à 6 ans le risque de radionécrose est extrêmement faible et l'apparition d'une lésion expansive dans le champ irradié est plutôt en faveur d'une tumeur (récidive ou surtout tumeur radio-induite qui se développe très tardivement après la radiothérapie) que d'une radionécrose.

La pathogénie reste encore aujourd'hui un débat. Plusieurs hypothèses ont été proposées, elles sont probablement toutes impliquées.

Un désordre vasculaire a été avancé par Lyman dès 1933 (7). Les vaisseaux cérébraux seraient une cible privilégiée des radiations ionisantes qui interviendraient à divers niveaux : endothélium (atypies cellulaires et prolifération anormale), lame basale, média.

Une atteinte primitive des cellules gliales a été proposée par Zeman et Samorajski en 1971 (5). Les radiations détruiraient une partie du potentiel glial (surtout l'oligodendrogliose) et les cellules persistantes (microglie et astrocytes) se multiplieraient, mais avec un turn-over lent de sorte que l'apparition de la gliose sera retardée.

Enfin un processus immunologique a été envisagé (5). L'altération des cellules gliales entraînerait la formation d'antigènes puis d'anticorps. Ceux-ci s'accumuleraient in situ sous forme de complexes immuns dans la paroi des vaisseaux. La fragmentation de la lame basale des capillaires favoriserait l'exsudation plasmatique et le passage des macrophages.

Le foyer nécrotique se développe initialement dans le parenchyme qui a reçu la dose maximale. Cette règle n'exclut pas la possibilité du développement ultérieur de radionécrose dans des zones moins irradiées. Rarement la nécrose se développe à distance de la tumeur primitive ou est multifocale d'emblée (6).

Les manifestations cliniques sont très variables. Il peut s'agir de symptômes évocateurs d'un processus expansif non spécifique (6) à type de céphalées, de troubles de la mémoire, de démence (3), de vertiges, de confusion mentale, de troubles du langage (2) ou de convulsions généralisées (2,7) comme celles présentées par notre patiente. Le tableau clinique peut être par ailleurs évocateur d'une atteinte temporale (notion de « déjà-vu », hallucinations, absence), frontale (syndrome frontal), optique (troubles visuels) ou de la protubérance (syndrome cérébelleux, paralysie faciale) (2).

Les patients peuvent être asymptomatiques et le diagnostic est fait au cours du suivi post-thérapeutique grâce à l'imagerie (1). Neuf des 28 patients porteurs de radionécrose cérébrale rapportés par Gaucher étaient asymptomatiques (1).

Sur le plan histologique, on distingue l'atteinte des microvaisseaux caractérisée par une micro-angéite (infiltrats périvasculaires, épaissement pariétal, thromboses intraluminales) et l'atteinte de la substance blanche, siège préférentiel des foyers de nécrose de coagulation (5,6,7).

La relative résistance des neurones à l'irradiation est classique comme en témoigne la faible atteinte du cortex par rapport à celle de la substance blanche. Toutefois certaines études font état de neurones incrustées (7) ou ischémiques (7).

Le diagnostic de radionécrose cérébrale doit être suspecté sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et évolutifs (1,9).

Au scanner, la radionécrose cérébrale se présente le plus souvent sous forme de lésions hypodenses digitiformes ou arrondies siégeant préférentiellement au niveau des régions temporales (1,2). Ces lésions réalisent à un stade plus avancé un aspect pseudo-kystique. L'atteinte vasculaire par rupture de la barrière hématoencéphalique se caractérise par une prise de contraste périnécrotique qui peut être serpentineuse ou punctiforme (1). Quelques cas d'hémorragies et de calcifications associées à la radionécrose ont également été décrits (1). Bien que la dose d'irradiation soit pratiquement égale pour les deux côtés, les lésions cérébrales sont souvent asymétriques (4). La moitié des patients avec radionécrose du lobe temporal se présentent avec des lésions unilatérales tandis que seulement 10 % auront des lésions bilatérales (3). Dans la série de Lee (4), elles étaient bilatérales dans 50,5 % des cas.

Dans notre observation, l'imagerie a en effet mis en évidence des lésions hypodenses, longitudinales, siégeant au niveau des deux lobes temporaux.

L'étude menée par Gaucher (1) retrouve une supériorité de l'IRM par rapport au scanner, pour la détection et la caractérisation des lésions de radionécrose. En effet ses 28 patients présentaient tous une anomalie à l'IRM alors que quatre scanners étaient normaux. Dans la série de Lee (10), 7 des 13 patients avec des signes cliniques de nécrose du lobe temporal et des lésions à l'IRM avaient un scanner cérébral normal. A l'IRM, la lésion est en hyposignal sur les séquences pondérées T1 et en hypersignal sur les séquences pondérées T2 (2).

Cependant, l'imagerie morphologique par scanographie ou par IRM n'est pas toujours performante dans le diagnostic différentiel entre radionécrose cérébrale d'une part et récurrence tumorale avec métastases cérébrales d'autre part.

La tomographie par émission de positons avec le 18 Fluorodéoxyglucose (PET : Positron Emission Tomography) et le SPECT (Single Photon Emission CT) seraient plus sensibles que l'IRM (2,3). Ils montrent l'absence de fixation de [F-18FDG] ou d'accumulation de Thallium-201 dans les zones de radionécrose (1,3). Cependant, quelques cas de fixation anormale ont été publiés (1).

Les techniques récentes d'IRM comme le « MR spectroscopy » pourrait aussi contribuer à cette différenciation (2,3). Cet examen nous a d'ailleurs permis d'éliminer une radionécrose cérébrale et de retenir le diagnostic de



métastases cérébelleuses chez l'un de nos patients irradié pour un UCNT et se présentant 2 ans après la fin de la radiothérapie avec un syndrome cérébelleux.

Une étude récente a montré l'apport de l'IRM dynamique avec injection de produit de contraste paramagnétique et acquisition dynamique des séquences pour la différenciation « radionécrose-tumeur ». Les résultats ont montré une prise de contraste rapide dans la tumeur et une absence de perfusion précoce dans la radionécrose (1). Cependant et bien que la chirurgie soit une procédure invasive, elle doit être réalisée chaque fois que le diagnostic ne semble pas clair. Delattre (5) a rapporté le cas d'une patiente âgée de 16 ans, irradiée à la dose de 75Gy pour un ostéosarcome de la voûte crânienne. Elle a présenté 13 ans après la fin de l'irradiation une lésion expansive intracérébrale dans le volume irradié. Aucun élément clinique ou radiologique ne permettant de différencier formellement une récurrence de la tumeur initiale avec envahissement cérébral, une tumeur cérébrale radio-induite (sarcome ou gliome) ou une radionécrose cérébrale, une biopsie a été réalisée et le diagnostic de radionécrose a été porté à l'examen histologique.

Pour Hsu (2), le diagnostic a été porté à l'examen histologique chez 2 patients sur les sept que comptait sa série. Actuellement, il n'existe aucun traitement spécifique. La corticothérapie a été utilisée pour la première fois par Eyster (1). Elle est actuellement recommandée par la majorité des auteurs qui ont suggéré une double action, influence directe sur le processus pathologique et pouvoir anti-oedémateux (1,2,5). L'oedème vasogénique qui accompagne toujours la radionécrose répond en effet favorablement à la corticothérapie.

Les corticoïdes peuvent être utilisés isolément et donner une régression quasi-complète (1,5,6). Pour Hsu (2), une amélioration clinique a été observée chez trois parmi les quatre patients traités par corticothérapie (Dexaméthasone, pendant 4 à 6 semaines).

Cette corticothérapie peut entraîner une atrophie cérébrale résiduelle comme c'était le cas de la patiente de Chong (9) ou une encéphalomalacie macrocystique chez les patients présentant une nécrose extensive (9).

La possibilité d'une corticodépendance prolongée et ses risques (métaboliques et osseux) doit cependant être soulignée (6) et Delattre (5), de préconiser l'utilisation isolée des corticoïdes seulement en cas de contre-indication chirurgicale.

Le plus souvent cependant, les corticoïdes sont insuffisants et le pronostic des radionécroses cérébrales est essentiellement fonction de leur opérabilité. Dans une revue de la littérature, Edwards et Wilson (6) ont clairement montré que lorsque la nécrose était chirurgicalement accessible, le pronostic vital était souvent bon, alors que le pronostic était presque toujours fatal en l'absence de résection chirurgicale.

La chirurgie semble être en effet la meilleure option thé-

rapeutique puisqu'elle permettrait l'exérèse complète de la nécrose (3). Les procédures (craniotomie ou lobectomie cérébrale) sont cependant invasives avec des complications non négligeables d'autant que les lésions de radionécrose peuvent être bilatérales et d'évolution asynchrone. La cicatrisation cutanée peut être difficile en zone préalablement irradiée (6). En cas de dégénérescence kystique du foyer nécrotique, une aspiration ou la mise en place d'un réservoir d'Ommaya avec aspiration itérative peut s'avérer efficace (6).

Un traitement anticonvulsivant doit être instauré en cas de crises de comitialité.

D'autres traitements comme les anticoagulants (2), les anti-agrégants plaquettaires (aspirine et ticlopidine) ont été utilisés mais le risque hémorragique demeure. Certains ont eu recours à l'oxygénothérapie hyperbare (2).

Notre patiente a été mise initialement sous corticoïdes (Bétaméthasone 4 mg/j pendant 15 jours) et traitement anticomitial avec disparition des crises convulsives. Celles-ci reprenaient néanmoins dès l'arrêt de ce dernier traitement, d'où la décision de le reconduire à chaque visite-contrôle.

Le pronostic dépend de l'étendue de la radionécrose cérébrale et de la sévérité du tableau neurologique. Lee (10) a retrouvé un taux de survie à 5 ans de 59 %. Pour Hsu (2), la survie à 3 ans était de 68,57 %.

De nouvelles techniques en cours de développement devraient modifier de façon importante la manière d'envisager les plans de traitement en radiothérapie. Leur objectif est de limiter le risque de lésions des tissus sains grâce à une détermination plus précise des volumes cibles et de la dose à délivrer. Il s'agit de la radiothérapie conformationnelle qui adapte la forme géométrique des champs d'irradiation à la morphologie de la tumeur, de logiciels informatiques de recalage et de fusion qui améliorent le traitement d'images et des agents radiosensibilisants comme le Gadolinium-Texaphyrine qui augmente l'effet cytotoxique des radiations délivrées sur le volume tumoral (1).

CONCLUSION

La radionécrose cérébrale est une complication rare. Actuellement, l'IRM est l'examen de choix. Son choix est double, rôle diagnostique et rôle de surveillance afin de juger de l'évolutivité des lésions. Il faut savoir évoquer une radionécrose cérébrale dans un contexte de tumeur ORL irradiée chez un patient présentant des signes neurologiques évocateurs d'un processus intracrânien expansif. Le développement de nouvelles techniques de radiothérapie doit permettre de réduire les complications de l'irradiation et de diminuer ainsi l'incidence des radionécroses cérébrales. Plusieurs études montrent que la corticothérapie est le traitement prometteur de première ligne.



REFERENCES

- 1- Gaucher S, Viala J, Lusinchi A, Vanel D, Sigal R. Aspect TDM et IRM des radionécroses cérébrales chez 28 patients irradiés pour une tumeur ORL : corrélation de l'imagerie avec la radiothérapie. *J Radiol* 2002 ;83 :1749-57.
- 2- Hsu YC, Wang LF, Lee KW, Ho KY, Huang CJ, Kuo WR. Cerebral radionecrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci* 2005;21:452-9.
- 3- Hoshi M, Hayashi T, Kagami H, Murase I, Nakatsukasa M. Late bilateral temporal lobe necrosis after conventional radiotherapy-case report. *Neurol med Chir* 2003;43:213-16.
- 4- Lee AW, Ng SH, HO JH et al. Clinical Diagnosis of late temporal lobe necrosis following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1988;61:1535-42.
- 5- Delattre JY, Al Sabagh M, Bataini JP, Poisson M. Nécrose cérébrale découverte 13 ans après irradiation d'un ostéosarcome de la voûte du crane. *Rev Neurol (Paris)* 1990 ;146(5) :364-7.
- 6- Delattre JY, Ameri A, Albuquerque L, Poisson M. Complications cérébrales tardives de la radiothérapie. *Ann Med Interne* 1994 ;145(2) :125-32.
- 7- Ciaudo-Lacroix C, Lapresle J. Forme pseudo-tumorale de radionécrose retardée de l'encéphale. *Ann Med Interne* 1985 ;136(2) :137-41.
- 8- Burger PC, Mahaley MS, Dudka L, Vogel FS. The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas: a postmortem study of 25 cases. *Cancer* 1979;44:1256-72.
- 9- Chong VEH., Fan Y-F. Radiation-induced temporal lobe necrosis. *AJNR* 1997;18:784-85.
- 10- Lee Awn, Law SCK, Ng SH et al. Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: late complications following megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 1992;65:918-28.