



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

ANNEE : 2017

THESE N° :88

TEP AU 18-FDG ET TOXICITE NEUROLOGIQUE DES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. LOUBNA AGOUZAL
Né le 24 Juin 1989 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : TEP-TDM au 18-FDG /Toxicité neurologique/
anticancéreux/ méthotrexate.

JURY

Pr. **A.BELMEKKI**
Professeur d'Hématologie Biologique
Pr. **A. BIYI**
Professeur de Médecine Nucléaire
Pr. **A. FAOUZI**
Professeur de pharmacologie
Pr. **R. NEJJARI**
Professeur de pharmacognosie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

}
JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – ***Doyen de la FMP Abulcassis***
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- ***Dir. Hop. Av. Marr.***
Anesthésie-Réanimation ***Inspecteur du SSM***
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie ***Directeur Hop. Chekikh Zaied***
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie

Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRA OUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie

Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



DEDICACES



A ma très chère mère

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Vous avez su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Votre patience sans fin, votre compréhension sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter.

Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde la santé, et le bonheur, quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal

A ma chère tante Rakia

Vous êtes ma deuxième maman

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous.

*Vous m'avez comblé avec votre tendresse et affection tout au long de mon
Parcours.*

Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, vous avez toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Puisse le tout puissant vous donner la santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

A mon très cher frère

Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

Mon ange gardien et mon fidèle compagnon dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.

Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.

Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes très chères tantes Samira et Khadija

Vous avez toujours été présentes pour les bons conseils.

*Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de
ma vie professionnelle et personnelle.*

Veillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour

Tous vos efforts.

A Mon cher grand-père maternel lhaj IBRAHIM

Que ce modeste travail soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.

Que Dieu vous préserve la santé et une longue vie.

A ma grand mère maternelle lalla keltoum

A la plus belle créature que Dieu a créée sur terre ,,,

À cet source de tendresse, de patience et de générosité,,,

A la mémoire de la grande dame qui a tant sacrifié pour nous.

A La mémoire de mes grands parents paternels

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis

A mes proches de la famille

Mes oncles, tantes, cousines et cousins.

Je vous souhaite du bonheur et de la santé.

A MONSIEUR LE DOYEN

Monsieur le Professeur Mohamed ADNAOUI

MESSIEURS LES VIS-DOYENS

Monsieur le Professeur Jamal TAOUFIK

Monsieur le Professeur Mohammed AHALLAT

Monsieur le Professeur Taoufiq DAKKA

Monsieur le Secrétaire Général

Monsieur Mohamed KARRA

*Il vous revient le mérite de nous avoir prodigué un enseignement
profitable et une formation complète.*

Veillez accepter mes remerciements les plus sincères.

A mes chères ami(e)s

Mohammed el Jerrary, Abdeladim Aboulfadl, Imane Agouzzal, Hajar Boulouiz, Fatimazahra Gabbouj ,Rania Alami, Mohammed Faycal Bouzoubaa , Badr Khettabi, Ayoub Dali, Aitbarka Mohammed, Mounir Amareas , Sami Agdach, Raymond, Marzouk Moustafa , Wafae, Taoufik Alibrahimi ,
Mounia et Najib , Malika , Hamid Daoudi,

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*A TOUS LES ENSEIGNANTS QUI ONT
PARTICIPE A MA
FORMATION DEPUIS LE DEBUT DE MON
PARCOURS*

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à
l'élaboration de ce travail.*



Remerciements



A mon Maître et Président de thèse
Monsieur le médecin Colonel A. BELMEKKI
Professeur de l'enseignement supérieur en
hématologie biologique
Hôpital militaire Mohammed V

Je suis très honorée de vous avoir comme président du jury de ma thèse.

*Votre compétence, votre sens profond de l'humanité ainsi que votre
modestie valent l'admiration et le respect de tous.*

Veillez trouver ici l'expression de mon estime et de ma considération.

Puisse Dieu tout puissant vous accorder santé, prospérité et bonheur.

A mon maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Médecin Colonel A. BIYI
Professeur de l'enseignement supérieur en médecine
nucléaire
Hôpital militaire Mohammed V

*Je vous reconnais la gentillesse et la spontanéité avec que vous m'avez
accordées en acceptant d'encadrer ce travail.*

*Vous vous y êtes grandement impliqués par vos directives, vos
remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements dans les
moments clés de son élaboration.*

*Nous tenons à vous remercier aussi pour cette liberté que vous avez
permise, votre manière de penser et de procéder, votre manière
d'être, bref toute votre personnalité.*

*Veillez monsieur le professeur agréer ma sincère reconnaissance et ma
profonde gratitude tout en espérant être à la hauteur de vos attentes.*

A mon Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur FAOUZI Moulay El Abbes

Professeur de l'enseignement supérieur en

Pharmacologie

Je tiens à vous remercier pour l'immense honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger mon travail. Je tiens à vous rendre hommage pour la qualité de votre enseignement, votre culture scientifique, vos qualités humaines et votre simplicité exemplaire ne peuvent que vous valoir mon estime et mon respect.

Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde reconnaissance, mon admiration et ma grande considération. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder santé, prospérité et bonheur

A mon Maître et juge de thèse

*Monsieur le Professeur Nejjari Rachid
Professeur de l'enseignement supérieur en
pharmacognosie*

*Je suis très honorée par le fait que vous ayez accepté de juger ce travail.
Je tiens à vous rendre hommage pour la qualité de votre enseignement,
votre sérieux, votre rigueur ainsi que votre dévouement professionnel
sans limites, et qui sont pour l'ensemble des étudiants du corps médical un
exemple à suivre.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et mes vifs
remerciements. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder santé,
prospérité et bonheur.*

Abréviation

TEP :	Tomographie par emission de positons
SUV :	standardized uptake value
18-FDG :	18-fluorodesoxyglucose
BHE :	barrière hémato-encéphalique
TDM :	tomodensitométrie
SNC :	système nerveux central
SNP :	système nerveux périphérique
IV:	intraveineuse
IT:	intrathécale
Kev :	kilo-electron-volt
IRM :	Imagerie par resonance magnétique
HMPAO:	Hexamethyl-Propylène-Amine Oxime
MAT:	micro angiopathie thrombotique
LCR:	liquide céphalorachidien
NMDA:	N-méthyl-D-aspartate
SPECT:	Single Photon Emission Computed Tomography
MDR:	multidrug resistance proteins
RTH:	radiothérapie
GLUT1:	Glucose transporter 1

Liste des figures

Figure 1: Schéma du processus d'acquisition d'une TEP.....	4
Figure 2: Devenir du 18F-FDG à l'intérieur de la cellule	5
Figure 3: Tomographie par émission de positons (TEP).....	7
Figure 4: Localisation de métastases ganglionnaires par TEP-18F-FDG en coupes frontales.....	9
Figure 5: Séquences d'imagerie par résonance magnétique et séquence d'angiographie par résonance magnétique chez une patiente de 64 ans, traitée par 5-fluoro-uracile pour un cancer épidermoïde du col utérin. Les séquences présentées montrent un accident vasculai cérébral ischémique pariéto-occipital bilatéral prédominant à droite, par mécanisme de vasoconstriction cérébral, en rapport avec l'administration de la chimiothérapie par 5-fluoro-uracile. 2A et 2B : (séquences fluid-attenuated inversion recovery [FLAIR]) montrent un hypersignal pariéto-occipital bilatéral prédominant à droite. 2C et 2D : (séquences en diffusion) montrent un hypersignal pariéto-occipital bilatéral prédominant à droite.....	23
Figure 6: Imagerie par tomодensitométrie cérébrale chez un patient avec un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) lié au traitement par cyclophosphamide, méthylprednisolone et vincristine pour un lymphome non-hodgkinien de type B diffus à grande cellules. 3A et 3B montrent des hypodensités pariéto-occipitales.	25
Figure 7: TEP au 18-FDG initiale (MIP à gauche et coupe sagittale à droite) montrant des foyers d'hypermétabolisme au niveau du processus tumoral du cavum s'étendant jusqu'à l'oropharynx associé à des hypermétabolismes cervicaux bilatéraux évoquant des atteintes ganglionnaires	31
Figure 8: TEP au 18-FDG initiale (TEP seule à gauche et image de fusion TEP/ TDM centrée sur le cerveau en coupe axiale à droite) montrant une captation normale de l'analogue du glucose sur le cortex cérébral et les noyaux gris centraux.	32
Figure 9: TEP au 18-FDG d'évaluation du traitement à l'issue de deux cures (MIP à gauche et coupe sagittale à droite) montrant la persistance avec une nette diminution des foyers d'hypermétabolisme précédemment décrits au niveau du processus tumoral du cavum et des atteintes ganglionnaires cervicales.....	33
Figure 10: TEP au 18-FDG d'évaluation du traitement (TEP seule à gauche et image de fusion TEP/ TDM centrée sur le cerveau en coupe axiale à droite). La captation corticale de l'analogue du glucose commence à diminuer.	34
Figure 11: TEP au 18-FDG d'évaluation du traitement à l'issue de cinq cures et radiothérapie externe (MIP à gauche et coupe sagittale à droite) montrant la disparition du foyer d'hypermétabolisme précédemment décrits au niveau du processus tumoral du cavum, mais l'apparition de nouvelles atteintes ganglionnaires sus et sous diaphragmatiques.....	35
Figure 12: Troisième TEP au 18-FDG d'évaluation du traitement (TEP seule à gauche et image de fusion TEP/ TDM centrée sur le cerveau en coupe axiale à droite). La captation corticale de l'analogue du glucose continue à diminuer.....	36

Liste des tableaux

Tableau 1: La liste des molécules habituellement responsables de toxicité neurologique périphérique.....	21
Tableau 2: Liste des agents thérapeutiques rapportés associés avec un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible fréquemment utilisés en héματο-oncologie.....	24
Tableau 3: Liste des agents thérapeutiques rapportés associés avec une myélopathie fréquemment utilisés en héματο-oncologie.....	28

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
I. PARTIE THEORIQUE.....	3
A- Tomographie par émission de positons (TEP) :	3
1- Définition et principe.....	3
2- Le Principal traceur utilisé Le 18F FDG :	4
3- Déroulement d'un examen TEP :.....	6
3- Applications en cancérologie :	8
4- Les Limites :.....	10
B- Toxicité des anticancéreux :.....	10
1. Les toxicités aiguës.....	10
1.1. La toxicité hématologique.....	10
1.2. L'immunosuppression :	11
1.3. Toxicités digestives :.....	11
1.4. Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères :.....	12
1.4.1. La Mucite :	12
1.4.2. L'alopécie :	12
1.5. Hypersensibilité :.....	13
1.6. Complications neurologiques :.....	13
1.7. Complications cardiovasculaires :	14
1.8. Toxicité rénale et vésicale :	14
1.9. Complications pulmonaires :.....	15
1.10. Toxicité hépatique aiguë :	15
2. Les toxicités chroniques :.....	16
2.1. Les fibroses post-chimiothérapie :	16
2.2. Toxicité hématologique :.....	16

2.3. Toxicité cardiaque :	16
2.4. Neurotoxicité (elle sera traitée avec plus de détail plus loin):	17
2.5. Fertilité et reprotoxicité :	17
C- Toxicité neurologique des anticancéreux :	18
1. Complications neurologiques périphériques :	18
1.1. Les Alkylants :	19
1.2. Les Inhibiteurs du protéasome :	19
1.3. Les Alcaloides végétaux :	19
1.4. Les Anti-métabolites :	20
2. Complications neurologiques centrales :	21
2.1 Accidents vasculaires cérébraux :	21
2.2 Syndrome de MAT :	22
2.3 Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible :	24
2.4 Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible RCVS :	26
2.5 Encéphalopathies aiguës spécifiques :	26
2.6 Myélopathie :	27
2.7 Méningite :	28
2.8 Dysfonction cognitive à la suite d'une chimiothérapie :	29
<i>The CHEMOBRAIN</i>	29
II. PARTIE PRATIQUE	30
1. Observation clinique:	30
2. Discussion :	37
Conclusion	44
RESUME	45
Références	48

INTRODUCTION

La tomographie par émission de positons (TEP) est un des exemples les plus réussis d'application de la physique des particules du XXème siècle dans le quotidien et plus particulièrement la pratique clinique. Cette modalité d'imagerie repose en effet sur la détection de l'annihilation entre un positon et un électron dans le patient, soit d'une réaction entre antimatière et matière. L'annihilation produit deux photons de haute énergie, qui peuvent être détectés à l'extérieur du patient. L'émetteur de positons est en général porté par une molécule, le traceur, qu'on injecte au sujet et qui caractérise une fonction physiologique. grâce à ce couplage traceur-émetteur de positons, on peut suivre le devenir de cette molécule dans le corps du patient et déduire des informations sur une multitude de fonctions physiologiques.

Dans notre travail, le traceur que nous avons étudié est le fluoro-desoxyglucose marqué au fluor 18, « le 18F-FDG » utilisé surtout en oncologie, mais aussi en cardiologie et en neurologie. Le 18F-FDG est un analogue du glucose, qui suit partiellement le parcours du glucose dans les cellules, mais qui reste piégé dans les cellules. L'intérêt de la TEP au 18F-FDG par rapport aux modalités d'imagerie anatomique est de fournir des informations biologiques potentiellement quantitatives sur le métabolisme des cellules et, dans notre application, sur le métabolisme des cellules tumorales. Ainsi, par rapport à des modalités d'imagerie anatomique, la TEP au 18F-FDG peut donner des informations plus précoces sur l'évolution de la tumeur puisque des processus biologiques caractéristiques de l'évolution tumorale précèdent les altérations anatomiques consécutives à cette évolution.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont évalué le rôle potentiel de la TEP au 18F-FDG, dans l'évaluation précoce de l'efficacité de la chimiothérapie. La corrélation entre les modifications précoces de la fixation tumorale du 18F-FDG (après une, deux ou trois cures de chimiothérapie) et la réponse histologique finale sur pièce opératoire a notamment été étudiée. Toutes les études ont montré que la TEP au 18F-FDG est une technique d'imagerie performante pour évaluer très précocement la chimiosensibilité tumorale et ainsi prédire la réponse histologique finale.

La neurotoxicité des chimiothérapies est fréquente et représente le principal facteur limitant du traitement après la toxicité hématologique. Sa détection précoce est capitale et peut modifier la prise en charge thérapeutique ultérieure afin de limiter ou de faire régresser les désordres induits. Le développement de nouvelles thérapies en oncologie – souvent associées aux thérapies conventionnelles– s’accompagne de nouvelles neurotoxicités iatrogènes et justifie la présente mise au point.

L’atteinte neurologique peut concerner le système nerveux central (SNC), le système nerveux périphérique (SNP) ou les deux simultanément. La barrière hémato-encéphalique (BHE) constitue un moyen de protection essentiel pour le système nerveux.

Néanmoins, la BHE n’est pas infaillible particulièrement pour les agents utilisés, par exemple dans le traitement des tumeurs cérébrales qui la traversent, a fortiori s’ils sont délivrés à haute dose, par voie intraveineuse (IV) ou intrathécale (IT).

Nous nous intéresserons dans cette mise au point aux toxicités neurologiques des produits les plus utilisés en cancérologie, mais également à celles de molécules plus récemment introduites dans les pratiques courantes. Nous souligneront l’intérêt de la TEP dans la mise en évidence de cette neurotoxicité.

I. PARTIE THEORIQUE

A- Tomographie par émission de positons (TEP) :

Dénommée PET ou PET scan pour « Positron Emission Tomography » en anglais, est une méthode d'imagerie médicale qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positons (positrons en anglais) issus d'un produit radioactif injecté au préalable.

1- Définition et principe

Une tomographie par émission de positons (TEP) est un examen d'imagerie médicale par scintigraphie réalisé dans un service de médecine nucléaire.

La scintigraphie en TEP est obtenue par injection d'un traceur faiblement radioactif par voie intraveineuse. Le marqueur est le plus souvent le fluor 18 (^{18}F) incorporé dans une molécule de glucose formant le ^{18}F -fluorodésoxyglucose (en abrégé ^{18}F -FDG). Ce traceur est semblable au glucose : il se fixe au niveau des tissus qui consomment de grandes quantités de ce sucre, comme les tissus cancéreux, le muscle cardiaque ou encore le cerveau. Le fluor 18, dont la demi-vie est inférieure à deux heures, émet des rayonnements que l'on peut suivre dans l'organisme du patient grâce à une caméra spéciale, une caméra TEP. Le fluor 18 ainsi que les autres isotopes pouvant être utilisés (oxygène 15 (^{15}O), azote 13 (^{13}N), carbone 11 (^{11}C)) ont une courte demi-vie, jusqu'à 110 minutes pour le fluor. Ces isotopes de courte durée nécessitent pour leur production un cyclotron.

Une caméra TEP est un appareil qui a l'aspect d'un scanner mais son principe de fonctionnement est différent. En effet, l'atome radioactif (par exemple, le fluor 18) se désintègre en émettant un positon. Celui-ci va s'annihiler avec un électron du milieu, après un très court parcours de l'ordre du millimètre (0,6 mm dans l'eau pour le positon du ^{18}F). Cette annihilation produit deux photons gamma de 511 keV qui partent sur une même direction mais dans un sens opposé, ce qui rend possible le traitement tomographique des données. En effet, les capteurs situés tout autour du patient détectent les photons d'annihilation en coïncidence (c'est-à-dire ceux qui arrivent en même temps), ce qui permet d'identifier la ligne sur laquelle se situe l'émission des photons. Un système informatique reconstitue ensuite à l'aide d'un algorithme de reconstruction les images de la répartition du traceur au niveau d'une partie ou de la totalité du corps sous la forme d'une image 2D ou d'un objet 3D.

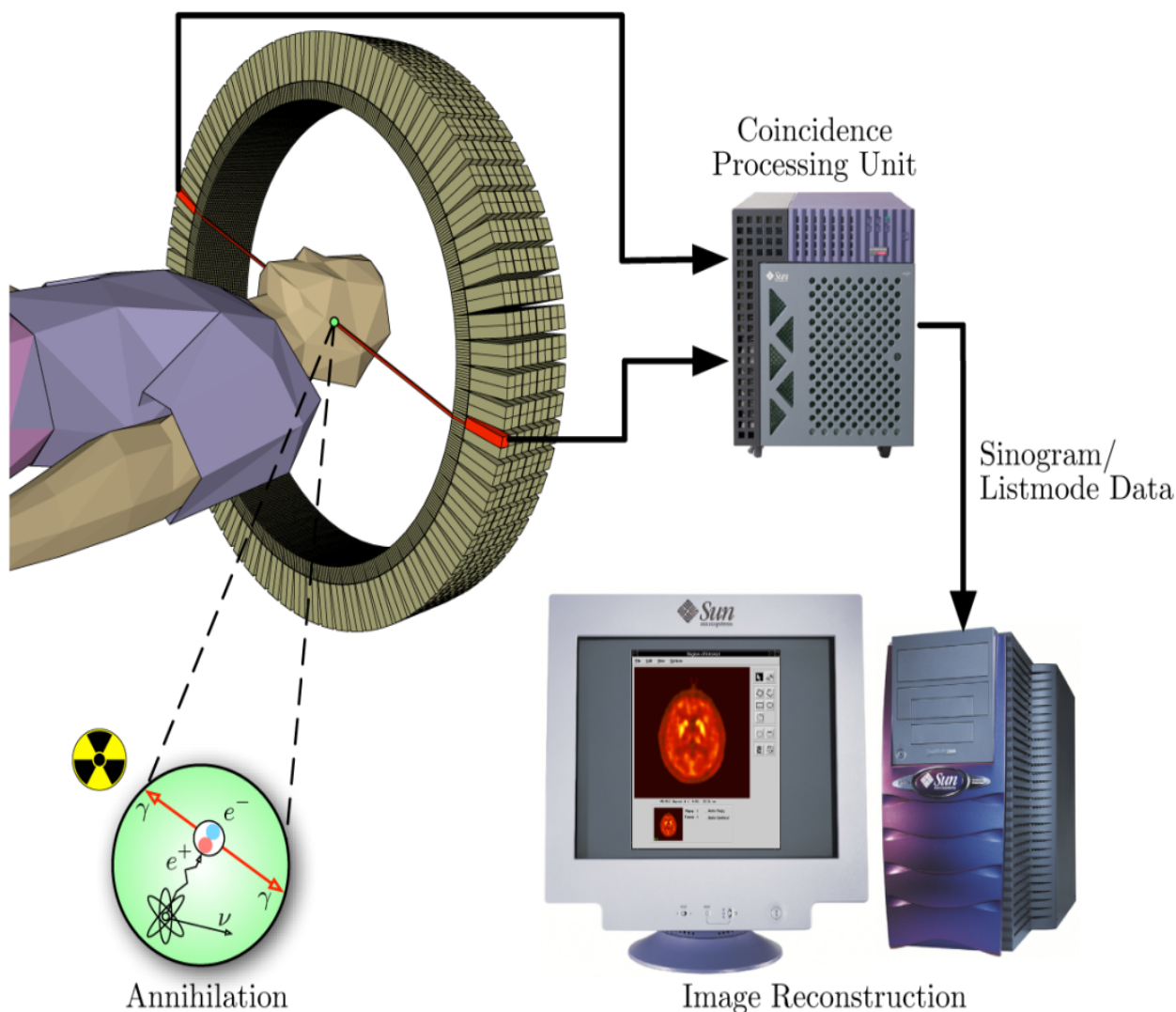


Figure 1: Schéma du processus d'acquisition d'une TEP

2- Le Principal traceur utilisé Le 18F FDG :

Le 18F-FDG (fluorodesoxyglucose marqué au fluor18) est un sucre semblable au glucose, rendu radioactif. C'est la radioactivité de cet atome de fluor particulier « accroché » au glucose qui permet sa détection par la caméra TEP. Pour vivre, fonctionner et se reproduire, les cellules ont besoin d'énergie sous forme de glucose, sucre assimilable par l'organisme. Cette source énergétique est essentielle aux nombreuses cellules de l'organisme et elle se trouve naturellement dans le sang. Plus l'activité des cellules est importante, plus leur consommation de glucose augmente.

Les cellules cancéreuses se multiplient sans cesse. Ces nombreuses multiplications nécessitent beaucoup d'énergie ; elles ont donc une consommation anormalement élevée de

glucose par rapport aux cellules normales. C'est grâce à cette consommation excessive de glucose que l'on peut repérer le tissu cancéreux avec la caméra TEP.

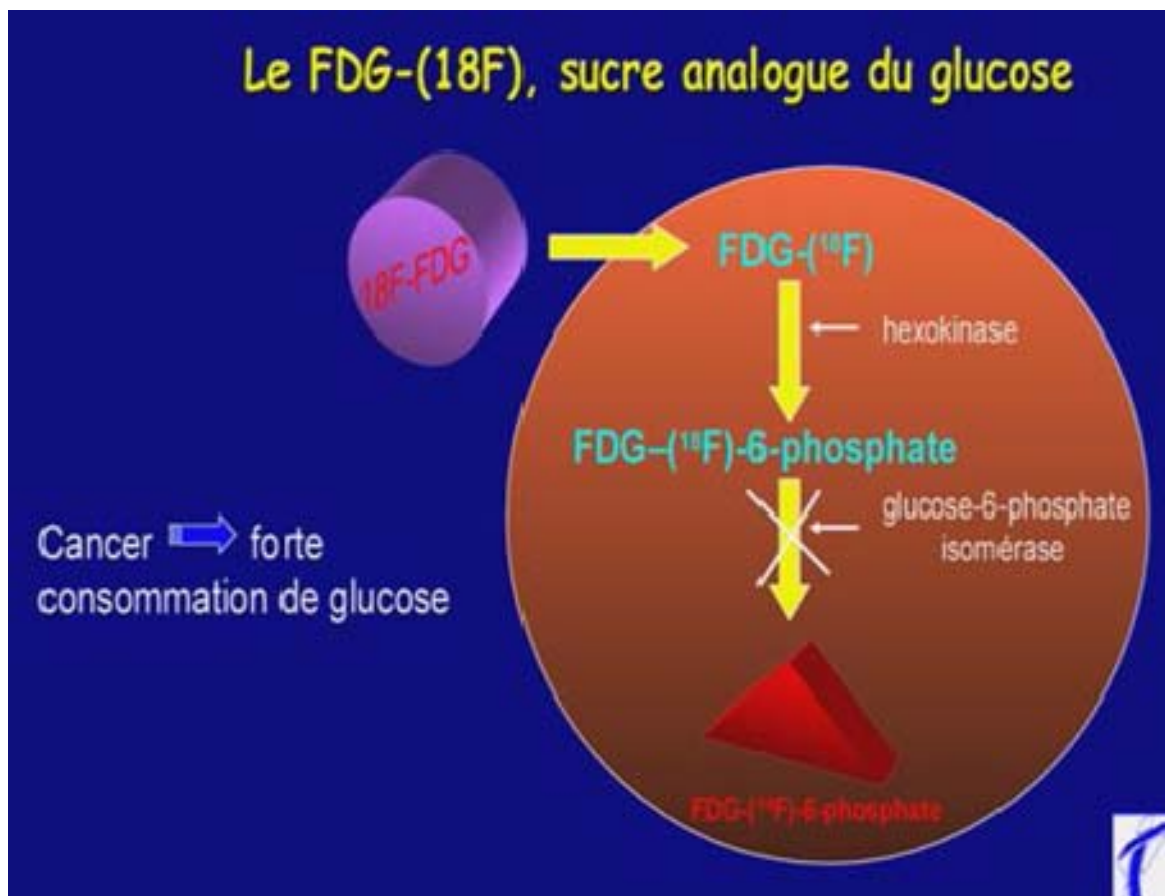


Figure 2: Devenir du ^{18}F -FDG à l'intérieur de la cellule

Le ^{18}F -FDG se comporte comme le glucose, mais contrairement à celui-ci, il n'est pas une source d'énergie utilisable par la cellule cancéreuse. La molécule de ^{18}F -FDG pénètre dans la cellule grâce aux récepteurs GLUT, puis elle est phosphorylée ce qui l'empêche de ressortir de la cellule. Ensuite le FDG phosphorylé s'accumule dans le cytoplasme de la cellule car il n'est pas reconnu par les enzymes du cycle de dégradation du glucose normal. En devenant ainsi radioactive, la cellule émet des rayonnements qui peuvent être détectés par la caméra TEP. Le tissu cancéreux est ainsi repéré grâce à l'accumulation du produit radioactif sous la forme d'une image d'hyperfixation (*ou hypermétabolisme*). Toutes les informations recueillies par la caméra TEP reposent sur la radioactivité repérée dans les tissus après l'injection du ^{18}F -FDG au patient. Le système informatique relié à la caméra TEP produit des images en coupe et en trois dimensions des endroits du corps où le ^{18}F -FDG s'est accumulé.

Ses autres indications en dehors de la cancérologie sont les TEP cérébrales (étude du métabolisme cérébral régional), myocardiques (étude de la viabilité du myocarde), la recherche de foyers infectieux, de processus inflammatoire (la liste n'est pas exhaustive)

3- Déroulement d'un examen TEP :

Pour que l'examen se déroule dans des conditions optimales, il convient de respecter certaines indications. Une éventuelle grossesse est à préciser, tout retard de règles sera donc signalé (c'est une contre indication à l'examen). Selon le traceur utilisé la préparation, le délai d'attente et la durée de l'examen peuvent varier substantiellement.

➤ Quelles consignes doit-on respecter avant de réaliser une TEP ?

Avec le traceur le plus utilisé en TEP, le FDG, il est nécessaire de rester à jeun 6 à 8 heures avant l'examen. Il faut également éviter tout exercice physique depuis la veille de l'examen (ce qui inclut la conduite automobile le jour-même de l'examen) pour ne pas stimuler la consommation de glucose par les fibres musculaires. Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire d'arrêter ou de modifier son traitement médical. Dans certaines situations, il est demandé que la prise de médicament soit effectuée au plus tard 6 h avant l'examen. De plus, il convient de respecter un certain délai après une chimiothérapie (2 à 3 semaines), une radiothérapie (2 à 3 mois), une chirurgie (2 mois) et après l'injection de facteurs de croissance hématopoïétiques (1 semaine) avant l'examen TEP. En effet, ces traitements peuvent modifier la répartition du traceur au sein du corps. Le diabète qui entraîne une augmentation de la concentration de glucose dans le sang peut modifier les résultats de la TEP (faux négatifs sont possibles), c'est pourquoi le patient doit signaler son diabète au praticien pour qu'il prenne les dispositions adéquates afin de le contrôler au mieux avant l'examen avec un objectif de glycémie à jeun quasi normale.

➤ Comment se déroule l'examen TEP ?

L'examen se déroule en deux temps. À son arrivée, le patient est installé sur un lit et doit se reposer. Un technicien spécialement formé injecte dans une veine du bras ou dans une perfusion posée au préalable, une dose de traceur radioactif (par exemple, le ^{18}F -FDG) diluée dans une solution de sérum physiologique. Le patient reste au repos une heure au moins. Ce temps permet au produit de bien se répartir dans l'organisme et d'être capté par les tissus (comme les tumeurs).

À partir de l'injection, toutes les activités qui peuvent perturber la diffusion du traceur sont à éviter. Il faut rester le plus immobile possible (en évitant de bouger, de parler ou de mâcher un chewing-gum) afin de ne pas stimuler les muscles. De même, il est déconseillé de lire car cela fait travailler le cerveau et donc augmente la consommation de glucose, ce qui risque de modifier les résultats de l'examen. Avant de s'installer sur le lit d'examen de la machine TEP, le patient se rend aux toilettes afin de vider au maximum la vessie qui est la voie d'élimination normale du produit non fixé.



Figure 3: Tomographie par émission de positons (TEP)

Lors de l'examen, le patient est allongé sur un lit qui se déplace à l'intérieur d'un anneau détecteur. Seule une partie du corps se trouve à l'intérieur de l'appareil. De ce fait, les patients claustrophobes ne ressentent en général aucune gêne particulière au cours de l'examen. De plus, la machine est silencieuse, contrairement à l'IRM. L'enregistrement des images dure de 20 à 40 minutes selon les machines ou l'indication de l'examen. Au total, le patient doit prévoir de rester dans le service environ 2 à 3 heures pour l'ensemble de la procédure. Un premier avis peut être donné par l'équipe médicale sur place mais le compte rendu détaillé de l'examen nécessite un délai plus long. Après l'examen, il est recommandé de bien boire afin d'éliminer le plus rapidement possible le traceur et ne pas se retenir avant d'uriner.

3- Applications en cancérologie :

La TEP associée avec l'injection d'un traceur, ici le fluorodésoxyglucose (18F-FDG ou plus simplement FDG), est utilisée en cancérologie. Ce traceur est très proche chimiquement du glucose et va donc aller se fixer sur les tissus possédant un métabolisme élevé, notamment le cœur, le cerveau et les cellules tumorales. Les cellules tumorales malignes présentent un hypermétabolisme glucidique et une surexpression des transporteurs de glucose (GLUT-1). Le traceur (glucose modifié) ne peut pas subir d'hydrolyse (glycolyse) et il s'accumule donc dans les cellules décrites ci-dessus. C'est pour cela que la TEP est particulièrement indiquée dans la prise en charge des tumeurs malignes. Il existe aussi une accumulation du FDG dans les cellules inflammatoires activées (notamment les granulomes).

Cet examen se révèle utile à différentes étapes d'un cancer :

- Lors du diagnostic pour l'identification d'une anomalie détectée lors d'un précédent examen (échographie, radiographie) et pour préciser sa nature (tumeur maligne ou bénigne. Cette indication reste néanmoins très controversée et peu adoptée chez nous. Cependant en cas de cancer primitif connu, la visualisation de nodules pulmonaires suspect à titre d'exemple conduit souvent le clinicien à demander leur caractérisation par une TEP au 18-FDG) ;
- Lors du bilan d'extension pour l'étude de l'étendue locorégionale du cancer et la recherche d'éventuelles métastases;
- Lors du traitement, il permet de juger de l'efficacité d'une thérapie ;
- Lors de la surveillance pour la détection d'une éventuelle récurrence.

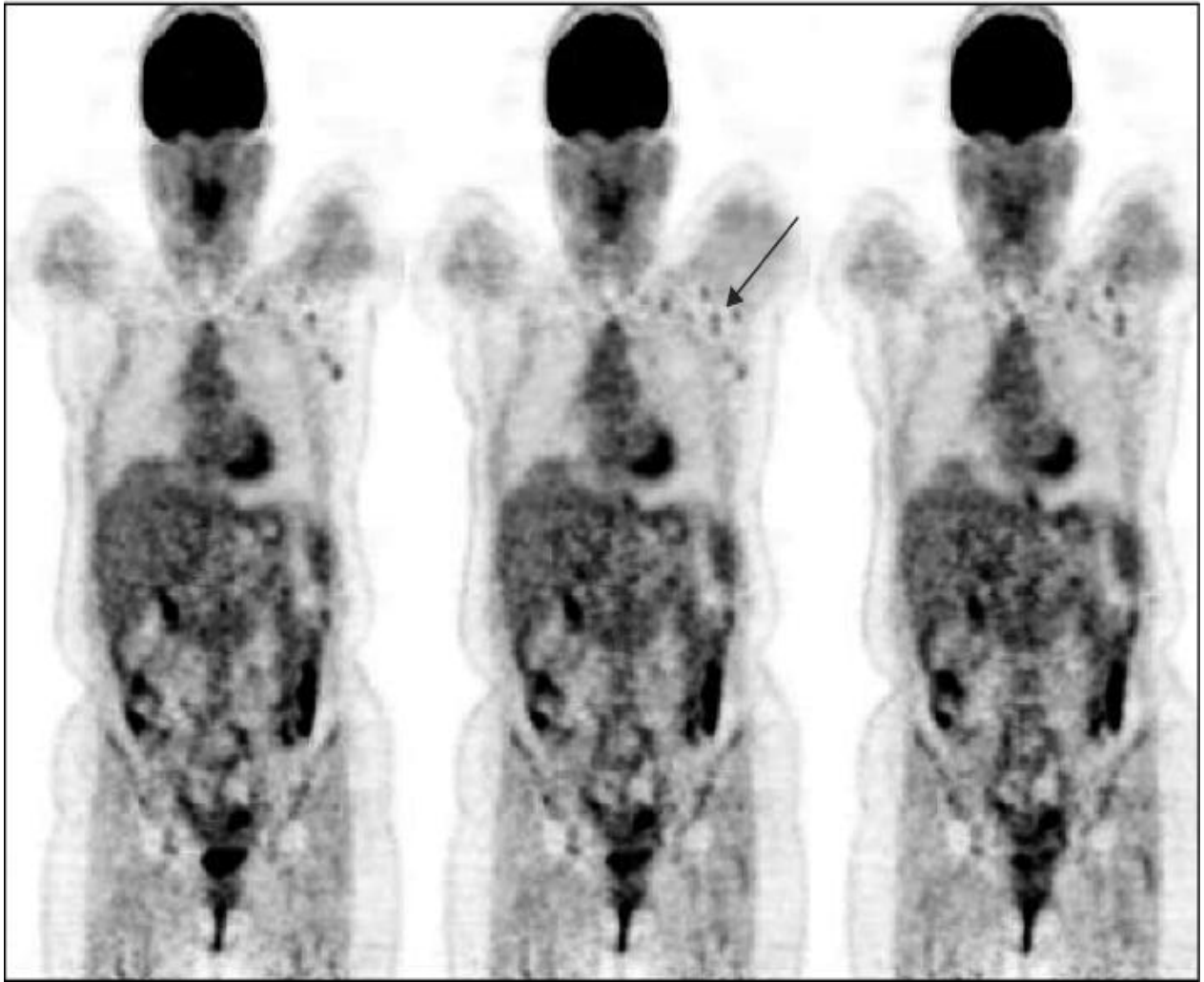


Figure 4: Localisation de métastases ganglionnaires par TEP-18F-FDG en coupes frontales

Les appareils les plus performants permettent actuellement de détecter des structures tumorales de très petites tailles de l'ordre de 5 mm. La TEP est un outil puissant en oncologie, surpassant en sensibilité et en spécificité (toutes deux supérieures à 90 %) les examens de radiologie conventionnels (IRM, scanner X, échographie) dans de nombreux cancers. On peut citer par exemple, de façon non exhaustive, les lymphomes, les cancers et les nodules pulmonaires, les tumeurs des voies aérodigestives supérieures (larynx, pharynx), les localisations hépatiques des cancers digestifs, les mélanomes, les cancers du sein (en récurrence) ou les cancers gynécologiques qui sont les principales indications de la TEP au 18F-FDG aujourd'hui.

Il est à noter que, du fait de la fixation physiologique du FDG sur le tissu cérébral, la TEP au FDG ne permet en général pas de rechercher les métastases cérébrales. En revanche,

on peut utiliser cette caractéristique pour étudier le métabolisme cérébral régional ce qui est très utile en neurologie pour le diagnostic différentiel et la classification des démences.

4- Les Limites :

La principale contrainte d'utilisation de la TEP est due à la courte demi-vie des isotopes radioactifs qui nécessitent donc la présence d'un cyclotron à proximité du centre d'examen. Néanmoins, le recours à une production d'isotope directement dans le service de médecine nucléaire par l'intermédiaire d'un générateur comme pour le rubidium 82 ($^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$) ou le gallium 68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) permet de s'en affranchir.

Il existe un certain nombre de causes de faux positifs et de faux négatifs qui peuvent conduire à une mauvaise interprétation de l'examen. En cancérologie, les faux positifs (examen positif alors qu'absence d'anomalie) sont essentiellement dus à des causes inflammatoires (granulome, anthracose, chirurgie et radiothérapie récentes, fracture récente...) ou à des infections (pneumopathie, tuberculose, ostéomyélite...). Les faux négatifs (examen négatif alors que présence d'anomalies) sont essentiellement liés à la taille de la lésion (trop petite pour être détectée), à la localisation (proximité d'une région de fixation naturelle : cerveau, cœur, vessie...), à la nature de l'anomalie (certaines tumeurs présentent moins d'avidité au traceur : tumeurs mucineuses, certains adénocarcinomes...), à une glycémie élevée ou à une chimiothérapie trop récente.

B- Toxicité des anticancéreux :

1. Les toxicités aiguës

1.1. La toxicité hématologique

Elle peut toucher toutes les lignées hématopoïétiques se manifestant sous la forme d'une leucopénie (la plus précoce et la plus fréquente), d'une anémie (inconstante) ou d'une thrombopénie (pour des doses souvent plus élevées que celles qui induisent la leucopénie). Cette différence en fonction des lignées provient des différences de durée de vie de ces éléments figurés du sang (4-5 jours pour les leucocytes, 8-12 jours pour les plaquettes et 120 jours pour les hématies). Bien entendu, dans le cas des leucémies aiguës, la mise initiale en aplasie médullaire constitue l'objectif de la thérapeutique.

➤ la sévérité de la leucopénie dépend de son ampleur et de sa durée. Son risque principal est infectieux (50% pour des valeurs $< 0,5 \cdot 10^9/\text{L}$), le malade pouvant

contracter des infections bactériennes opportunistes dont le germe dépendra de l'écologie locale. Une caractéristique importante est l'absence de suppuration due à l'absence des polynucléaires neutrophiles et, donc une symptomatologie principalement représentée par de la fièvre.

➤ pour la thrombopénie, là encore sa gravité dépend de son ampleur. Pour des valeurs $< 30.10^9/L$ des transfusions plaquettaires doivent être envisagées.

➤ l'anémie peut être d'origine centrale ou périphérique par hémolyse. En cas d'intolérance clinique, elle peut nécessiter une transfusion.

1.2. L'immunosuppression :

Elle est bien connue pour des produits comme le méthotrexate ou l'azathioprine puisque des maladies inflammatoires chroniques peuvent être traitées grâce à l'effet immunosuppresseur de ces molécules. D'ailleurs dans ces cas on utilise le schéma d'administration le plus pourvoyeur d'immunosuppression, l'administration continue à dose faible. Elle provient d'une lymphopénie qui est souvent observée en parallèle de la neutropénie. Ses manifestations cliniques sont représentées par des infections bactériennes, mycosiques, virales (herpes viridae) ou parasitaires (pneumocystis carinii). La récupération d'une lymphopénie est lente et il n'existe pas de méthodes préventives en dehors de l'ajustement du schéma posologique.

1.3. Toxicités digestives :

Les effets indésirables digestifs les plus fréquents sont les nausées et les vomissements. Ils prennent leur origine dans le système nerveux central par stimulation du centre du vomissement dans l'area postrema. Cette activation nécessite la stimulation de récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃. Les médicaments faisant partie de la famille des « sétrons » (ondansétron Zophren, granisétron Kytril) sont des antagonistes de ces récepteurs utilisés dans la prévention de ces effets indésirables. Sinon, on a recours à des antagonistes dopaminergiques tels que le métoclopramide Primpéran ou la métopimazine Vogalène[®], ou du récepteur NK1 (aprépitant Emend).

Il est bien connu que les agents cytotoxiques peuvent induire une diarrhée mais parfois méconnu que certains produits ont un effet neurotoxique sur les plexus mésentériques et provoquent une constipation. Les diarrhées peuvent provenir d'une stimulation du péristaltisme (cisplatine), de la toxicité muqueuse directe des produits (fluorouracile, méthotrexate) ou d'une surinfection digestive due à l'utilisation conjointe d'antibiotiques à

large spectre. La constipation est plus rare et constitue un problème classique lors de l'emploi des alcaloïdes de la Pervenche (vincristine, vindésine et vinblastine). Elle peut aller du simple trouble du transit, sensible aux laxatifs, à un tableau pseudo occlusif nécessitant une aspiration à visée décompressive. Cet effet indésirable est potentialisé par l'utilisation d'antalgiques, opioïdes par voie systémique.

1.4. Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères :

1.4.1. La Mucite :

C'est une inflammation des muqueuses localisée le plus souvent dans la bouche (stomatite) mais qui peut aussi être associée à des lésions plus diffuses du tube digestif, des muqueuses génitales ou oculaires. Elle est consécutive aux chimiothérapies et à la radiothérapie et peut occasionner une profonde altération de la qualité de la vie ainsi que des risques vitaux puisque la bouche constitue l'une des, principales sources de sepsis chez le sujet immunodéprimé. Les mécanismes physiopathologiques sont complexes impliquant une toxicité directe sur les cellules en division rapide des muqueuses et indirecte due à la myélosuppression, mais, dans tous les cas on va observer un érythème avec des desquamations qui évoluent vers des ulcérations douloureuses. Les produits pourvoyeurs des mucites les plus graves sont les dérivés de l'If (docétaxel, paclitaxel), le busulfan, le melphalan, le 5-fluorouracile, le cyclophosphamide à forte dose et l'idarubicine mais de nombreux autres médicaments peuvent aussi en provoquer. Cette mucite a de nombreux retentissements dus aux symptômes (douleur, dysphagie, dysphonie), au fait qu'elle constitue une porte d'entrée infectieuse, à ses répercussions sur l'alimentation (modifications du goût, douleur, dénutrition) et aux anomalies de la salivation (développement de caries, déchaussements dentaires, ostéonécrose de la mâchoire après irradiation).

1.4.2. L'alopecie :

C'est une toxicité spectaculaire et extrêmement fréquente. Bien que peu grave, elle a de fortes répercussions psychologiques et doit être prévenue autant que possible. On peut particulièrement signaler la fréquence de ces alopecies chez les femmes traitées par anthracyclines pour un cancer du sein et qui peuvent très mal vivre la perte de leurs cheveux. Après l'arrêt de la chimiothérapie, ils repoussent en quelques semaines à quelques mois, parfois avec de petites modifications de couleur et/ou de texture. La chute des autres poils est beaucoup plus rare. De manière générale, cette toxicité dépend des produits utilisés, de la dose employée et, bien entendu, des associations de produits.

1.5. Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité peuvent être observées avec de nombreux produits mais, au sein des agents cytotoxiques, deux sont particulièrement à noter : la L-asparaginase et le paclitaxel.

La L-asparaginase est un polypeptide d'origine bactérienne très immunogène. Une hypersensibilité peut survenir dans 10 à 20% des cas sous la forme d'une réaction anaphylactique. L'administration de paclitaxel peut provoquer une réaction anaphylactique extrêmement sévère et potentiellement mortelle. Elle est probablement due à son excipient, le crémophore, et nécessite obligatoirement une prémédication couvrant de 12 heures avant la perfusion jusqu'à son arrêt par des glucocorticoïdes et des antihistaminiques antagonistes des récepteurs H1 (anti-H1). Les réactions cutanées de type hypersensibilité sont fréquentes avec les peptides médicaments. Cela concerne aussi bien les anticorps monoclonaux que les immunomodulateurs (interféron, interleukine). Certains inhibiteurs de tyrosine kinases sont aussi pourvoyeurs de ce type d'accidents (géfitinib).

1.6. Complications neurologiques :

Les signes d'atteinte neurologique due aux agents chimiothérapeutiques peuvent se manifester sur les systèmes nerveux périphérique et autonome ainsi que dans le système nerveux central. Ils devront toujours être distingués d'une atteinte due à la maladie elle-même (compression rachidienne ...) ou d'une neuropathie antérieure (diabète, épilepsie ...).

Les neuropathies périphériques sont principalement dues aux alcaloïdes de la Pervenche (vincristine, vindésine, vinblastine), au cisplatine et aux alcaloïdes de l'If (taxanes). Elles peuvent se présenter sous la forme de paresthésies des mains et des pieds, une diminution des réflexes ostéotendineux (tester le réflexe achilléen), d'une paraparésie ou de douleurs mandibulaires. On pourra aussi observer une atteinte des nerfs crâniens oculaires (diplopie, ophtalmoplégie) ou faciaux (paralysie faciale). Finalement, l'atteinte des nerfs autonomes pourra se manifester sous la forme de douleurs abdominales dues à une constipation, une rétention urinaire, une hypotension orthostatique ou une dysphagie. Il est à noter que le cisplatine, au contraire de son analogue, le carboplatine, qui est moins neurotoxique, peut provoquer des atteintes cochléaires se manifestant par une hypoacousie. La réversibilité de ces atteintes est lente et parfois incomplète. Leur gravité peut imposer l'arrêt du traitement.

La neurotoxicité centrale est, là encore, l'apanage des alcaloïdes de la Pervenche qui sont épiléptogènes de façon retardée puisque des crises convulsives généralisées peuvent être

observées jusqu'à 3 semaines après leur administration. On peut aussi rencontrer un syndrome cérébelleux (forte dose de 5-FU) ou un tableau d'encéphalopathie (confusion mentale, hallucinations, agitation anxieuse, coma).

1.7. Complications cardiovasculaires :

A la différence des complications cardiaques différées, les accidents cardiaques aigus des chimiothérapies sont rares et souvent imprévisibles.

En cours de perfusion ou dans les heures qui suivent, les anthracyclines peuvent induire des troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire favorisés par l'hypokaliémie et rarement une péricardite. Ces troubles sont rapidement réversibles.

Le 5-FU est rarement (0,1% des cas) responsable d'une nécrose myocardique avec douleur précordiale et élévation des CPK-MB. Cette nécrose survient en cours de perfusion et peut être associée à des troubles du rythme auriculaire et ventriculaire ainsi qu'à une insuffisance cardiaque. Le mécanisme invoqué est celui d'un spasme coronaire puisque les douleurs précordiales simples peuvent être levées par la trinitrine.

D'autres produits peuvent s'avérer cardiotoxiques lors de l'utilisation de doses très fortes ou dans le cadre de polychimiothérapies : paclitaxel, cyclophosphamide, alcaloïdes de la Pervenche, mitomycine C, mitoxantrone...

En ce qui concerne les modulateurs de la réponse biologique, des toxicités cardiovasculaires peuvent être observées avec l'interféron (troubles du rythme, troubles de la conduction, insuffisance coronarienne aiguë), l'interleukine-2 (troubles du rythme auriculaire, hypotension artérielle, insuffisance coronarienne aiguë) et les anticorps monoclonaux surtout dirigés contre le récepteur de l'EGF (cétuximab associé au 5-FU : ischémie myocardique, insuffisance cardiaque).

1.8. Toxicité rénale et vésicale :

La chimiothérapie anticancéreuse peut avoir des effets néphrotoxiques qui passent par deux mécanismes : un effet indirect, appelé néphropathie uratique, implique la lyse cellulaire massive due à l'efficacité de l'effet cytotoxique et un effet direct de la molécule ou de ses métabolites sur les cellules rénales. Dans ce dernier cas, des associations médicamenteuses apparemment bénignes doivent absolument être évitées.

Les néphropathies spécifiquement médicamenteuses peuvent prendre tous les degrés de gravité allant de la petite baisse de la clairance de la créatinine à l'anurie nécessitant une

hémodialyse. Les 5 produits les plus néphrotoxiques sont le cisplatine, la mitomycine C, l'ifosfamide, les nitrosurées et le méthotrexate. En ce qui concerne le méthotrexate (MTX), sa toxicité rénale est rare et surtout observée pour des doses fortes. Elle provient de sa précipitation tubulaire et de celle de son métabolite hydroxylé.

Certains produits peuvent provoquer des troubles ioniques tels qu'une hyponatrémie stimulation de la libération post-hypophysaire de l'hormone antidiurétique (ADH) (vincristine) ou par une potentialisation de son effet rénal (cyclophosphamide). Le cisplatine peut provoquer une toxicité tubulaire responsable d'une fuite de magnésium avec apparition de signes cliniques d'hypomagnésémie (crampes).

1.9. Complications pulmonaires :

Cette toxicité est rare mais devra être évoquée chez un malade apyrétique présentant une dyspnée avec toux sèche et des râles crépitants. La radiographie du thorax met en évidence un infiltrat interstitiel peu spécifique. Le principal agent chimiothérapeutique responsable de cette toxicité est la bléomycine quand elle est employée à forte dose.

Ce médicament impose une surveillance respiratoire régulière en sachant que cette toxicité peut se manifester pendant la cure mais aussi à distance. La survenue d'un tel problème impose l'arrêt du traitement. D'autres produits ont été incriminés mais l'incidence de la toxicité est alors plus faible : busulfan, mitomycine, carmustine.

1.10. Toxicité hépatique aiguë :

Elle est possible avec tous les produits métabolisés et éliminés par cette voie et peut se présenter sous deux formes : des altérations du bilan biologique hépatique et la maladie veino-occlusive hépatique.

Les altérations du bilan hépatique sont principalement des signes de cytolyse (élévation des transaminases dues à la L-asparaginase et plus rarement à la cytarabine) et une cholestase (élévation des γ -GT et des phosphatases alcalines lors d'un traitement par une mercaptopurine). L'interféron, l'IL-2 et certains inhibiteurs des tyrosine-kinases (erlotinib, géfitinib, imatinib) sont aussi connus pour induire des altérations du bilan hépatique.

La maladie veino-occlusive hépatique est une occlusion des veines sus et intrahépatiques due à la toxicité directe de certains anticancéreux pour les cellules endothéliales de ces vaisseaux. Elle conduit à une nécrose centrolobulaire et un risque de mortalité. Sa fréquence augmente quand des doses élevées sont employées, raison pour laquelle elle peut survenir dans 10 à

20% des protocoles d'allogreffe de moelle suite à l'emploi de hautes doses de busulfan et de carmustine. On peut aussi l'observer avec l'azathioprine et ses métabolites, la 6-mercaptopurine et la 6-thioguanine, la cytarabine et la dacarbazine.

2. Les toxicités chroniques :

2.1. Les fibroses post-chimiothérapie :

Nous avons déjà mentionné les problèmes de fibrose pulmonaire à distance de la chimiothérapie par bléomycine. Ce type de phénomène peut aussi être observé dans le foie. La persistance d'anomalies du bilan hépatique à distance d'une cure pourra justifier la réalisation d'une ponction biopsique hépatique.

2.2. Toxicité hématologique :

Les produits alkylants exposent à des toxicités chroniques sévères. Certains comme les nitroso-urées, le busulfan et la mitomycine affectent les cellules souches hématopoiétiques et peuvent induire une cytopénie prolongée voire irréversible. La même famille de composés (melphalan, nitroso-urées, mitomycine mais aussi chlorméthine, chlorambucil) est impliquée dans la survenue de leucémies secondaires avec une incidence importante puisqu'elles pourraient affecter 10% des malades guéris d'une maladie de Hodgkin. L'utilisation de doses faibles mais de manière prolongée, la répétition des traitements, l'association à des irradiations portant sur des territoires hématogènes et l'âge élevé constituent des facteurs de risque. La réponse thérapeutique de ces rechutes dépendra des anomalies cytogénétiques observées et du type de leucémie.

2.3. Toxicité cardiaque :

Elle concerne de nombreux produits de chimiothérapie anticancéreuse, mais, le médicament le plus concerné est l'adriamycine (ou doxorubicine), molécule faisant partie des anthracyclines. Tous les médicaments de cette famille sont concernés mais l'épirubicine et la daunorubicine sont moins cardiotoxiques car peuvent provoquer cette toxicité chronique pour des doses supérieures. Le pic de survenue de la cardiopathie à l'adriamycine est aux alentours de 10 ans après le traitement. Elle est favorisée par l'âge (jeunes enfants et sujets âgés), la dose totale importante ($> 550\text{mg/m}^2$), des antécédents de coronaropathie et une radiothérapie thoracique préalable.

Elle se manifeste sous la forme d'une insuffisance cardiaque sévère répondant très mal aux thérapeutiques conventionnelles et en particulier à la digoxine. On peut tenter de la

prévenir en réduisant la dose totale, particulièrement en cas de radiothérapie associée. Depuis 1995, on dispose d'un médicament développé pour prévenir cette toxicité. Le dexrazoxane Cardioxane est une molécule qui piège les radicaux libres d'oxygène générés par les anthracyclines dans le myocarde. Il doit être administré par voie intraveineuse environ 30 minutes avant le traitement par l'anthracycline. Sa dose dépend de la molécule choisie (adriamycine ou épirubicine).

2.4. Neurotoxicité (elle sera traitée avec plus de détail plus loin):

La neurotoxicité chronique la mieux connue est celle induite par le méthotrexate (MTX). Elle est rare, souvent asymptomatique et favorisée par l'irradiation cérébrale. Si les signes sont principalement radiologiques, les enfants traités par irradiation encéphalique puis MTX pour une leucémie aiguë lymphoblastique peuvent présenter des troubles de la mémoire et des retards d'apprentissage. L'hypothèse de cette toxicité serait une perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique par la radiothérapie qui favoriserait la pénétration centrale du MTX et ainsi sa toxicité neurologique. La poursuite d'un tel traitement peut aller jusqu'à induire une atrophie corticale.

2.5. Fertilité et reprotoxicité :

La production des gamètes peut fortement être affectée par les anticancéreux. Les agents alkylants sont les plus fréquemment responsables. Chez l'homme, après la puberté, on peut observer une oligo-azoospermie, la sécrétion endocrine testiculaire étant peu touchée. Cet effet peut être définitif et justifie, quand le sperme n'est pas altéré par le cancer lui même, de faire une conservation.

Chez la femme, la chimiothérapie est souvent responsable d'une aménorrhée qui pourrait être irréversible dans près de 80% des femmes de plus de 45 ans. Cette irréversibilité est inférieure à 50% chez la femme de moins de 30 ans. La conservation des ovocytes est plus compliquée que celle des spermatozoïdes mais on peut maintenant proposer des méthodes de conservation par congélation d'ovocytes matures, ou maturés in vitro, ou la préservation de cortex ovarien prélevé par chirurgie ou coelioscopie. Les grossesses menées après un traitement chimiothérapeutique, quand elles sont possibles, se déroulent normalement en dehors d'une légère augmentation du risque de fausses couches spontanées.

Une mention particulière concerne les personnels travaillant au contact de produits anticancéreux. Le code du travail précise que « les femmes enceintes ou allaitantes ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposants à des substances avérées

cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction ». Un aménagement de poste doit donc être envisagé pour toutes les femmes enceintes ou allaitantes qui manipulent ces produits. Sont concernées les préparatrices en pharmacie, les infirmières et les aide-soignant.

C- Toxicité neurologique des anticancéreux :

Le monde compte actuellement environ 28 millions de survivants du cancer. Les complications neurologiques peuvent survenir à n'importe quel moment du cours de leur maladie. Certaines complications neurologiques peuvent se produire avant même le diagnostic du cancer, comme par exemple les syndromes para-néoplasiques, alors que d'autres, comme les troubles cognitifs suite aux traitements oncologiques, peuvent se développer des mois voire des années plus tard. Avec le développement de nouvelles modalités thérapeutiques oncologiques et l'augmentation des lignes de traitement proposées aux patients atteints de cancer les complications neurologiques sont en augmentation constante. Il est donc primordial que le praticien soit capable de reconnaître les complications de manière précoce et de distinguer les symptômes liés au cancer directement (comme par exemple une invasion métastatique) de ceux associés aux traitements oncologiques ou d'autres maladies neurologiques. En effet, un traitement précoce permet souvent de diminuer les symptômes et d'éviter des déficits neurologiques permanents.

1. Complications neurologiques périphériques :

Les atteintes périphériques représentent la majorité des atteintes neurologiques liées à la toxicité des traitements anticancéreux. Elles font suite à une atteinte directe axonale ou par démyélinisation. Toutes les fibres nerveuses sont susceptibles d'être atteintes : sensitives, motrices, mais également végétatives. Certaines comorbidités comme l'éthylisme chronique, le diabète ou une hépatopathie chronique rendent les patients plus sensibles à la toxicité neurologique périphérique des traitements anticancéreux. L'exposition préalable aux traitements anticancéreux est également un facteur de risque, et ce, d'autant plus que la dose cumulative est importante, et que la périodicité d'administration est courte. La liste des molécules habituellement responsables de toxicité neurologique périphérique est rapportée dans le Tableau 1.

1.1. Les Alkylants :

Les atteintes liées à l'utilisation des sels de platine représentent les complications périphériques les plus fréquentes. Elles ont clairement une relation dose-dépendance cumulative. Ainsi, pour le cisplatine, une dose supérieure à 400 mg/m² est associée à un risque accru de complications neurologiques périphériques. Les manifestations cliniques sont alors la conséquence d'une atteinte des grosses fibres sensibles et sont caractérisées par des troubles proprioceptifs potentiellement invalidants. La récupération est inconstante, plus fréquente avec l'oxaliplatine qu'avec le cisplatine, et nécessite plusieurs mois de soustraction à l'agent toxique incriminé. Il est également important de garder en mémoire l'existence d'un syndrome particulier, survenant dans les heures qui suivent l'administration d'oxaliplatine, et qui associe des paresthésies péribuccales, pharyngées et palmoplantaires, et parfois un spasme pharyngé et une dysphagie marquée. Ces manifestations sont transitoires, et leur fort potentiel anxiogène peut être atténué par l'administration de benzodiazépines. Seul l'évitement de l'exposition au froid permet de diminuer le risque de survenue de ce syndrome.

1.2. Les Inhibiteurs du protéasome :

Les complications liées à l'utilisation du bortezomib méritent une attention particulière tant elles peuvent entraver leur utilisation. On observe ainsi jusqu'à près de 35 % d'atteintes périphériques sur le mode d'atteintes principalement sensibles, et plus rarement motrices, dont 20 % sont invalidantes. L'arrêt du traitement permet le retour à l'état antérieur dans 71 % des cas. La réintroduction du traitement est alors proposée à doses progressivement croissantes. Des atteintes définitives sont également possibles, tout comme avec d'autres inhibiteurs du protéasome tels que le carflimozi ou le marizomib, contre-indiquant leur utilisation ultérieure.

1.3. Les Alcaloïdes végétaux :

Les taxanes sont fréquemment associés à la survenue d'une atteinte neurologique périphérique (60 % des patients). Le paclitaxel est plus fréquemment incriminé que le docétaxel. Ces atteintes sont sensibles pures ou sensitivomotrices, rarement invalidantes et le plus souvent réversibles plusieurs mois après l'arrêt des traitements. Elles peuvent être potentialisées lors de l'administration concomitante de carboplatine.

Les épothilones, dont le mécanisme d'action est apparenté à celui des taxanes, sont également associés à la survenue de neuropathies sensitives sans relation dose-dépendance cumulative et habituellement réversibles dans un délai de l'ordre d'une semaine.

La vincristine et ses analogues, vinblastine, vinorelbine et vindésine, sont également pourvoyeurs de neuropathies périphériques. Les manifestations cliniques sont caractéristiques, et associent des atteintes sensitives (paresthésies des extrémités et abolition des réflexes achilléens) et motrices localisées aux extrémités des membres inférieurs. Des atteintes végétatives ont également été décrites, caractérisées par des troubles dysautonomiques (iléus paralytique, hypotension orthostatique, et troubles sphinctériens).

1.4. Les Anti-métabolites :

Les complications neurologiques périphériques liées à l'utilisation de la cytarabine sont rares. Elles sont caractérisées par une atteinte à type de polyradiculonévrite, d'autant plus favorisée que l'âge des patients est supérieur à 40 ans et que la dose cumulée de cytarabine reçue excède 36 g/m².

Enfin, la thalidomide, et dans une moindre mesure lénalidomide et pomalidomide sont également associés à la survenue de neuropathies périphériques. La diminution de la dose d'entretien de thalidomide une fois la réponse thérapeutique obtenue ainsi que la limitation de son utilisation à 12 mois pourraient permettre de diminuer l'incidence de ces complications.

Tableau 1 Agents thérapeutiques habituellement utilisés en héματο-oncologie et responsables de neuropathie périphérique		
Classe	Agent	Type d'atteinte périphérique
Alkylants	Cisplatine	Neuropathie sensitive pure, signe de Lhermitte
	Carboplatine	Neuropathie sensitive pure
	Oxaliplatine	Neuropathie sensitive pure, paresthésies péri-buccales, pharyngées et palmoplantaires
	Hexaméthylmélamine	Paresthésies
	Procarbazine	Paresthésies
Inhibiteurs du protéasome	Bortézomib	Neuropathie périphérique sensitive
Antimétabolites	Pemétréxed	Neuropathie axonale sensitivomotrice
	Capécitabine	Paresthésies
	Fludarabine	Paresthésies
	Gemcitabine	Neuropathie sensitive pure
	Azacitidine	Neuropathie axonale sensitivomotrice
	Nélarabine	Neuropathie axonale sensitivomotrice, Polyradiculonévrite
	Cytarabine	Neuropathie sensitive pure
		Polyradiculonévrite
Alcaloïdes végétaux	Paclitaxel	Neuropathie sensitive pure
	Docétaxel	Neuropathie sensitive pure
	Vincristine	Neuropathie axonale sensitivomotrice
		Neuropathie végétative
	Vindésine	Neuropathie axonale sensitivomotrice
	Vinorelbine	Neuropathie axonale sensitivomotrice
	Vinblastine	Neuropathie axonale sensitivomotrice
	Thalidomide	Neuropathie axonale sensitivomotrice
	Lénalidomide	Neuropathie axonale sensitivomotrice

Tableau 1: La liste des molécules habituellement responsables de toxicité neurologique périphérique

2. Complications neurologiques centrales :

2.1 Accidents vasculaires cérébraux :

Les complications cérébrovasculaires sont fréquentes chez les patients en hématologie et en oncologie. Ces atteintes sont également réparties entre complications ischémiques (thrombotiques ou emboliques) et hémorragiques. Tous les étages du système nerveux central peuvent être concernés, même si les atteintes médullaires restent exceptionnelles. Les causes

sont souvent multifactorielles. Le terrain athéromateux mais aussi le type de maladie maligne sont clairement favorisants. Ainsi, certaines pathologies néoplasiques semblent plus particulièrement à risque (cancers pulmonaires), mais de nombreuses néoplasies sont en fait concernées (cancers primitifs du système nerveux central, cancer prostatique, cancer mammaire, lymphomes, leucémies, cancers gynécologiques, cancer de vessie et cancers gastro-œsophagiens). On retrouve d'autres pathologies favorisantes telles celles induisant un état d'hypercoagulabilité (myélomes, maladie de Waldenström...) ou au contraire à des troubles de coagulation (leucémies aiguës promyélocytaires, cancers du sein...). D'autres pathologies malignes vont être responsables de compression et/ou l'infiltration du sinus sagittal (cancers du poumon ou néoplasies cardiaques, cancer du sein, neuroblastomes ou lymphomes), de thrombose locorégionale (par métastases leptoméningées des gliomes ou des tumeurs solides) ou à distance par un mécanisme thromboembolique.

La chimiothérapie elle-même peut être directement responsable de complications vasculaires cérébrales. Dans le cas particulier de l'accident vasculaire cérébral ischémique, la prévalence de cette complication a pu être rétrospectivement évaluée à 0,14 % sur une série de près de 11000 patients traités par chimiothérapie. Le délai de survenue après début de la chimiothérapie était de dix jours chez 75 % des patients. Les manifestations cliniques étaient le plus souvent identifiées dès le premier cycle de chimiothérapie. Le pronostic de ces patients était sombre, avec une médiane de survie à un mois seulement.

2.2 Syndrome de MAT :

Les MAT (micro angiopathies thrombotiques) regroupent un ensemble de pathologies caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie périphérique. Les deux formes de MAT les plus classiques sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). On peut cependant également observer un syndrome de MAT au cours de différentes situations telles que, par exemple, les cancers et lors de l'utilisation de certaines chimiothérapies.

Les manifestations cliniques des syndromes de MAT sont variables et peuvent impliquer, entre autres, des atteintes neurologiques parfois brutales. On peut ainsi observer des troubles du comportement et des atteintes de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma, des céphalées, un déficit sensitif et/ou moteur, une dysarthrie, ou une aphasie.

Des manifestations convulsives peuvent également être observées, pouvant être compliquées d'un état de mal épileptique. La mitomycine-C représente le médicament le plus

souvent impliqué dans les MAT toxiques. Le délai de survenue est classiquement de quatre à huit semaines après la dernière administration. Il existe une relation entre la survenue d'une MAT et la dose cumulative administrée au-delà de 60 mg.

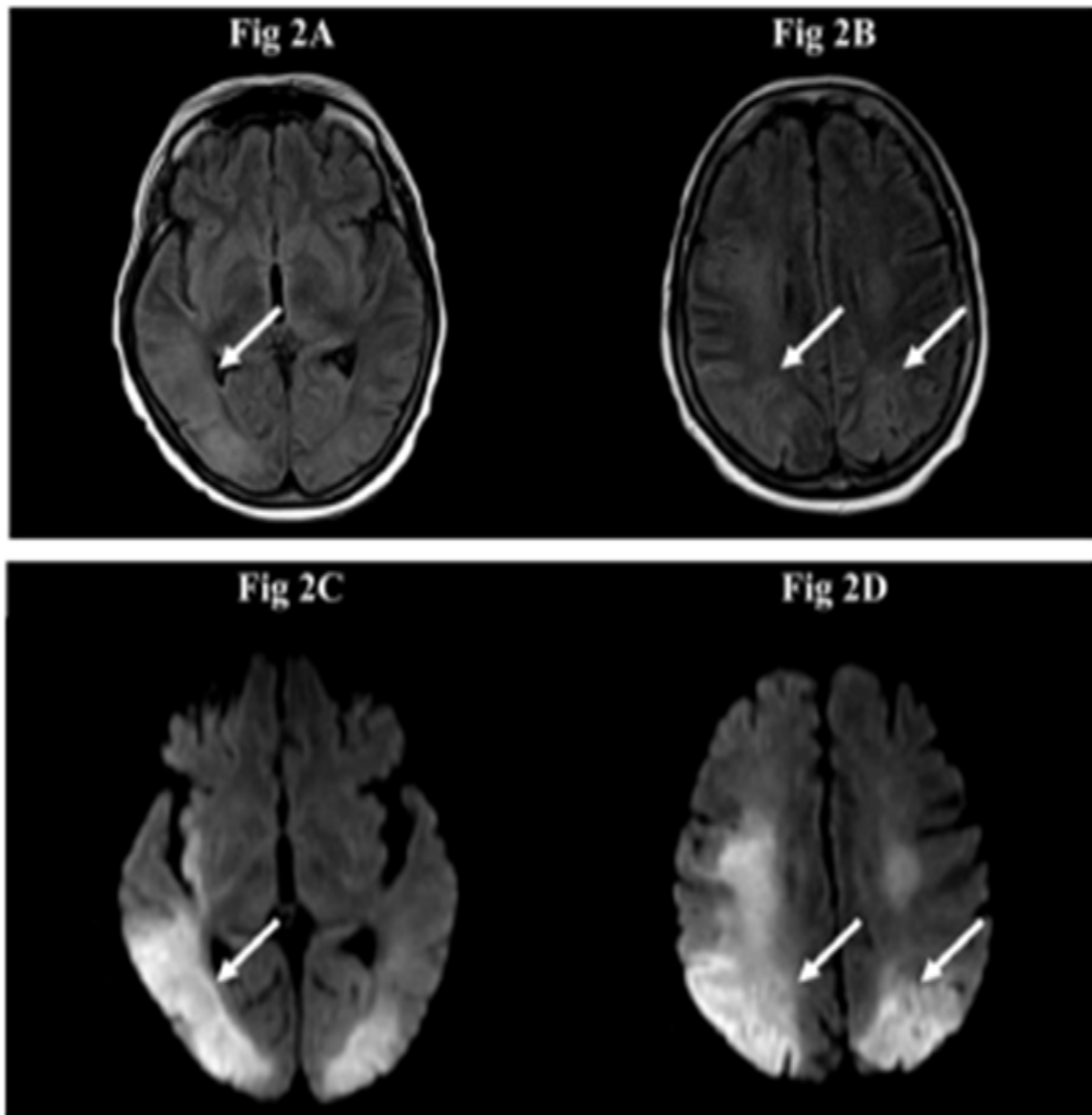


Figure 5: Séquences d'imagerie par résonance magnétique et séquence d'angiographie par résonance magnétique chez une patiente de 64 ans, traitée par 5-fluoro-uracile pour un cancer épidermoïde du col utérin. Les séquences présentées montrent un accident vasculaire cérébral ischémique pariéto-occipital bilatéral prédominant à droite, par mécanisme de vasoconstriction cérébral, en rapport avec l'administration de la chimiothérapie par 5-fluoro-uracile. 2A et 2B : (séquences fluid-attenuated inversion recovery [FLAIR]) montrent un hypersignal pariéto-occipital bilatéral prédominant à droite. 2C et 2D : (séquences en diffusion) montrent un hypersignal pariéto-occipital bilatéral prédominant à droite

D'autres chimiothérapies ou traitements immunosuppresseurs ont pu être incriminés dans la survenue de syndromes de MAT : carboplatine ou cisplatine, carmustine, 5-fluorouracile, gencitabine, cytarabine, imatinib, immunotoxine anti-CD22, interféron- α , bévacizumab, ciclosporine, tacrolimus, daunorubicine déoxycoformycine, chlorozotocine, pentostatine et hydroxyurée. La réintroduction de l'agent thérapeutique incriminé est contre-indiquée afin d'éviter tout risque de récurrence.

2.3 Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible :

Le PRES [37–40] occupe une place particulière dans les complications neurologiques des traitements anticancéreux chez les patients d'hémo-oncologie (Tableau 2).

Classe	Agent
Chimiothérapie anticancéreuse (combinaisons)	
Alkylatants	Cisplatine, oxaliplatine, carboplatine
Antimétabolites	Gencitabine, cytarabine, nélarabine, capécitabine, méthotrexate
Alcaloïdes végétaux	Vincristine, vinflunine, irinotécan hydrochloride L-asparaginase
Inhibiteurs de la tyrosine-kinase	Sunitinib, sorafénib
Inhibiteurs du protéasome	Bortézomib
Antiangiogéniques	Bévacizumab, RAF kinase inhibiteur, BAY 43-9006
Cytokines immunomodulatrices	Interféron-alpha, interleukine-2
Anticorps monoclonaux	Rituximab (anti-CD20), infliximab (anti-TNF-alpha)
Immunoglobulines intraveineuses	
Protéine Anti-TNF-alpha	Étanercept
Globulines antilymphocytes	
Immunosuppresseurs	Anticalcineurine : cyclosporine A, sirolimus Corticothérapie forte dose (dexaméthasone et méthylprednisolone)
Transfusion sanguine	
Facteurs de croissance leucocytaires	
Érythropoïétine	
TNF : <i>tumor necrosis factor</i> .	

Tableau 2: Liste des agents thérapeutiques rapportés associés avec un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible fréquemment utilisés en hémo-oncologie

En effet, ce syndrome radioclinique à expression neurologique concerne des patients souvent jeunes, de sexe majoritairement féminin, et aux co-morbidités parfois lourdes (transplantation d'organes solides, allogreffe de moelle, insuffisance rénale chronique, hypertension artérielle).

Le PRES est caractérisé par des manifestations cliniques d'association variable : crises convulsives, troubles de conscience, céphalées, troubles visuels (baisse de l'acuité visuelle, amputation du champ visuel, hallucinations visuelles, ou cécité corticale), nausées/vomissements et plus rarement des déficits neurologiques focaux, pouvant être sévère et mettre en jeu le pronostic vital comme lorsqu'elles se présentent sous la forme d'un coma ou d'un état de mal épileptique. Alors que le scanner cérébral peut révéler des hypodensités de la substance blanche (Fig. 3), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est l'examen clé pour le diagnostic de PRES.

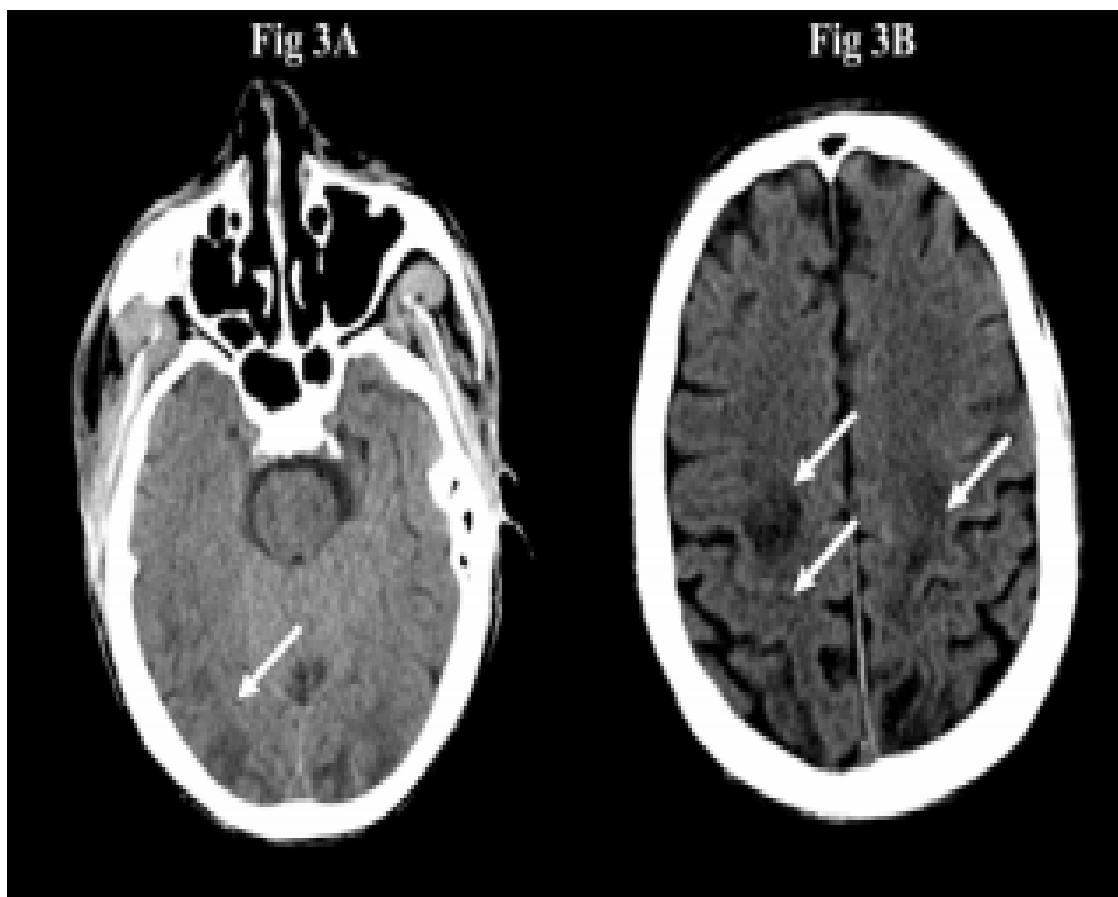


Figure 6:Imagerie par tomodensitométrie cérébrale chez un patient avec un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) lié au traitement par cyclophosphamide, méthylprednisolone et vincristine pour un lymphome non-hodgkinien de type B diffus à grande cellules. 3A et 3B montrent des hypodensités pariéto-occipitales.

Les étiologies associées au PRES sont multiples et dominées par des agents toxiques et la crise aiguë hypertensive. Le PRES est typiquement réversible à condition d'en traiter rapidement la cause. Le PRES requiert donc une prise en charge diagnostique rapide. Parallèlement aux investigations qui sont alors nécessaires, il convient de mettre en place des mesures thérapeutiques symptomatiques et de suppléer les éventuelles défaillances d'organes associées. Dans le cas particulier qui nous intéresse ici, il importe donc également de pouvoir identifier et arrêter au plus tôt l'agent thérapeutique incriminé. La prévalence des récurrences est de 6 % et n'a pas fait l'objet d'une évaluation permettant la formulation de recommandations.

2.4 Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible RCVS :

Le RCVS est un syndrome radioclinique caractérisé par l'association de céphalées en coup de tonnerre associées à des convulsions, des troubles de vigilance de gravité variable et des déficits neurologiques focaux. L'angiographie cérébrale par résonance magnétique (ARM) ou l'artériographie conventionnelle montrent alors typiquement le rétrécissement de deux sites sur une même artère ou sur deux artères différentes. La résolution de ces anomalies radiologiques en est un critère diagnostique important. Outre le contexte du post-partum, les étiologies de ce syndrome sont typiquement liées à l'administration de substances vasoactives, au sein desquelles peuvent être identifiés des traitements chimiothérapies (cyclophosphamide, interféron- α , tacrolimus K-506), les immunoglobulines intraveineuses, les transfusions sanguines et la perfusion d'érythropoïétine .

On peut remarquer la proximité de présentation clinique du RCVS et du PRES conduisant certains auteurs à considérer un possible continuum entre ces deux entités. Il est important de remarquer qu'il a été rapporté jusqu'à 9 % de PRES associés à un RCVS. Ainsi, l'hypothèse d'un PRES peut et doit faire réaliser une ARM cérébrale dans le même temps que l'IRM initiale afin de ne pas méconnaître ce diagnostic.

2.5 Encéphalopathies aiguës spécifiques :

➤ Ifosfamide :

L'encéphalopathie aspécifique liée à l'administration d'ifosfamide est une complication aiguë, survenant typiquement dans les 2 à 48 heures après le début du traitement, et dont la prévalence est de l'ordre de 16 % . Elle est caractérisée par des troubles du comportement et de vigilance d'intensité variable, allant de la simple agitation au coma, parfois associés à des hallucinations complexes ainsi qu'à des manifestations convulsives, et plus rarement un

syndrome extrapyramidal. Les explorations morphologiques cérébrales sont normales, permettant alors de différencier cette entité du PRES. L'électroencéphalogramme est lui aussi aspécifique et peut révéler la présence d'un état de mal épileptique non convulsif. L'administration de benzodiazépines et de bleu de méthylène fait partie des traitements préventifs mais également curatifs recommandés, permettant alors le retour à la normale dans les 24 heures.

➤ **Méthotrexate :**

L'utilisation de méthotrexate à forte dose a également pu être décrite comme associée à la survenue d'encéphalopathies aiguës aspécifiques, avec imagerie cérébrale normale. Là encore, les manifestations cliniques sont dominées par des troubles du comportement et de vigilance, parfois associés à la survenue de crises convulsives, voire de déficits moteurs focaux. Lorsque ces manifestations ne s'intègrent pas dans le cadre d'un PRES, le traitement par méthotrexate peut être continué sans risque de complications supplémentaires.

2.6 Myélopathie :

Les atteintes myélopathiques sont le plus souvent d'origine multifactorielle, associant la toxicité de chimiothérapies administrées par voie intra-thécale ou systémique, parfois aggravées par la réalisation concomitante d'une radiothérapie. Les cas de myélopathie par atteinte directe et exclusive après chimiothérapie intra-thécale sont possibles. Cytarabine et méthotrexate sont les thérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans ce type de toxicité. La demi-vie du méthotrexate peut atteindre 14 heures, et son administration simultanée intraveineuse et intra-thécale peut ainsi en potentialiser les effets secondaires. Les atteintes médullaires se manifestent alors typiquement dans les 30 minutes à 48 heures suivant l'administration intrathécale.

La cytarabine, également souvent associée au méthotrexate, a une demi-vie de six heures, et n'est que rarement éliminée dans les 24 heures suivant son injection intrathécale. Ses effets indésirables sont là encore potentialisés en cas d'administration systémique concomitante.

Classe	Agent
Alkylants	Cisplatine Thiotépa
Antimétabolites	Méthotrexate Cladribine Fludarabine Cytarabine
Inhibiteurs de la topo-isomérase Alcaloïdes végétaux	Mitoxantrone Docétaxel Vincristine
Cytokines immunomodulatrices Agents immunosuppresseurs	Interféron-alpha Corticothérapie forte dose
Anti-infectieux antitumoraux	Doxorubicine

Tableau 3: Liste des agents thérapeutiques rapportés associés avec une myélopathie fréquemment utilisés en hématologie-oncologie

2.7 Méningite :

La méningite aseptique, par exemple après injection intrathécale de méthotrexate, débute deux à quatre heures après l'injection et dure entre 12 à 72 heures. Elle se manifeste typiquement par des céphalées, une raideur de nuque, des nausées et vomissements, de la fièvre et des troubles de conscience. Le LCR montre une pléiocytose à polynucléaires neutrophiles ou de formule panachée. Ce type de complication concerne 10 % des patients recevant du méthotrexate en intrathécal. L'utilisation de corticoïdes en association au méthotrexate semble pouvoir diminuer l'incidence de cette complication qui ne nécessite aucun traitement spécifique. Les récurrences sont exceptionnelles et la poursuite de la chimiothérapie intrathécale ne doit donc pas être contre-indiquée. Des méningites aseptiques ont également été décrites après administration intrathécale de thiotépa ou de cytarabine.

2.8 Dysfonction cognitive à la suite d'une chimiothérapie :

The CHEMOBRAIN

Beaucoup de survivants de cancer se plaignent de difficultés de concentration, sans que des lésions soient directement visualisables au niveau du cerveau. Ils se plaignent de troubles de la mémoire à court terme, de la concentration et d'être incapables de reprendre certaines activités intellectuelles qu'ils étaient capables de faire avant le diagnostic et la chimiothérapie. Les médias anglais ont appelé ceci le chemo-brain. La description initiale a été faite chez des patientes souffrant de cancer du sein. La plupart des études ont décrit des troubles de la mémoire minimes mais significatifs, un ralentissement des fonctions de processing et des fonctions exécutives par rapport aux contrôles. Le niveau de détérioration ne semble pas corrélérer avec les niveaux d'anxiété, de dépression, de fatigue ou de ménopause. Il y a par contre une corrélation avec l'intensité de la chimiothérapie. Un quotient intellectuel bas, le niveau d'éducation, un âge plus avancé sont également des facteurs favorisants. La plupart du temps, ces symptômes sont limités dans le temps et s'atténuent à la fin du traitement. Ces déficits peuvent cependant persister plus de vingt ans après le traitement, surtout pour le méthotrexate, le cyclophosphamide ou le fluoro-uracile. Ces troubles ont pu être liés avec des modifications structurelles au niveau des fibres de la substance blanche sur l'IRM et une diminution de l'activation cérébrale. Ces effets pourraient être liés à une diminution de la neurogenèse au niveau de l'hippocampe.

II. PARTIE PRATIQUE

1. Observation clinique:

1. Histoire clinique :

Il s'agit d'une patiente âgée de 28 ans, mère de 3 enfants sans antécédents particuliers, admise pour prise en charge d'un LNH T/NK nasal.

Le début de sa maladie remonte au mois d'avril 2015 par l'apparition de douleurs pharyngées associé à une haleine qui était devenue nauséabonde sans modification de la voix, le tout évoluant dans un contexte apyrétique avec conservation de l'état général. Cette symptomatologie a conduit d'abord à un traitement à base d'antibiotiques sans résultat notable.

Dirigée en consultation d'ORL, l'examen clinique avait mis en évidence une lésion ulcéreuse du voile du palais dont la biopsie est revenue en faveur d'un lymphome T angiocentrique type NK nasal (CD3+ , CD56+ , GRANZYME +).

A son admission à l'hôpital, son état général était encore conservé (Poids de 60 kg pour une taille de 1.66 m). Elle ne présentait pas de syndrome tumoral périphérique (les aires ganglionnaires libres).

2. Bilan d'extension :

- **Rx poumon** : pas d'élargissement médiastinal
- **IRM cavum** : Épaississement tissulaire prenant le contraste marqué à l'ensemble de la paroi du cavum et de la paroi post du larynx.
- **TDM C+ thoraco abdominopélvienne** : épaississement tissulaire de la paroi postérieure du cavum latéralisé à droite avec deux ganglions infra-centimétrique sous mandibulaires. On note par ailleurs la présence d'une hépatosplénomégalie.
- **La TEP au 18F-FDG** initiale a permis de retenir (Figure n° 7, 8):
 - Un hyper métabolisme intense étendu du nasopharynx à l'oropharynx (SUV max : 13.5)

- Des adénopathies cervicales bilatérales (SUVmax entre 3.1 et 8.1)
- Un hyper métabolisme ganglionnaire mésentérique (1 seul foyer, SUV max 5.5)

- **Biopsie ostéomédulelle** : pas d'infiltration.

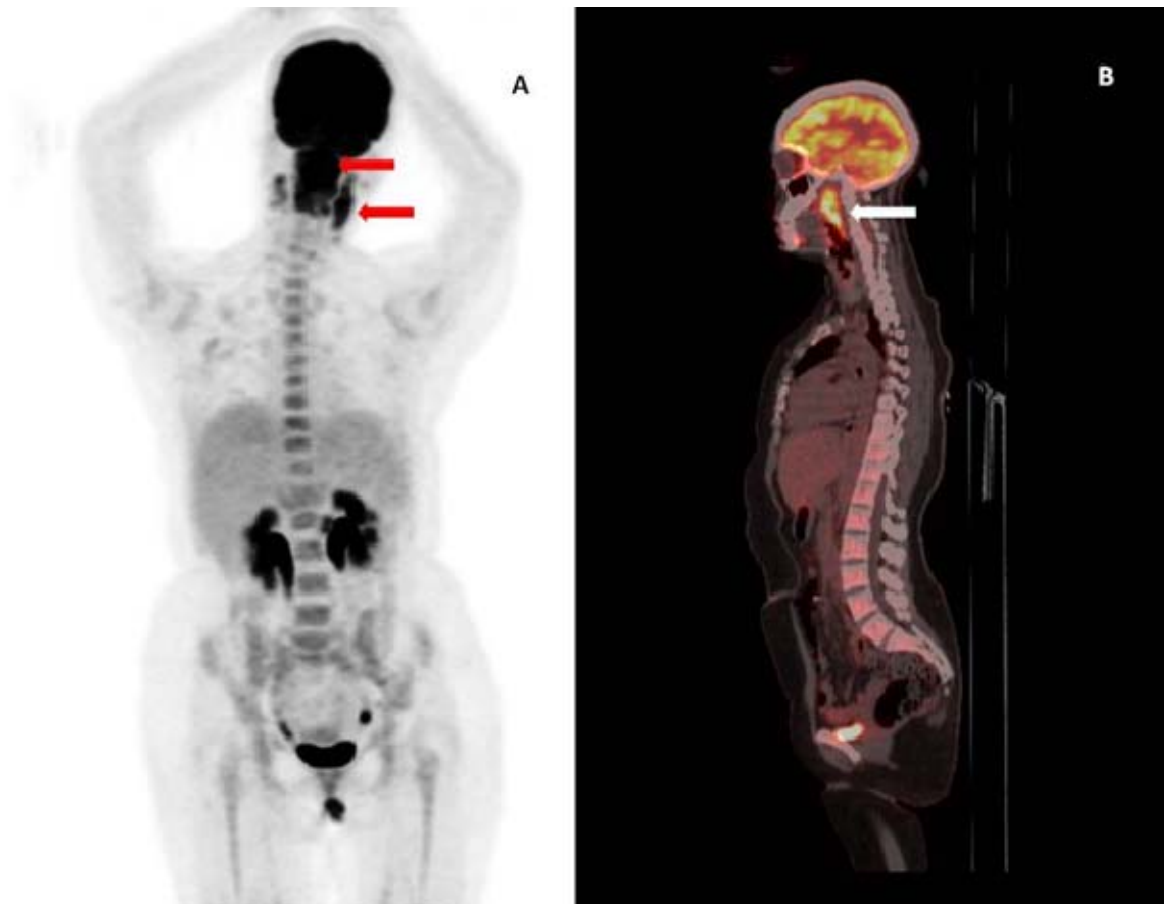


Figure 7: TEP au 18-FDG initiale (MIP à gauche et coupe sagittale à droite) montrant des foyers d'hypermétabolisme au niveau du processus tumoral du cavum s'étendant jusqu'à l'oropharynx associé à des hypermétabolismes cervicaux bilatéraux évoquant des atteintes ganglionnaires

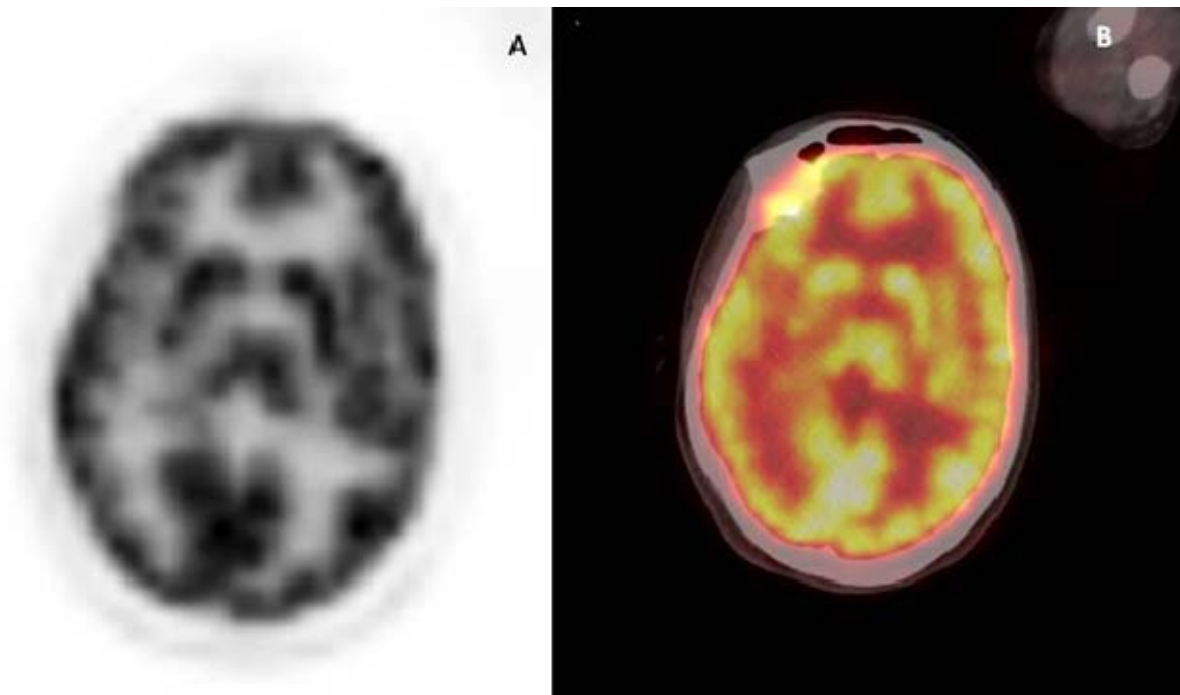


Figure 8: TEP au 18-FDG initiale (TEP seule à gauche et image de fusion TEP/ TDM centrée sur le cerveau en coupe axiale à droite) montrant une captation normale de l'analogie du glucose sur le cortex cérébral et les noyaux gris centraux.

3. Bilan d'évolutivité et pré-thérapeutique :

- NFS : GB : 8510/mm³ Hb : 13.4/dl PLQ : 376000/mm³
- LDH : 181 U/L (N<225)
- Bilan d'hémostase : normal
- Bilan hépatique : normal
- Créatinine : 6 mg/l
- Sérologies virales : HIV - HVB - HVC -
- Ferritinémie : 26 µg/l
- EPP : albumine 40 g/l **gammaglobulinémie** à 12g/l

A l'issue de ce bilan, la maladie a été classée comme **un Lymphome NK du cavum Stade II.**

4. Sur le plan thérapeutique :

La patiente a reçu 2 cures Aspa-Dexa-Metho (L-Asparginase- Dexamethasone- Methotrexate)

- C1 : 29/06/15

- C2 : 28/07/15

La TEP au 18F-FDG de réévaluation effectuée en septembre 2015: montrait une nette diminution des hypermétabolismes précédemment décrits au niveau du cavum (SUVmax 12.5) et des adénopathies cervicales et abdominales. Une analyse plus approfondie de l'étage encéphalique montrait déjà une diminution de la captation corticale en comparaison avec celle des noyaux gris centraux (**Figure n° 9**).

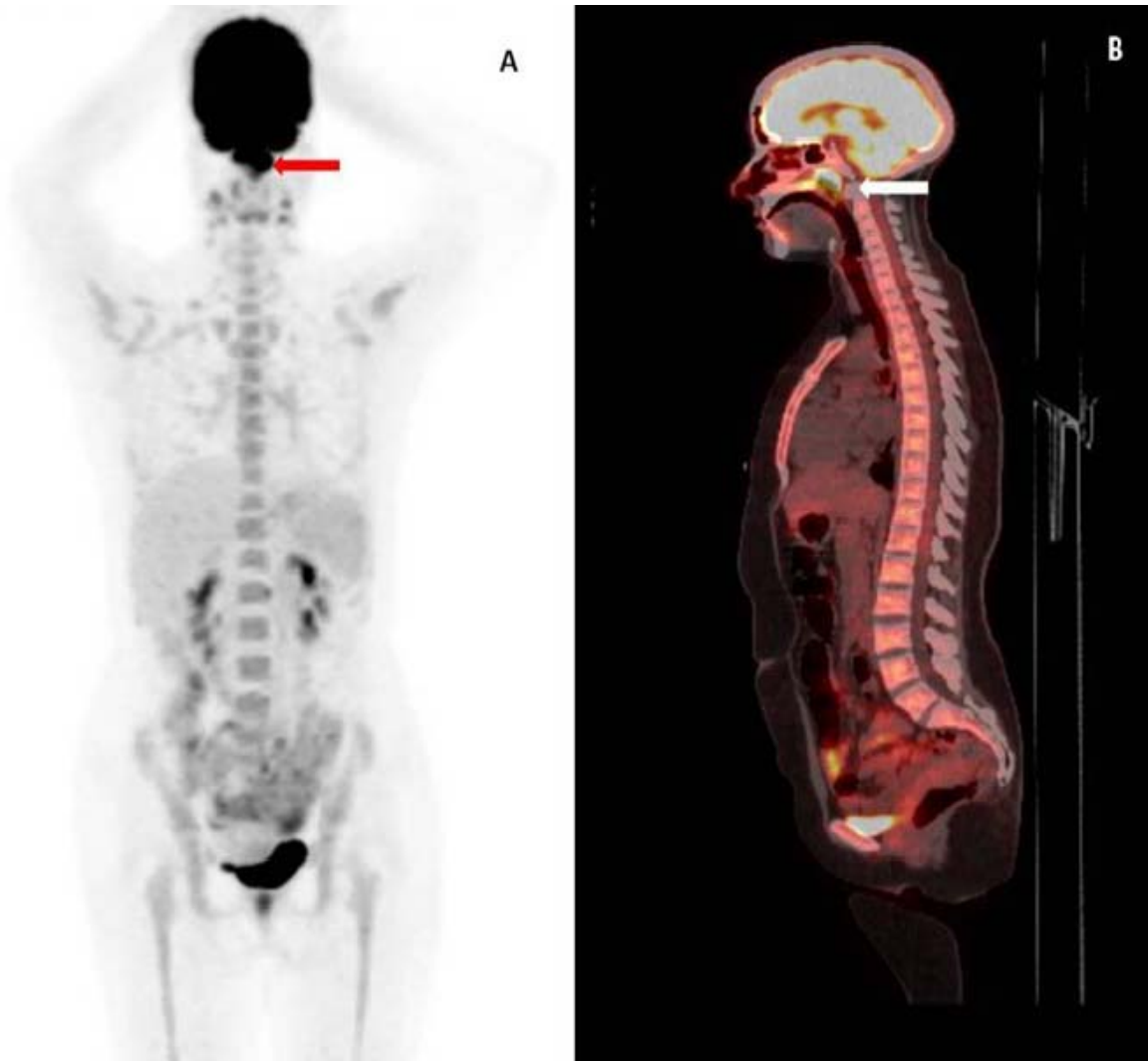


Figure 9:TEP au 18-FDG d'évaluation du traitement à l'issue de deux cures (MIP à gauche et coupe sagittale à droite) montrant la persistance avec une nette diminution des foyers d'hypermétabolisme précédemment décrits au niveau du processus tumoral du cavum et des atteintes ganglionnaires cervicales

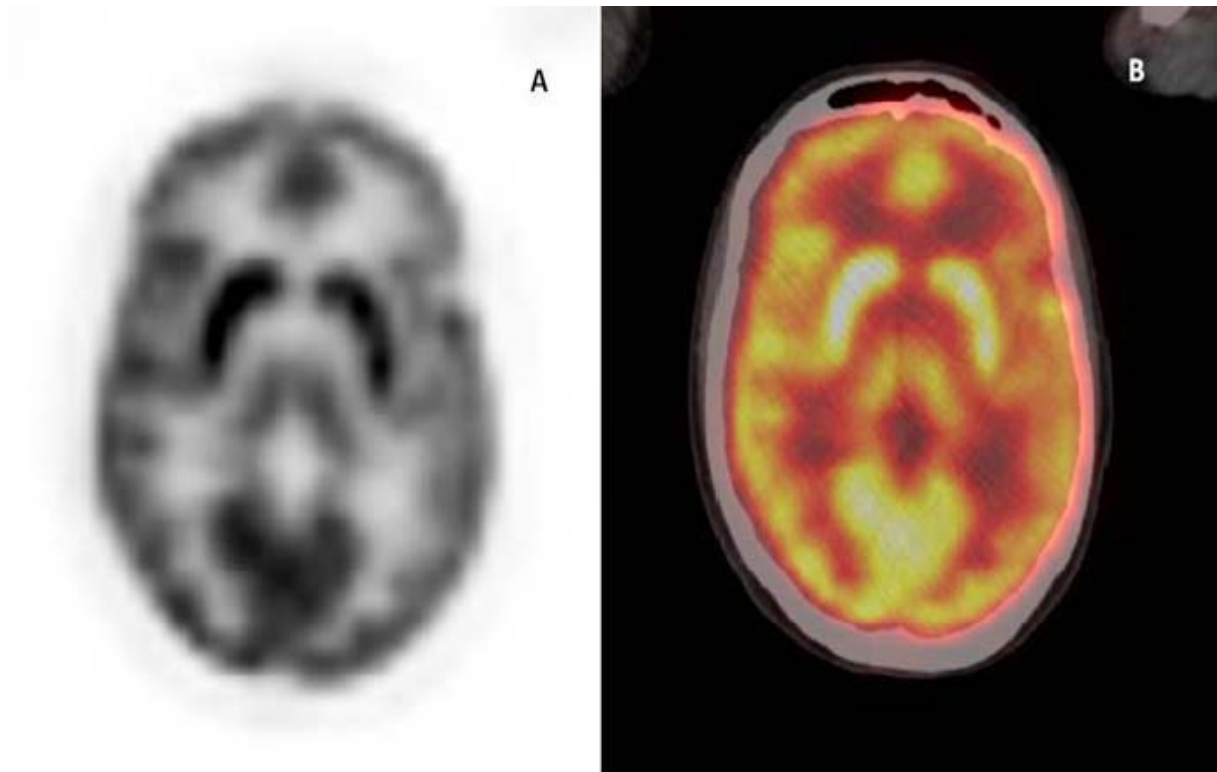


Figure 10: TEP au 18-FDG d'évaluation du traitement (TEP seule à gauche et image de fusion TEP/ TDM centrée sur le cerveau en coupe axiale à droite). La captation corticale de l'analogue du glucose commence à diminuer.

La patiente a reçu par la suite une irradiation du cavum 50 Gy, puis 3 autres cures Aspa-Metho-Dexa. La dernière (le 21/12/15) s'était compliquée d'une toxicité hépatique (cholestase, cytolyse, ascite) sans trouble de conscience.

Le TEP de fin du traitement parle d'une progression tumorale avec apparition de nouveaux foyers aux niveaux médiastinal et abdominal avec visualisation d'une ascite de grande abondance non hypermétabolique. A l'étage encéphalique, la captation corticale était manifestement effondrée en comparaison avec celle des noyaux gris centraux (Figure n°10).

La décision thérapeutique était de mettre la patiente un traitement de rattrapage par CHOEP (Cyclophosphamide, doxorubicine, etoposide, vincristine, prednisone). Elle est malheureusement décédée dans les jours qui suivent.

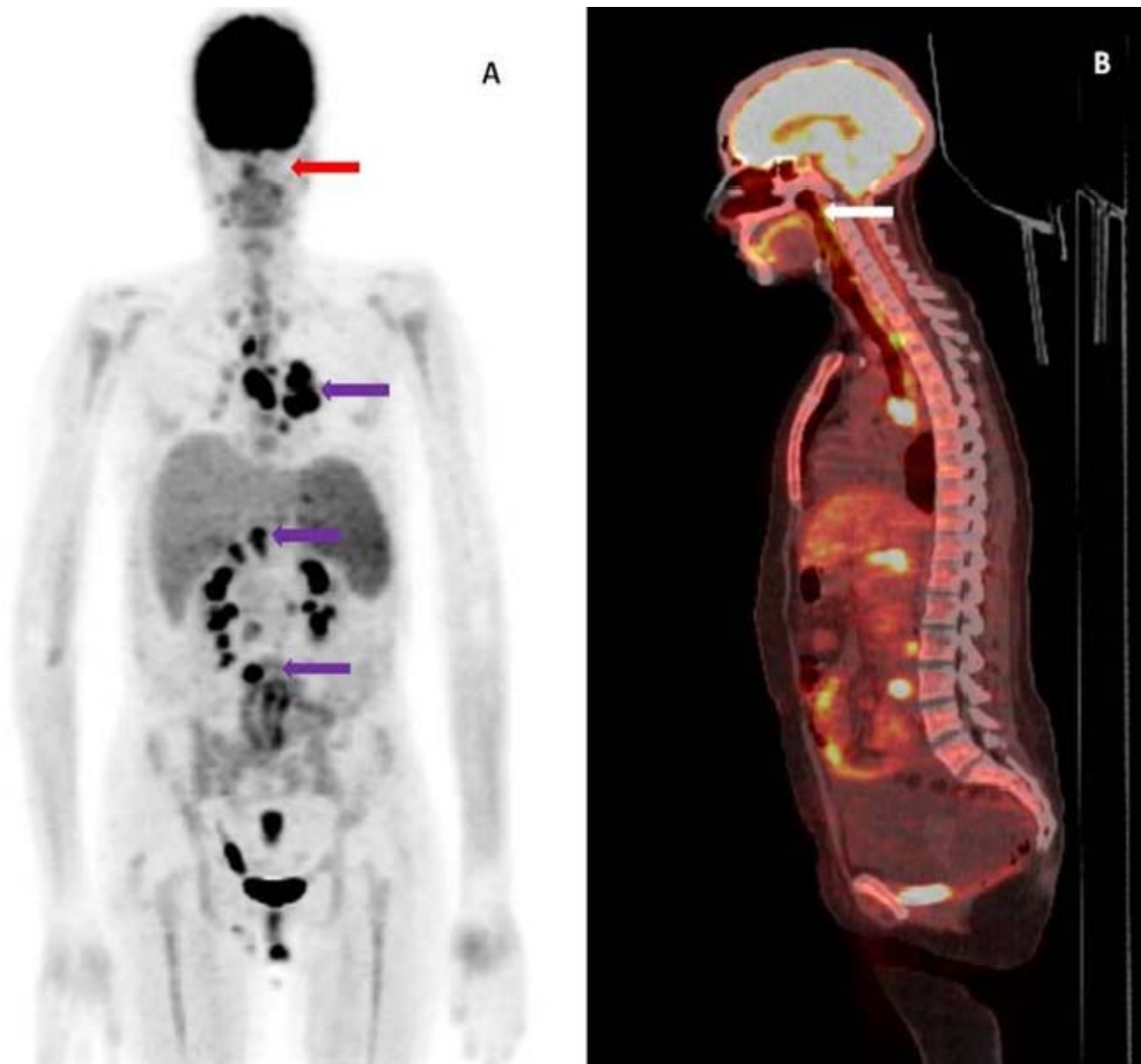


Figure 11: TEP au 18-FDG d'évaluation du traitement à l'issue de cinq cures et radiothérapie externe (MIP à gauche et coupe sagittale à droite) montrant la disparition du foyer d'hypermétabolisme précédemment décrits au niveau du processus tumoral du cavum, mais l'apparition de nouvelles atteintes ganglionnaires sus et sous diaphragmatiques.

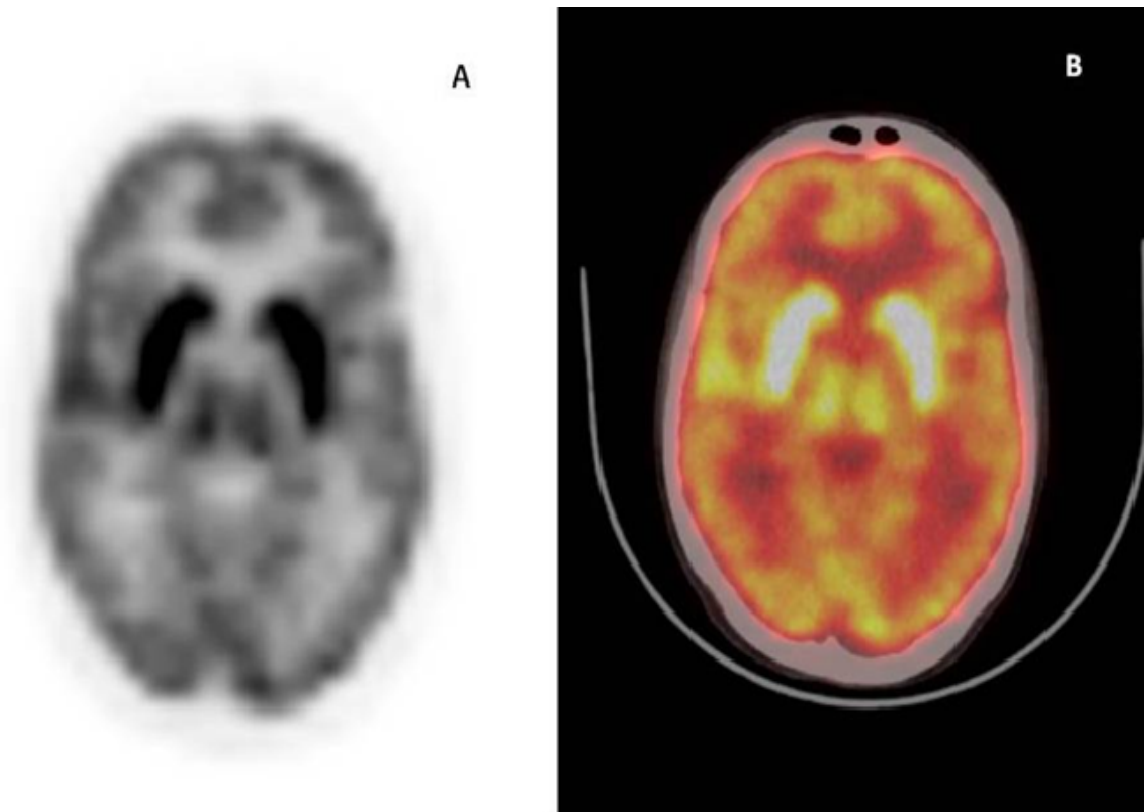


Figure 12:Troisième TEP au 18-FDG d'évaluation du traitement (TEP seule à gauche et image de fusion TEP/ TDM centrée sur le cerveau en coupe axiale à droite). La captation corticale de l'analogue du glucose continue à diminuer.

2. Discussion :

Beaucoup de substances altèrent l'activité normale du système nerveux. Parfois ces effets sont immédiats et passagers, et beaucoup d'agents sont inoffensifs ou même thérapeutiques aux doses faibles mais deviennent neurotoxiques à des niveaux plus élevés. Puisque ces agents affirment la maxime, « la dose fait le poison, » il devient nécessaire d'avoir une définition significative de l'empoisonnement de système nerveux, ou la neurotoxicité.

Dans ce sens les examens d'imagerie sont de plus en plus précis et aident les médecins à poser les diagnostics et améliorer la prise en charge des malades.

La tomographie par émission de positons (TEP ou bien PET des anglophones) est un outil efficace pour l'examen non invasif du corps et fournit une gamme d'informations fonctionnelles.

Huang T et al ont mené une étude sur la valeur potentielle des multiples traceurs de tomographie par émission de positons (PET) , évaluée et comparée à la 2- [¹⁸F] fluoro-2-désoxy-Dglucose ([¹⁸F] FDG) pour l'imagerie du métabolisme du glucose chez une souris présentant une inflammation induite par la térébenthine. Ces traceurs de PET comprenaient [¹⁸F] fluorométhylcholine ([¹⁸F] FCH) pour l'imagerie du métabolisme de la choline, (S- [¹¹C] méthyl) -D-cystéine ([¹¹C] DMCYS) pour l'imagerie du métabolisme des acides aminés, [¹¹C] bis (zinc (II) -dipicolylamine) ([¹¹C] DPA-Zn²⁺) pour l'imagerie de l'apoptose, le 2- (4-N- [¹¹C] -méthylaminophényl) -6-hydroxybenzothiazole ([¹¹C] PIB) pour l'image de liaison β amyloïde et [¹⁸F] Fluorure de sodium (¹⁸F⁻) pour l'imagerie du métabolisme osseux. Les résultats démontrent que [¹⁸F] FDG semble être un traceur potentiel de PET pour l'imagerie des atteintes inflammatoires. [57]

Cet examen représente une véritable révolution, tant son succès a été rapide dans le bilan des toxicités neurologiques, sa sensibilité est supérieure à celle des autres examens, avec une spécificité, une précision de plus de 90% et une valeur prédictive de 85%. (Fuccio C et al).

➤ **Le PET SCAN et son apport dans la toxicité aux médicaments neurotoxiques**

Shirakawa T et al ont utilisé le [(18) F] FDG-PET comme biomarqueur d'imagerie de la neurotoxicité induite par un antagoniste des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), MK-801 (Dizocilpine) impliquant la dégénérescence cellulaire nerveuse dans la région du cortex rétrosplénial / cingulaire postérieur (RS / PC), ces antagonistes augmentent également l'utilisation locale de glucose cérébral. L'accumulation de [(18) F] FDG a été augmentée dans la région du cortex RS / PC du rat montrant la dégénérescence des cellules neuronales et détectée avant le début de la mort de ces dernières. Ces résultats suggèrent que [(18) F] FDG-PET, peut être utile comme biomarqueur d'imagerie prédictive pour détecter la neurotoxicité contre les antagonistes des récepteurs NMDA avec la même activité pharmacologique que le MK-801. [52]

Panayotis K. Thanos et al, ont étudié l'effet de la méthamphétamine (MA) qui est une drogue largement utilisée avec des effets dévastateurs sur la santé, elle augmente les concentrations extracellulaires de dopamine (DA), de norepinephrine (NE) et de sérotonine (5HT) en agissant sur le transporteur de chaque neurotransmetteur.

En utilisant la tomographie par émission de positons (PET) et la fluorodeoxyglucose analogue au glucose (FDG), le métabolisme régional de glucose du cerveau a été évalué chez les utilisateurs de MA. Chez Les utilisateurs désintoxiqués de MA, l'activité métabolique a augmenté dans le cortex pariétal et a diminué dans le thalamus et le striatum, bien qu'une certaine récupération de la fonction ait été observée dans le thalamus après abstinence prolongée.

D'autres études ont signalé une ré-augmentation du métabolisme dans le cortex pariétal, augmentation du métabolisme dans le girus cingulaire, l'amygdale, le striatum ventral et le cervelet, mais une diminution du métabolisme dans la zone insulaire et orbitofrontale chez les utilisateurs de MA abstinents. Enfin, les études PET utilisant [11C] PK 11195, qui sert de marqueur de l'activation de la microglie, ont également fourni des signes changements neuroinflammatoires dans le cerveau des utilisateurs de MA. [79, 82]

L'étude de Futterer SF et al a signalé que le Bevacizumab entraînait une restriction de la diffusion dans le lit de la tumeur de patients atteints de gliomes malins. Cette étude a évalué la restriction prolongée de la diffusion, dans le corps calleux (CC), des patients atteints de tumeurs malignes du cerveau traitées avec du bevacizumab. Ils ont rétrospectivement examiné

leur base de données sur les patients traités par Bevacizumab pour les tumeurs malignes du cerveau à la recherche de personnes ayant une diffusion restreinte dans le CC. L'examen TEP était en faveur d'atteintes hypometabolique dans tous les 4. Les résultats de la TEP au 18F-FDG étaient corrélés aux manifestations cliniques. [53]

Une autre étude de Liu CH et al avait comme objectif d'étudier l'imagerie fonctionnelle et les corrélations cliniques à long terme de la toxicité du thallium qui induit des lésions cellulaires due à une activité altérée de Na-K-ATPase.

Cette étude indique que les dommages causés au système nerveux central après une intoxication aigue au thallium peuvent être réversibles après un suivi à long terme. La (18) FDG PET a démontré l'atteinte du cerveau et était corrélée avec une déficience cognitive. [56]

Cependant l'étude de Orestes et al des modifications du métabolisme régional du glucose induit par un traitement au lithium à long terme dans un échantillon de personnes âgées n'a mené à aucune preuve d'augmentation de la captation de [18F] FDG-PET. Les patients traités (par rapport à ceux du groupe placebo) avaient une captation de glucose significativement plus faible dans plusieurs régions du cervelet et, de façon moins évidente dans les deux hippocampes. Par conséquent, les données ne soutiennent pas l'idée que la réponse neurotrophique associé à l'effet du lithium dans les modèles expérimentaux et chez les humains soient associés à une augmentation du cerveau régional métabolisme. À l'inverse, l'utilisation chronique du lithium peut être associée à un effet contraire, en particulier dans le cervelet et des structures du lobe temporal médian. Les implications cliniques de cet effet doivent encore être élucidé. [70]

➤ **Le PET SCAN et son apport dans la toxicité au méthotrexate :**

La neurotoxicité peut constituer le facteur limitant du traitement oncologique et être responsable d'un impact sur la qualité de vie. Cette toxicité dépend bien sûr de la voie d'injection du traitement (systémique ou i.t.), mais elle est surtout en fonction de la capacité des agents cytotoxiques à traverser la BHE.

De manière générale, les médicaments dont la toxicité neurologique est la plus importante sont les plus lipophiles ; ce sont ceux dont la diffusion à travers les membranes est la plus aisée et notamment le méthotrexate.

Le méthotrexate (MTX) avec ou sans irradiation crânienne est une composante cruciale de la thérapie multimodale pour traiter et prévenir la maladie du SNC et aussi l'agent offensant le plus souvent impliqué capable d'induire des complications neurologiques.

L'étude de Salkade PR et al a montré que l'incidence du leucoencéphalopathie induite par le méthotrexate varie de 3 à 10% et varie avec la dose, la voie d'administration et la fréquence du MTX administré, les facteurs de risque étant le traitement à dose élevée, la voie intrathécale, le jeune âge et l'association avec l'irradiation crânienne. [58]

Mckinney et al, ont passé en revue 32 patients (âges de 11 à 70 ans) sur une période de 8 ans diagnostiquée avec une leucoencéphalopathie toxique liée à un médicament avec l'apparence de la matière blanche periventriculaire symétrique bilatérale réduite à la diffusion de l'IRM initiale. Sur 32 patients atteints de leucoencéphalopathie toxique due à divers médicaments, le MTX était le facteur causal chez 3 patients.

Mahoney et al, ont rapporté 95 patients sur 1218 (7,8%) avec une neurotoxicité aiguë induite par MTX et ont décrit la majorité des événements comme des convulsions. [69,71]

La présentation initiale de la neurotoxicité du MTX aiguë peut être expliquée en fonction du dérèglement métabolique de la carence en folate et de l'élévation de l'homocystéine qui a été induite par des effets cumulatifs de l'administration répétée de MTX, ce qui aurait pu aboutir à une vasculopathie à petits vaisseaux ou peut avoir des effets excitotoxiques indirects.

Dans notre étude, chez la patiente, la TEP/TDM a permis de déceler la toxicité liée au méthotrexate avant même l'apparition de signes cliniques, cette toxicité était décelé après les dernières cures par la réalisation d'une TEP/TDM qui a, par ailleurs, mis en évidence une progression tumorale avec apparition de nouveaux foyers aux niveaux médiastinal et abdominal avec visualisation d'une ascite de grande abondance non hypermétabolique. A l'étage encéphalique, la captation corticale était manifestement effondrée en comparaison avec celle des noyaux gris centraux. L'hypométabolisme cortical cerebral était concomitant avec l'apparition d'une toxicité hépatique manifestée biologiquement par une augmentation des transaminases sériques. Malheureusement, nous n'avons trouvé que très peu de données dans la littérature sur ce sujet spécifique. D'une autre manière, certains auteurs ont fait recours à l'imagerie scintigraphique en mode mono photonique pour étudier les modifications du débit sanguin cérébral chez des patient traité pat MTX.

L'enregistrement SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography ou tomographie par émission mono photonique TEMP en français) est une technique permettant d'obtenir des reconstructions d'images tridimensionnelles du débit sanguin cérébral. Les radiopharmaceutiques marqués au Technetium-99m et utilisés spécifiquement pour visualiser

le débit sanguin cérébral sont principalement l'Hexaméthyl-Propylène-Amine Oxime (HMPAO) et l'EthylCystéinate Dimer ou bécisate (ECD).

Karabacak et al ont évalué le débit sanguin régional chez un enfant de 6 ans présentant un mutisme kinétique, en utilisant la tomographie par émission de photons individuels (SPECT) à ^{99m}Tc-HMPAO suite à une forte dose de traitement au méthotrexate par voie intraveineuse. Bien que les résultats de la tomodensitométrie radiographique aient diminué la densité dans les ganglions basiques bilatéraux et les noyaux thalamiques avec une diminution de l'affaiblissement réduit de la matière blanche périventriculaire, un schéma de perfusion profondément anormal global et dominant impliquant des matières grises et blanches a été observé dans l'étude SPECT. Le traitement du système nerveux central avec une chimiothérapie intraveineuse à dose élevée peut entraîner des anomalies profondes dans le flux sanguin blanc et gris et une évaluation précoce de la neurotoxicité peut être identifiée par ^{99m}Tc-HMPAO SPECT dans le groupe d'âge pédiatrique [55].

La rareté des publications concernant l'apport de la TEP peuvent également être rattachée à la technique d'acquisition incluant rarement l'étage encéphalique. Les diagnostics différentiels sont surtout les hypométabolismes régionaux dus à la radiothérapie et certaines formes d'encéphalites [83, 84.85]

✓ Prévention

En matière de neurotoxicité périphérique, les progrès attendus tiennent d'une part aux résultats statistiques des protocoles successifs mis en place et de leurs adaptations empiriques, mais aussi à une meilleure compréhension physiopathologique.

- Neuropathie liée à l'administration systémique d'antimitotiques :

Concernant les neuropathies liées à l'administration systémique d'antimitotiques, aucun médicament n'a fait la preuve d'une efficacité curative. Les mesures les plus utiles restent le traitement antidouleur et la physiothérapie. La neuropathie liée aux dérivés du platine pourrait être partiellement sensible à un traitement préventif par vitamine E, avec une preuve de niveau 2 pour certains.

La détermination préventive de profils pharmacologiques à risque dans la cinétique de la vincristine reste du domaine de la perspective, compte tenu du grand nombre de facteurs capables d'interférer : enzymes de son métabolisme intermédiaire, variétés de cytochrome p450 3A, taux d'expression de canaux hERG K⁺, de MDR (multidrug resistance proteins) et

de protéines associées, polymorphismes des intermédiaires des voies de signalisation cellulaire comme p38-MAP kinase ou PI3K/Akt kinase. Une détermination systématique de tous ces facteurs serait très lourde et guère accessible à une technologie unique de microarrays. Ces mêmes remarques valent pour les autres médications à neurotoxicité périphérique. [76,78]

- Neurotoxicité médullaire liée aux injections IT

Dans ce domaine et bien qu'il n'y ait pas de preuve tangible, le traitement curatif a coutume d'utiliser les agents capables de favoriser la voie de la méthylation folate-dépendante, dès lors que les injections comportent du méthotrexate (S-adenosyl-méthionine ou autres donneurs de méthyl ; folinate de calcium ; cyanocobalamine ; méthionine) . [78]

✓ **Traitement**

La neurotoxicité du méthotrexate est souvent traitée avec aminophylline (2-5 mg/kg), un antagoniste compétitif d'adénosine. L'aminophylline a complètement résolu des symptômes neurotoxiques dans 4 de 6 patients dans une étude . Cette neurotoxicité est aussi réduite en administrant leucovorin 24-36 heures après MTX . [75]

➤ **Perspectives d'avenir : Autres moyens d'imagerie hybride.**

En PET, les isotopes utilisés sont de demi-vie très brève (de quelques minutes à quelques heures), leur schéma de désintégration est simple.

La TEP couplée au TDM est devenue une imagerie hybride de référence en cancérologie et, à l'heure actuelle, plus aucun constructeur ne commercialise de TEP non couplée au TDM. Le développement de l'imagerie multi-modalités se poursuit actuellement avec l'apparition de systèmes hybrides couplant la TEP avec l'IRM. Bien que les preuves de faisabilité de tels systèmes soient contemporaines de celles des systèmes TEP/TDM, leur implantation hospitalière est très récente, encore peu répandue, et sera vraisemblablement amenée à se développer dans les années à venir. De manière synthétique, certains problèmes technologiques se posent avec ces systèmes :

- ✓ La sensibilité des photomultiplicateurs TEP au champ magnétique de l'IRM.
- ✓ La perturbation du champ magnétique par les détecteurs TEP.

- ✓ La correction d'atténuation des images TEP visant à permettre une semi quantification fiable de la distribution du radiotracteur. En effet, en imagerie TEP/TDM, les images TDM permettent de calculer la carte des coefficients d'atténuation des tissus à partir de l'atténuation des rayons X. En IRM, les images ne permettent pas de calculer directement les coefficients d'atténuation des rayons par les tissus. Bien que le problème ne soit pas totalement résolu, plusieurs méthodes de segmentation d'image sont en développement afin d'obtenir une carte des coefficients d'atténuation à partir des images IRM.

Par rapport à la TEP/TDM, la TEP/IRM permet une nette amélioration de la qualité de l'image (contraste) des tissus mous, tel que le cerveau. Par ailleurs, cette imagerie hybride permet de combiner les nombreuses séquences fonctionnelles ou moléculaires de l'IRM, (perfusion, diffusion, spectroscopie...) avec les images TEP. Enfin, la réduction de l'irradiation du patient (dose équivalente de l'ordre de 10 à 15 mSv pour un TEP/TDM corps entier contre 4 à 6 mSv pour une TEP/IRM), semble particulièrement intéressante pour les enfants et les adultes jeunes qui, du fait de leur pathologie, sont amenés à bénéficier de TEP itératives (exemple du lymphome).

Conclusion

La neurotoxicité peut constituer le facteur limitant du traitement oncologique et être responsable d'un impact sur la qualité de vie. Cette toxicité dépend bien sûr de la voie d'injection du traitement (systémique ou i.t.), mais elle est surtout fonction de la capacité des agents cytotoxiques à traverser la BHE.

Les médicaments diffusant aisément (agents alkylants, dérivés du platine, aracytine ou méthotrexate) sont ceux dont la toxicité neurologique est la plus importante. Malgré une meilleure connaissance à l'heure actuelle des différents tableaux neurologiques susceptibles de survenir, du fait de la multiplicité des traitements reçus potentiellement neurotoxiques (autres chimiothérapies, médicaments associés, neurochirurgie, radiothérapie), il est parfois difficile d'affirmer formellement la responsabilité d'un médicament.

Celle-ci doit en tout cas être évoquée après s'être assuré de l'absence des différents diagnostics différentiels.

Les troubles les plus fréquents et les mieux documentés sont les EP et les NP. La prise en charge en est très complexe et nécessite des consultations spécialisées multidisciplinaires afin d'éviter l'installation des symptômes, sinon de les détecter le plus précocement possible pour limiter le risque de séquelles irréversibles.

À l'avenir, un effort particulier devra être porté sur les traitements préventifs afin de renforcer les résultats à ce jour encourageants.

Ce travail de thèse s'est basé sur l'étude des principaux aspects de la toxicité neurologique due au traitement chimiothérapeutique et plus précisément au méthotrexate, ainsi que l'intérêt de PET-scan dans la détection précoce de telle complication. Le PET-Scanner peut finalement être considéré comme un examen très performant dans le diagnostic précoce de toxicité neurologique des anticancéreux, surtout que cet examen est appelé à voir de nouveaux jours meilleurs avec de nouvelles molécules plus spécifiques que le 18F-FDG. Cependant cette technique n'est pas parfaite avec des faux positifs de captation du 18-FDG. Ceux-ci peuvent être liés à des états physiologiques inhabituels, des artefacts techniques ou à des pathologies bénignes. Une certaine vigilance devrait être maintenue ainsi qu'une corrélation avec les signes cliniques pour minimiser le risque de mauvaise interprétation. Mais dans tous les cas une analyse minutieuse de l'examen peut renseigner sur des éléments particulièrement utile sur la continuité du traitement démarré.

RESUME

Titre: TEP au 18 FDG et toxicité neurologique des traitements anticancéreux

Auteur: AGOUZAL LOUBNA

Rapporteur: Pr. A. BIYI

Mots clés: TEP-TDM au 18-FDG /Toxicité neurologique/ anticancéreux/ méthotrexate.

La neurotoxicité des anticancéreux est fréquente et représente le principal facteur limitant du traitement après la toxicité hématologique. Cette toxicité dépend bien sûr de la voie d'injection du traitement (systémique ou intrathécale.), mais elle est surtout en fonction de la capacité des agents cytotoxiques à traverser la barrière hémato-encéphalique. L'atteinte neurologique peut concerner le système nerveux central (SNC), le système nerveux périphérique (SNP) ou les deux simultanément.

Le méthotrexate est un cytostatique de la famille des antifolates utilisé depuis de nombreuses années pour le traitement des tumeurs solides et des hémopathies malignes. Sa physiopathologie réside dans l'inhibition de la dihydrofolate reductase, qui peut augmenter l'adénosine et l'homocystéine, l'adénosine peut dilater des vaisseaux sanguins cérébraux, ralentir la sortie de neurotransmetteurs aux jonctions presynaptique, modifier la réponse postsynaptique et ralentir le taux de décharge de neurone. Sa neurotoxicité subaiguë a été rapportée dans 3-15 %.

Le TEP-Scanner au 18-FDG est considéré comme un examen très utile dans la prise en charge des patients cancéreux. Il peut également mettre en évidence des anomalies du métabolisme glucidiques en rapport avec une toxicité de l'agent thérapeutique. Au niveau cérébral, ces anomalies peuvent être détectées bien avant celles observées sur d'autres examens morphologiques notamment l'IRM.

A travers un cas de patiente suivi pour lymphome et traitée par une polychimiothérapie incluant le méthotrexate, nous soulignons l'intérêt du PET-scan au 18F-FDG dans la toxicité neurologique des traitements anticancéreux.

Summary

Title: PET-Scanner in 18-FDG and Neurological Toxicity of Cancer Therapy

Author: AGOUZAL LOUBNA

Supervisor: Prof. A. BIYI

Keywords: 18-FDG PET / CT / Neurologic toxicity /anticancer drug / methotrexate

The neurotoxicity of anticancer drugs is common and is the main limiting factor of treatment after haematological toxicity. This toxicity depends of course on the route of administration of the treatment (systemic or intrathecal), but it is mainly based on the ability of the cytotoxic agents to cross the blood–brain barrier . Neurological impairment may involve the central nervous system (CNS), peripheral nervous system (PNS) or both simultaneously.

Methotrexate is a cytostatic of the antifolate family used for many years for the treatment of solid tumors and malignant blood diseases. Its pathophysiology lies in the inhibition of dihydrofolate reductase, which can increase adenosine and homocysteine, adenosine can dilate cerebral blood vessels, slow the exit of neurotransmitters to presynaptic junctions, alter the postsynaptic response and slow down the discharge rate of neuron. Its subacute neurotoxicity was reported in 3-15%.

The 18-FDG PET-Scanner is considered a very useful examination in the management of cancer patients. It may also demonstrate abnormalities in carbohydrate metabolism related to toxicity of the therapeutic agent. At the cerebral level, these abnormalities can be detected well before those observed on other morphological examinations including MRI.

Through a case of patient followed for lymphoma and treated with multidrug therapy including methotrexate, we emphasize the interest of PET scanner at 18F-FDG in the neurological toxicity of anticancer treatments.

ملخص

العنوان: التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بالفليورويوكسيكليكوريدز والسمية العصبية للعلاج السرطان
المؤلف: أكوزال لبنى
المشرف: الأستاذ عبد الحميد بيبي
الكلمات الرئيسية: التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بالفليورويوكسيكليكوز / السمية العصبية / مضاد للسرطان المخدرات / ميثوتريكسيت

السمية العصبية للأدوية المضادة للسرطان شائعة وهي العامل الرئيسي المحدد للعلاج بعد سمية الدم. هذه السمية تعتمد بالطبع على طريق إدارة الحقن (النظامية أو داخل القراب)، ولكنها تعتمد أساسا على قدرة العوامل السامة للخلايا لعبور حاجز الدم في الدماغ. قد ينطوي ضعف الأعصاب على الجهاز العصبي المركزي، الجهاز العصبي المحيطي أو كليهما في نفس الوقت.

يعتبر الميثوتريكسيت كدواء مثبط لنمو الخلايا ، ينتمي لمجموعة الأنتيفولات وقد استخدم منذ سنوات عديدة لعلاج الأورام الصلبة وأمراض الدم الخبيثة. تكمن فيزيولوجيته المرضية في تثبيط الديهيدروفولات المختزلة، والتي يمكن أن تزيد من الأدينوزين و هوموسيستين، الأدينوزين يمكن أن يوسع بدوره الأوعية الدموية الدماغية، إبطاء خروج الناقلات العصبية إلى التقاطعات البريسينابتيكية، تغيير الإستجابة بعد سينابتيكية، وكذا إبطاء معدل تصريف الخلايا العصبية. تم الإبلاغ عن السمية العصبية شبه الحادة بمعدل 3% إلى 15%.

اما بالنسبة للتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بالفليورويوكسيكليكوريدز فهو يعتبر فحصا مهما جدا لرعاية مرضى السرطان. اذ يمكن أن يظهر أيضا الشذوذات الأيضية للكربوهيدرات المتعلقة بسمية العامل المضاد. على مستوى الدماغ، يمكن الكشف عن هذه التشوهات جيدا قبل اللاتي لوحظت على الامتحانات المورفولوجية الأخرى بما في ذلك التصوير بالرنين المغناطيسي.

من خلال حالة متابعة مريض يعاني من سرطان الغدد اللمفاوية ومعالجته بالعقاقير المتعددة بما في ذلك الميثوتريكسيت، نؤكد دور التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بالفليورويوكسيكليكوريدز في السمية العصبية للعلاجات المضادة للسرطان

Références

1. Commission Électrotechnique Internationale (IEC), International Electrotechnical Vocabulary (IEV) Ref 393-11-08, p 350-370
2. W. H. Sweet, « The Uses of Nuclear Disintegration in the Diagnosis and Treatment of Brain Tumor », N Engl J Med, vol. 245,DOI) décembre 1951, p 210-225
3. T. Beyer, D. W. Townsend, T. Brun, P. E. Kinahan, M. Charron, R. Roddy, J. Jerin, J. Young, L. Byars et R. Nutt, « A combined PET/CT scanner for clinical oncology », J Nucl Med., vol. 41, no 8,2000 , p. 1369-1379 .
4. P. J. Pichler, « Latest advances in molecular imaging instrumentation », J Nucl Med., vol. 49, no Suppl 2,S5 .p ,2008juin –108.jnumed/10.2967DOI)S 23.
5. Hodolic M, Michaud L, Huchet V, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, Vereb M, Fettich J, Talbot JN, « Consequence of the introduction of routine FCH PET/CT imaging for patients with prostate cancer: a dual centre survey », Radiol Oncol, vol. 48, no 1, .p ,2014
6. Lin CY, Chen JH, Liang JA, Lin CC, Jeng LB, Kao CH, « 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis », Eur J Radiol, vol. 81, no 9,p ,2012 2417-22.
7. Grant FD, Fahey FH, Packard AB, Davis RT, Alavi A, Treves ST, « Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer », J Nucl Med, vol. 49, no 1,78-68 .p ,2008
8. Drubach LA, Johnston PR, Newton AW, Perez-Rossello JM, Grant FD, Kleinman PK, « Skeletal trauma in child abuse: detection with 18F-NaF PET », Radiology, vol. 255, no 1, .81-173 .p ,2010
9. Burn DJ, Sawle GV, Brooks DJ, « Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data », J Neurol Neurosurg Psychiatry, vol. 57, no 3, .84-278 .p ,1994
10. F. M. Bengel, T. Higuchi, M. S. Javadi et R. Lautamäki, « Cardiac positron emission tomography », J Am Coll Cardiol., vol. 54, 15-1 .p ,2009

11. Skehan SJ, Brown AL, Thompson M, et al. Imaging features of primary and recurrent esophageal cancer at FDG PET. *Radiographics* 2000;20(3): 713–23.
12. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, vande Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life : A systematic review. *Support Care Cancer* 2014;22:2261-9
13. Pereira S, Fontes F, Sonin T, et al. Neurological complications of breast cancer : A prospective cohort study. *Breast* 2015; 24:582-7.
14. Mols F, Beijers T, Lemmens V, et al. Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2- to 11-year colorectal cancer survivors : Results from the population-based -PROFILES registry. *J Clin Oncol* 2013;31: 2699-707.
15. Screnci D, McKeage MJ, Galettis P, et al. Relationships between hydrophobicity, reactivity, accumulation and peripheral nerve toxicity of a series of platinum drugs. *Br J Cancer* 2000;82:966-72.
16. Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;82:51-77. 6
Chauncey TR, Showel JL, Fox JH.-Vincristine neurotoxicity. *JAMA* 1985; 254:507.
17. La Rocca RV, Meer J, Gilliatt RW, et al. Suramin-induced polyneuropathy.-*Neurology* 1990;40:954-60.
18. Thawani SP, Tanji K, De Sousa EA, et al. Bortezomib-associated demyelinating neuropathy – clinical and pathologic features. *J Clin Neuromuscul Dis* 2015; 16:202-9.
19. Moehler T. Clinical experience with thalidomide and lenalidomide in multiple myeloma. *Curr Cancer Drug Targets* 2012; 12:372-90.
20. Swain SM, Arezzo JC. Neuropathy associated with microtubule inhibitors : Diagnosis, incidence, and management. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008;6:455-67.
21. Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, et al. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol* 2006;24:918-24.
22. Eeles R, Tait DM, Peckham MJ. -Lhermitte’s sign as a complication of cisplatin-containing chemotherapy for testicular cancer. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:905-7.

23. Sobol U, Stiff P. Neurologic aspects of plasma cell disorders. *Handb Clin -Neurol* 2014;120:1083-99.
24. Khrunin AV, Moisseev A, Gorbunova V, Limborska S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J* 2010;10:54-61.
25. Oldenburg J, Kraggerud SM, Brydoy M, et al. Association between long-term neurotoxicities in testicular cancer survivors and polymorphisms in glutathione-transferase-P1 and -M1, a retrospective cross sectional study. *J Transl Med* 2007;5:70.
26. McWhinney-Glass S, Winham SJ, Hertz DL, et al. Cumulative genetic risk predicts platinum / taxane-induced neurotoxicity. *Clin Cancer Res* 2013;19:5769-76.
27. Leal AD, Qin R, Atherton PJ, et al. North Central Cancer Treatment Group / Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel / carboplatin-induced peripheral neuropathy : A phase 3 randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Cancer* 2014;120:1890-7.
28. Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatininduced sensory neurotoxicity (N08CB/ Alliance). *J Clin Oncol* 2014;32:997-1005.
29. Wolf SL, Qin R, Menon SP, et al. -Placebo-controlled trial to determine the effectiveness of a urea / lactic acid-based topical keratolytic agent for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome : North Central Cancer Treatment Group Study N05C5. *J Clin Oncol* 2010;28:5182-7.
30. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy : A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1359-67.
31. Smith EM, Pang H, Ye C, et al. Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-inducedperipheral neuropathy (CIPN) : A secondary analysis of randomized controlled trial – CALGB / alliance 170601. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015 ;

32. Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68: 230-6.
33. Soffietti R, Trevisan E, Ruda R. Neurologic complications of chemotherapy and other newer and experimental approaches. *Handb Clin Neurol* 2014;121:1199-218.
34. Ogawa T, Kanno I, Shishido F, et al. Clinical value of PET with 18F-fluorodeoxyglucose and L-methyl-11C-methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury. *Acta Radiol* 1991;32(3):197–202
35. Patel PN. Methylene blue for management of Ifosfamide-induced encephalopathy. *Ann Pharmacother* 2006;40:299-303.
36. Koenig H, Patel A. The acute cerebellar syndrome in 5-fluorouracil chemotherapy : A manifestation of fluoroacetate intoxication. *Neurology* 1970;20:416.
37. Renouf D, Gill S. Capecitabine-induced cerebellar toxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:70-1.
38. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer and cancer treatment-associated cognitive change : An update on the state of the science. *J Clin Oncol* 2012;30:3675-86.
39. Phillips KA, Bernhard J. Adjuvant breast cancer treatment and cognitive function : Current knowledge and research directions. *J Natl Cancer Inst* 2003;95: 190-7.
40. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, et al. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:1080-6.
41. Deprez S, Amant F, Smeets A, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *J Clin Oncol* 2012;30:274-81.
42. Deprez S, Vandembulcke M, Peeters R, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced alterations in brain activation during multitasking and its relation with cognitive complaints. *J Clin Oncol* 2014;32:2031-8.
43. Conroy SK, McDonald BC, Ahles TA, et al. Chemotherapy-induced amenorrhea : A prospective study of brain activation changes and neurocognitive correlates. *Brain Imaging Behav* 2013;7:491-500.

44. Lopez Zunini RA, Scherling C, Wallis N, et al. Differences in verbal memory retrieval in breast cancer chemotherapy patients compared to healthy controls: A prospective fMRI study. *Brain Imaging Behav* 2013;7:460-77.
45. Christie LA, Acharya MM, Parihar VK, et al. Impaired cognitive function and hippocampal neurogenesis following cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2012;18:1954 .
46. (1) Geddes, J. R., Burgess, S., Hawton, K., Jamison, K., and Goodwin, G. M. (2004) Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Psychiatry* 161, 217–222.
47. Cipriani, A., Pretty, H., Hawton, K., and Geddes, J. R. (2005) Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am. J. Psychiatry* 162, 1805–1819.
48. Ohgami, H., Terao, T., Shiotsuki, I., Ishii, N., and Iwata, N. (2009) Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *Br J. Psychiatry* 194, 464–465.
49. Forlenza, O. V., de Paula, V. J., Machado-Vieira, R., Diniz, B. S., and Gattaz, W. F. (2012) Does lithium prevent Alzheimer’s disease? *Drugs Aging* 29, 335–342.
50. Chio, A., and Mora, G. (2012) The final chapter of the ALS` lithium saga. *Lancet Neurol.* 12, 324–325.
51. Macdonald, A., Briggs, K., Poppe, M., Higgins, A., Velayudhan, L., and Lovestone, S. (2008) A feasibility and tolerability study of lithium in Alzheimer’s disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 23 (7), 704–711.
52. Hampel, H., Ewers, M., Bürger, K., Annas, P., Mörtberg, A., Bogstedt, A., Frölich, L., Schröder, J., Schönknecht, P., Riepe, M. W., Kraft, I., Gasser, T., Leyhe, T., Möller, H. J., Kurz, A., and Basun, H. (2009) Lithium trial in Alzheimer’s disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J. Clin. Psychiatry* 70(6), 922–931.
53. Forlenza, O. V., Diniz, B. S., Radanovic, M., Santos, F. S., Talib, L.L., and Gattaz, W. F. (2011) Disease-modifying properties of longterm lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J. Psychiatry* 198, 351–356.

54. Terao, T., Nakano, H., Inoue, Y., Okamoto, T., Nakamura, J., and Iwata, N. (2006) Lithium and dementia: a preliminary study. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 1125–1128.
55. Nunes, P. V., Forlenza, O. V., and Gattaz, W. F. (2007) Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J. Psychiatry* 190, 359–360.
56. Kessing, L. V., Forman, J. L., and Andersen, P. K. (2010) Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord.* 12, 87–94.
57. Machado-Vieira, R., Manji, H. K., and Zarate, C. A., Jr (2009) The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord.* 11 (Suppl 2), 92–109.
58. Suwalska, A., Sobieska, M., and Rybakowski, J. K. (2010) Serum brain-derived neurotrophic factor in euthymic bipolar patients on prophylactic lithium therapy. *Neuropsychobiology* 62, 229–234.
59. Rybakowski, J. K., and Suwalska, A. (2010) Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 13, 617–622.
60. Knijff, E. M., Breunis, M. N., Kupka, R. W., de Wit, H. J., Ruw Hof, C., Akkerhuis, G. W., Nolen, W. A., and Drexhage, H. A. (2007) An imbalance in the production of IL-1beta and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar Disord.* 9, 743–753.
61. Guloksuz, S., Altinbas, K., Aktas Cetin, E., Kenis, G., Bilgic Gazioglu, S., Deniz, G., Oral, E. T., and van Os, J. (2012) Evidence for an association between tumor necrosis factor-alpha levels and lithium response. *J. Affective Disord.* 143, 148–152.
62. Khairova, R., Pawar, R., Salvatore, G., Juruena, M. F., de Sousa, R. T., Soeiro-de-Souza, M. G., Salvador, M., Zarate, C. A., Gattaz, W.F., and Machado-Vieira, R. (2012) Effects of lithium on oxidative stress parameters in healthy subjects. *Mol. Med. Rep.* 5, 680–682. de Sousa, R.
63. Terao, T., Zarate, C. A., Jr, Zanetti, M. V., Costa, A. C., Talib, L. L., Gattaz, W. F., and Machado-Vieira, R. (2014) Oxidative stress in early stage Bipolar Disorder and the association with response to lithium. *J. Psychiatr. Res.* 50, 36–41

64. Shirakawa T1, Mitsuoka K, Kuroda K, Miyoshi S, Shiraki K, Naraoka H, Noda A, Fujikawa A, Fujiwara M , [18F]FDG-PET as an imaging biomarker to NMDA receptor antagonist-induced neurotoxicity *Toxicol Sci.* 2013 May;133(1):13-21.
65. Futterer SF1, Nemeth AJ, Grimm SA, Ragin AB, Chandler JP, Muro K, Marymont MH, Raizer JJ. Diffusion abnormalities of the corpus callosum in patients receiving bevacizumab for malignant brain tumors: suspected treatment toxicity. *J Neurooncol.* 2014 May;118(1):147-53.
66. Barry RL1,2,3,4, Byun NE5,6,7, Tantawy MN5,8, Mackey CA5, Wilson GH 3rd5, Stark AJ5,9, Flom MP5,9, Gee LC10, Quarles CC5,8,11,12,13. In vivo neuroimaging and behavioral correlates in a rat model of chemotherapy-induced cognitive dysfunction. *Brain Imaging Behav.* 2017
67. Karabacak NI1, Ozturk G, Gucuyener K, Gokcora N, Gursel T. Assessment of brain perfusion by 99mTc-HMPAO SPECT in akinetic mutism due to high-dose intravenous methotrexate therapy. *Childs Nerv Syst.* 1997 Oct;13(10):560-2
68. Liu CH1, Lin KJ, Wang HM, Kuo HC, Chuang WL, Weng YH, Shih TS, Huang CC. Brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F FDG PET) in patients with acute thallium intoxication. *Clin Toxicol (Phila).* 2013 Mar;51(3):167-73
69. Huang T1, Wang H, Tang G, Liang X, Nie D, Yi C, Wu K. A comparative uptake study of multiplexed PET tracers in mice with turpentine-induced inflammation. *Molecules.* 2012 Nov 26;17(12):13948-59.
70. Deepa Bhojwani, Noah D. Sabin, Deqing Pei, Jun J. Yang, Raja B. Khan, John C. Panetta, Kevin R. Krull, Hiroto Inaba, Jeffrey E. Rubnitz, Monika L. Metzger, Scott C. Howard, Raul C. Ribeiro, Cheng Cheng, Wilburn E. Reddick, Sima Jeha, John T. Sandlund, William E. Evans, Ching-Hon Pui, and Mary V. Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Volume 32 number 9 March 20 2014.
71. Case JT. History of radiation therapy. *Prog Radiat Ther* 1958;1:13–41.
72. Rubin P, Cassarett G. A direction for clinical radiation pathology. In: Vaeth JM, Green JP, Schroeder AF, et al, editors. *Frontiers of radiation therapy and oncology VI.* Baltimore (MD): University Park Press; 1972. p. 1–16.

73. Milano MT, Constone LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol* 2007;17(2): 131–40.
74. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol* 2005;44(1):13–22.
75. Nutting C, Dearnaley DP, Webb S. Intensity modulated radiation therapy: a clinical review. *Br J Radiol* 2000;73(869):459–69.
76. Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiat Res* 2000;153(4):357–70.
77. Shah R, Vattoth S, Jacob R, et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics* 2012;32(5): 1343–59.
78. Chan YL, Leung SF, King AD, et al. Late radiation injury to the temporal lobes: morphologic evaluation at MR imaging. *Radiology* 1999;213(3):800–7.
79. De Bree R, Mehta DM, Snow GB, et al. Intracranial metastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(2):217–21.
80. Liran Domachevsky ,MDa,b, Heather A. Jacene, MDa,b, Christopher G. Sakellis, MDa,b, Chun K. Kim, MDb,* Postradiation Changes in Tissues Evaluation by Imaging Studies with Emphasis on Fluorodeoxyglucose-PET/ Computed Tomography and Correlation with Histopathologic Findings , *PET Clin* 9 (2014) 217–235
81. Fulvia Brugnoletti, MD1, E. Brannon Morris, MD1,2, Fred H. Laningham, MD3,4, Zoltán Patay, MD, PhD3,4, Jennifer L Pauley, PharmD5,6, Ching-Hon Pui, MD1,2, Sima Jeha, MD1,2, and Hiroto Inaba, MD, PhD1,2 Recurrent Intrathecal Methotrexate Induced Neurotoxicity in an Adolescent with Acute Lymphoblastic Leukemia: Serial Clinical and Radiologic Findings. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 February ; 52(2): 293–295. doi:10.1002/pbc.21764.
82. Forlenza,* ,† Artur Martins Novaes Coutinho,‡ Ivan Aprahamian,† Silvana Prando,‡ Luciana Lucas Mendes,‡ Breno S. Diniz,§ Wagner F. Gattaz,† and Carlos A. Buchpiguel‡ Long-Term Lithium Treatment Reduces Glucose Metabolism in theCerebellum and Hippocampus of Nondemented Older Adults: An [18F]FDG-PET Study Orestes V.

83. Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol* 2008;19:178-84.
84. Fisher MJ, Khademian ZP, Simon EM, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Diffusion-weighted MR imaging of early Methotrexate-Related Neurotoxicity in Children. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1686-9.
85. Rollins N, Winick N, Bash R, Booth T. Acute Methotrexate Neurotoxicity: Findings on Diffusion-Weighted Imaging and Correlation with Clinical Outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1688-95.
86. Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Toxic encephalopathy. *N Engl J Med* 2001;345:425-32.
87. McKinney AM, Kieffer SA, Paylor RT, SantaCruz KS, Kendi A, Lucato L. Acute Toxic Leukoencephalopathy: Potential for Reversibility Clinically and on MRI with Diffusion-Weighted and FLAIR Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:192-206.
88. Mahoney DH Jr, Shuster JJ, Nitschke R, Lauer SJ, Steuber CP, Winick N, et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: An association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy-a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1712-22.
89. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR Imaging of Brain. *Radiology* 2000;217:331-45.
90. Sandoval C, Kutscher M, Jayabose S, Tenner M. Neurotoxicity of intrathecal methotrexate: MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1887-90.
91. Thrash B, Thiruchelvan K, Ahuja M, Suppiramaniam V, Dhanasekaran M. Methamphetamine-induced neurotoxicity: the road to Parkinson's disease. *Pharmacological reports: PR.* 2009; 61(6):966–77. PMID: 20081231.
92. Ferrucci M, Giorgi FS, Bartalucci A, Busceti CL, Fornai F. The effects of locus coeruleus and norepinephrine in methamphetamine toxicity. *Current neuropharmacology.* 2013; 11(1):80–94. doi: 10.2174/157015913804999522 PMID: 23814540; PubMed Central

- 93.** Halpin LE, Collins SA, Yamamoto BK. Neurotoxicity of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Life sciences*. 2014; 97(1):37–44. doi: 10.1016/j.lfs.2013.07.014 PMID: 23892199; PubMed Central
- 94.** Krasnova IN, Cadet JL. Methamphetamine toxicity and messengers of death. *Brain research reviews*. 2009; 60(2):379–407. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.03.002 PMID: 19328213; PubMed Central
- 95.** Dropcho EJ. Neurotoxicity of radiation therapy. *Neurol Clin* 2010;28(1):217–34.
- 96.** Schultheiss TE, Stephens LC, Maor MH. Analysis of the histopathology of radiation myelopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(1):27–32.
- 97.** Wang PY, Shen WC, Jan JS. Serial MRI changes in radiation myelopathy. *Neuroradiology* 1995;37(5): 374–7.

Serment de Galien

Je jure en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples:

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,
- D'exercer ma profession avec conscience et de respecter dans l'exercice de la Pharmacie, non seulement les lois en vigueur mais aussi les règles de l'honneur de la probité et du désintéressement,
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment que je sois moi-même honoré et estimé de mes confrères et de mes Clients.



التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بالفليويوكسيكليكورودز والسمية العصبية لعلاج السرطان

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة : لبنى أكوزال

المزداد في 24 يونيو 1989 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بالفليوروديوكسيكليكور / السمية العصبية /
مضاد للسرطان المخدرات / ميثوتريكسيت

تحت إشراف الأساتذة المحترمين :

رئيس

الأستاذ: عبد القادر بالمكي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

مشرف

الأستاذ: عبد الحميد بيبي

أستاذ في الطب النووي

الأستاذ: مولاي العباس فوزي

أستاذ في علم الدواء

أعضاء

الأستاذ: رشيد نجاري

أستاذة في علم الصيدلة القائمة على الإدراك الحسي