

Complications neurologiques centrales des traitements anticancéreux, ce que le réanimateur doit savoir

Central Nervous System Complications of Anticancer Treatments

F. Bompaire · O. Aupee · D. Ricard · D. Psimaras

Reçu le 26 mai 2016 ; accepté le 30 novembre 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé La radiothérapie cérébrale et les chimiothérapies intrathécales et systémiques peuvent entraîner des complications neurologiques centrales. Pour certains produits et protocoles, la toxicité neurologique est dose-limitante. Des tableaux pouvant engager le pronostic vital d'encéphalopathie aiguë, d'épilepsie, d'encéphalopathie postérieure réversible, de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'événements vasculaires cérébraux sont de mieux en mieux décrits. Les produits incriminés sont nombreux, la plupart ayant un profil de toxicité neurologique qui leur est propre. La conduite à tenir dépend de l'étiologie et parfois de l'agent incriminé. La prise en charge du patient, multidisciplinaire, doit toujours tenir compte des perspectives oncologiques.

Mots clés Radiothérapie · Chimiothérapie · Encéphalopathie aiguë · Épilepsie · Syndrome cérébelleux · Encéphalopathie postérieure réversible · Leucoencéphalopathie multifocale progressive · Accident vasculaire cérébral

Abstract Cerebral radiation therapy and chemotherapies can trigger central nervous system complications. For some products and protocols, neurological toxicity is a dose-limiting parameter. Clinical characteristics including acute encephalopathy, epilepsy, posterior reversible encephalopathy, progressive multifocal leukoencephalopathy, and vascular events are well described. Numerous products are involved in these complications and most have a specific toxicity profile. As more and more complex regimens are used, including several cytotoxic drugs and innovative targeted therapies, new toxicity profiles are emerging. The determination of the drug precisely involved in the patients' symptoms is getting more difficult. A good knowing of these complications and the implicated agents helps managing oncologic and reanimation care. Oncological prognostic has to be considered in the therapeutic discussion.

Keywords Radiation therapy · Chemotherapy · Acute encephalopathy · Epilepsy · Posterior reversible encephalopathy · Progressive multifocal leukoencephalopathy · Cerebral vascular events

Introduction

L'allongement de la survie des patients atteints d'invasion tumorale du système nerveux central (SNC) [principalement les métastases cérébrales et les carcinomes méningées], et d'un cancer en général, fait émerger la question de la toxicité aiguë et retardée des traitements reçus. Certaines de ces complications peuvent avoir une présentation clinique brutale et sévère et nécessiter une prise en charge en réanimation.

F. Bompaire (✉) · D. Ricard · D. Psimaras
Service de neurologie, HIA Percy, 2, rue du Lieutenant-Batany,
F-92140 Clamart, France
e-mail : fbompaire@gmail.com

O. Aupee
Service de pharmacie à usage intérieur, HIA Percy,
2, rue du Lieutenant-Batany,
F-92140 Clamart, France

D. Ricard · D. Psimaras
Service Mazarin, groupe hospitalo-universitaire Pitié-Salpêtrière,
47-83, boulevard de l'Hôpital,
F-75013 Paris, France

F. Bompaire · D. Ricard
Cognition and Action Group (Cognac-G) CNRS UMR 8257,
CNRS, université Paris Descartes, ministère de la Défense,
45 rue des Saints Pères, F-75270 Paris, France

D. Ricard
École du Val-de-Grâce, 1, place Alphonse-Laveran,
F-75230 Paris cedex 05, France

F. Bompaire · D. Ricard · D. Psimaras
Groupe Onconeurotox, HIA Percy,
2, rue du Lieutenant-Batany,
F-92140 Clamart, France

L'incidence des complications neurologiques centrales reste mal connue. Leur risque semble être accru avec l'âge et l'association de plusieurs molécules ou traitements cytotoxiques. Ces complications ne sont pas toujours dose-dépendantes, ce qui pose la question d'une susceptibilité interindividuelle [1].

Nous détaillerons successivement les différents tableaux cliniques auxquels le réanimateur peut être confronté, les différentes molécules pouvant être incriminées pour chaque tableau en l'état actuel des connaissances, et la conduite à tenir lorsqu'elle est codifiée (Tableau 1). Nous décrirons successivement les encéphalopathies aiguës aspécifiques, l'encéphalopathie postérieure réversible (*posterior reversible encephalopathy* — PRES), l'encéphalopathie aiguë au méthotrexate (MTX), la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), les réactions inflammatoires dans le SNC et les accidents vasculaires cérébraux.

Pour recenser ces complications, nous avons recherché dans PubMed les articles pertinents correspondant à l'association du mot clé correspondant au nom de la complication (*radiation therapy, chemotherapy, acute encephalopathy, epilepsy, posterior reversible encephalopathy, progressive multifocal leukoencephalopathy, vascular events, vasculitis, neurotoxicity*) et des différentes chimiothérapies. Il s'agit le

plus souvent d'observations de cas isolés ou de petites séries. Parfois même, la complication n'a été rapportée sous forme de publication que dans l'essai de phase III de développement du produit incriminé, alors qu'elle correspond à une réalité clinique dans l'expérience des auteurs. Dans ce cas, la référence indiquée est celle de l'essai thérapeutique.

Lorsqu'elle est connue, la fréquence d'une complication imputable à un produit spécifique est indiquée. Cette fréquence ne peut être déterminée pour des complications rares (Tableau 1), d'une part, du fait du manque d'exhaustivité dans la déclaration de ces événements et, d'autre part, du fait qu'il est impossible de déterminer combien de patients sont traités par un produit précis de chimiothérapie à un instant donné.

Le diagnostic positif est important, car il existe une prise en charge adaptée pour chaque type de complications et parfois plus spécifique à un produit précis. Il est également important de pouvoir attribuer la dégradation neurologique à la pathologie cancéreuse elle-même ou à son traitement du fait de l'enjeu pour le patient avec des prises en charge opposées : soit l'intensification du traitement anticancéreux, soit l'arrêt d'une molécule potentiellement responsable de l'état du patient.

Tableau 1 Associations les plus fréquentes entre un tableau clinique et un produit donné		
Tableau clinique	Produit incriminé	Incidence (%)
Encéphalopathie aiguë	MTX	10
	Ifosfamide	10–30
	5-FU	5
	IL-2	4–7
	IFN	7
	L-asparaginase, carmustine, capécitabine, carboplatine, chlorambucil, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, docétaxel, étoposide, fludarabine, gemcitabine, nélarabine, paclitaxel, procarbazine, taxane, thiotépa (hautes doses), vinca-alcaloïdes	
Syndrome cérébelleux	Aracytine	3
	Capécitabine, carmustine, ifosfamide, vincristine	
Épilepsie	Busulfan	10
	Cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, nélarabine, taxanes, témozolomide, vincristine	
Accident vasculaire	L-asparaginase	5
	L-asparaginase + MTX	10
	Carboplatine, carmustine, cisplatine, cyclophosphamide, 5-FU, gemcitabine, méthotrexate, paclitaxel	
Microangiopathie thrombotique	Cisplatine, mitomycine C, gemcitabine, anti-VEGF	
PRES	L-asparaginase, bévacizumab, bortézomib, carboplatine, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, 5-FU, gemcitabine, interféron alpha, ipilimumab, méthotrexate, oxaliplatine, rituximab, sirolimus, sorafénib, sunitinib, tacrolimus, tamoxifène, trastuzumab, vincristine, vinorelbine	
LEMP	Cyclophosphamide, alemtuzumab, rituximab, sirolimus, tacrolimus, brentuximab védotine	

Encéphalopathies aiguës aspécifiques

La radiothérapie (RT) cérébrale peut entraîner à la phase aiguë (généralement dans les deux semaines suivant le début du traitement) une encéphalopathie dite « précoce » (par rapport à la leucopathie postradique qui est, elle, une complication retardée de la RT cérébrale). Historiquement, des tableaux associant nausées, vomissements, somnolence, céphalées, dysarthrie, ainsi qu'une aggravation des déficits neurologiques préexistants parfois associés à de la fièvre ont été décrits. Cependant, les patients avaient le plus souvent reçu une dose par fraction supérieure à 3 Gy par séance, ce qui est exceptionnel de nos jours. Une forme cliniquement plus légère peut survenir avec les protocoles actuellement utilisés. La physiopathologie est probablement en lien avec la rupture aiguë de barrière hématoencéphalique secondaire à la RT. Cela entraîne un œdème cérébral, dont l'évolution est la régression spontanée progressive, sous réserve que le patient ne décède pas à la phase aiguë.

Les corticoïdes peuvent aider à la prévention et au traitement des conséquences de l'encéphalopathie précoce, principalement chez les patients avec de volumineuses tumeurs cérébrales [1].

Des cas de rhombencéphalite subaiguë sont également observés un à trois mois après une RT, dont les champs d'irradiation impliquent le tronc cérébral lors du traitement de tumeurs oculaires, pituitaires ou de la tête et du cou [2]. Les symptômes cliniques consistent en une ataxie, une dysarthrie, une diplopie et/ou un nystagmus, ainsi qu'une perte auditive. Dans certains cas, l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) montre des signes d'inflammation (hypercellularité modérée, hyperprotéinorachie). L'IRM cérébrale peut mettre en évidence des anomalies de la substance blanche apparaissant comme des hyposignaux T1 ovoïdes (ou plus étendues) et des hypersignaux T2 affectant le tronc cérébral et les pédoncules cérébelleux. Ces lésions peuvent se rehausser après injection de gadolinium. Généralement, les symptômes régressent progressivement après quelques semaines ou mois, que ce soit spontanément ou sous stéroïdes, bien que de rares cas de coma et de décès aient été rapportés.

De nombreuses chimiothérapies et certaines immunothérapies peuvent également entraîner des encéphalopathies aiguës. Le tableau clinique est le plus souvent aspécifique. Le diagnostic sera évoqué à partir de l'anamnèse, de la présentation clinique, des données des examens complémentaires (notamment biologiques et IRM cérébrale). Il peut parfois s'agir d'une simple crise d'épilepsie isolée, mais des tableaux plus bruyants, allant jusqu'au coma, peuvent être rencontrés.

L'ifosfamide (Holoxan[®] et génériques) est un pourvoyeur connu d'encéphalopathie aiguë (10 à 30 % des patients). Elle se manifeste par un syndrome confusionnel qui peut parfois

évoluer vers un coma, parfois associé à une ataxie ou à des crises d'épilepsie. Les facteurs de risque sont : un *performance status* bas et l'élévation de la créatinine. L'hyperalbuminémie serait un élément protecteur. L'âge élevé, une irradiation encéphalique antérieure, la dose cumulée d'ifosfamide, l'administration antérieure de cisplatine, l'utilisation en polychimiothérapie, la présence de métastases cérébrales sont des facteurs encore discutés [3]. L'encéphalopathie survient en général pendant ou juste au décours des perfusions et est le plus souvent réversible en quelques jours. L'IRM cérébrale est généralement normale. L'électroencéphalogramme (EEG) montre souvent un tracé globalement ralenti, sans signe d'épilepsie. La réintroduction de l'ifosfamide n'est pas contre-indiquée et doit être réalisée en perfusion plus lente. La place du traitement par le bleu de méthylène intraveineux n'est pas clairement établie [4]. La thiamine et l'hémofiltration ont également montré des résultats positifs [5]. L'évolution est extrêmement variable : de la guérison complète sans séquelles au décès du patient. Le busulfan (Busilvex[®] et génériques), traitement utilisé dans la leucémie myéloïde et dans le conditionnement à l'allogreffe, peut entraîner à haute dose des crises d'épilepsie chez 10 % des patients et dans les 48 heures après l'administration du produit. Le principal facteur de risque est la dose cumulée. L'incidence de cette complication conduit à l'utilisation systématique d'un traitement antiépileptique prophylactique [6]. La forme per os (Myleran[®]) entraîne à haute dose le même risque de crise d'épilepsie, avec nécessité de prémédication par benzodiazépines.

Le cyclophosphamide (Endoxan[®] et génériques) peut entraîner de rares cas d'encéphalopathies aiguës, avec un caractère dose-dépendant.

La cytarabine (Aracytine[®] et génériques) est un analogue nucléotidique inhibant l'ADN-polymérase, utilisé dans les leucémies aiguës et les lymphomes non hodgkiniens. Sa neurotoxicité est faible aux doses conventionnelles (< 1 g/m²). L'administration de plus hautes doses peut entraîner des encéphalopathies (souvent réversibles après quelques semaines ou quelques mois d'arrêt du traitement) et surtout des syndromes cérébelleux irréversibles touchant jusqu'à 30 % des patients [7].

Ce syndrome cérébelleux peut être statique ou cinétique. Il associe ataxie, nystagmus, dysarthrie, troubles de la coordination, vision floue, dysmétrie et peut apparaître pendant la cure et aussi jusqu'à environ un mois après. La récupération n'est pas systématique, elle peut comporter une phase de plateau de quelques mois avec récupération lente. Parmi les traitements essayés, les techniques de *flushing-out* semblent être efficaces dans des observations de cas isolés [8]. En cas de traitement à haute dose, le syndrome cérébelleux peut être régressif en diminuant la dose à 2 g/m². Dans le cadre du traitement ou de la prophylaxie des atteintes neuroméningées des lymphomes ou des méningites carcinomateuses, c'est la forme retard de l'aracytine qui est utilisée (DepoCyt[®]) par

voie intrathécale (IT). Les complications les plus fréquentes (jusqu'à 28 % des cas) induites par cette voie sont les méningites aseptiques isolées ou les méningomyélites [9]. L'utilisation systématique de dexaméthasone pendant quelques jours après chaque injection est recommandée. Plus rarement, il a été décrit des cas d'encéphalomyélopathie, d'évolution clinique variable, mais pouvant conduire au décès.

L'interleukine-2 (IL-2) [Proleukin[®]] a été largement utilisée au cours des précédentes décennies dans le cancer du rein et le mélanome métastatique. Deux méta-analyses ont montré que son administration peut se compliquer de manifestations neuropsychiatriques de grade 4 chez 7 % des patients, avec notamment des troubles de la vigilance, allant jusqu'au coma, ainsi que des troubles confusionnels. Des troubles psychiatriques incluant insomnie, agitation, hallucinations, délire, dépression et états hypomaniaques peuvent également apparaître au cours du traitement. Ces deux derniers peuvent persister à l'arrêt du traitement [10–12]. Dans tous les cas, l'arrêt de l'agent causal et l'instauration d'un traitement symptomatique sont de rigueur.

L'interféron alpha (IntronA[®], Roféron[®]) peut entraîner des troubles neurologiques parfois mortels (7 %) dans les séries initiales et des troubles psychiatriques. Des crises épileptiques ont été rapportées chez 1,3 % des patients ainsi que la survenue de déficits focaux, d'épisodes de dystonie, d'atteinte extrapyramidale, de confusion et de coma [13,14].

La 5-fluoro-uracile (5-FU) est un agent antimétabolite qui était initialement utilisé dans le traitement du cancer du côlon et du sein. Il peut entraîner une encéphalopathie ou un syndrome cérébelleux, doses-dépendants (surtout pour des doses élevées > 15 mg/kg par semaine), et le plus souvent réversibles chez jusqu'à 5 % des patients [15]. Elle est favorisée par un déficit en dihydropyrimidine-déhydrogénase, qui empêche la dégradation de la 5-FU, ou par un déficit des voies de son catabolisme entraînant une hyperammoniémie. Cette hyperammoniémie serait liée à un blocage du cycle de l'urée ATP-dépendant par inhibition du cycle de Krebs via l'accumulation de fluoroacétate [16]. En cas d'hyperammoniémie, l'EEG montre une encéphalopathie aspécifique, et l'IRM cérébrale est le plus souvent normale. Dans le cas d'un déficit en dihydropyrimidine-déhydrogénase, un traitement par thymidine à la dose de 8 g/m² par jour (non commercialisé en France) a pu être proposé avec amélioration clinique. Ces complications surviennent pendant ou juste au décours du traitement. La capécitabine (Xeloda[®]) qui est une prodrogue de la 5-FU, administrée par voie orale, est une chimiothérapie surtout utilisée dans les tumeurs mammaires et gastro-intestinales. Quelques petites séries d'encéphalopathies sont rapportées, qui diffèrent de l'encéphalopathie induite par de la 5-FU par une apparition plus précoce (quelques jours après l'administration) et une récupération rapide également en quelques jours. L'IRM cérébrale peut montrer des anomalies sur les séquences de diffusion [17]. Des cas d'ataxie cérébel-

leuse, de troubles de l'équilibre ou de confusion après capécitabine ont également été rapportés. Elle inhibe le CYP2C9, ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses, notamment avec la phénytoïne, qui est un substrat de ce cytochrome, avec une augmentation des taux plasmatiques par inhibition de son métabolisme [18].

La 5-FU est également pourvoyeur de complications cérébrales subaiguës ou chroniques qui apparaissent après quelques mois, considérées d'origine inflammatoire démyélinisante et répondant aux corticoïdes. L'IRM cérébrale montre souvent des hypersignaux de la substance blanche en séquences T2 et FLAIR, se rehaussant après injection de gadolinium sur les séquences T1, sans effet de masse. Le pronostic est habituellement favorable après arrêt du traitement [19].

La fludarabine (Fludara[®] et génériques) est un agent antimétabolite qui peut déclencher des leucoencéphalopathies aiguës lors de traitements à hautes doses (> 50 mg/m² par jour). Les tableaux évoluent souvent défavorablement vers le coma et la mort, une atteinte des voies visuelles, et des troubles cognitifs sont fréquemment décrits. L'IRM cérébrale montre des anomalies à type d'hypersignal diffus dans la substance blanche en T2/FLAIR sans rehaussement [20–22]. Son incidence dans des séries rétrospectives est évaluée à 2,4 % des cas [20]. Il n'y a pas de traitement spécifique, sauf s'il s'agit d'une PRES.

La carmustine (Bicnu[®]) est un agent alkylant appartenant au groupe des nitroso-urées utilisé, notamment dans le traitement des gliomes cérébraux pour lequel des cas d'encéphalopathie ont été décrits, avec un caractère dose-dépendant et plus particulièrement chez des patients traités au préalable par RT cérébrale [23].

Le thiotépa (Tepadina[®] et génériques) est utilisé dans le traitement des tumeurs du sein, dans les métastases méningées et dans le conditionnement avant autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et (associé à de fortes doses de busulfan) dans le conditionnement et traitement (greffe) des récurrences des lymphomes primitifs du SNC. Des cas d'encéphalopathies aiguës et chroniques retardées ont été rapportés, en particulier chez les sujets âgés, préalablement traités par RT [24], avec apparition d'une leucopathie, ou en association à l'ifosfamide (le thiotépa inhibe le CYP2B6) [25]. La voie IT est peu neurotoxique, avec uniquement description de céphalées et de vertiges.

La nélarabine (Atriance[®]) est un agent antimétabolite, analogue purinique, utilisé dans les leucémies aiguës lymphoblastiques T réfractaires. Elle peut entraîner des symptômes neurologiques centraux (des convulsions, des tremblements, des troubles de la vigilance et des céphalées) avec une toxicité neurologique dose-limitante [26,27]. Il n'y a pas d'anomalie spécifique en imagerie.

La vincristine (Oncovin[®] et génériques) est un poison du fuseau de type vinca-alcaloïde de pervenche, utilisée

notamment dans le traitement des leucémies aiguës, des lymphomes, des myélomes, des gliomes et de certains sarcomes. La toxicité centrale est peu fréquente [28]. Elle est aiguë et se manifeste par une encéphalopathie, une épilepsie ou une ataxie. Des cas de syndrome inapproprié de sécrétion d'hormone antidiurétique (SIADH) ont également été décrits. Des décès par décérébration sont survenus en quelques jours après l'administration IT accidentelle de ce produit [29].

Les taxanes sont des poisons du fuseau, antimicrotubules, avec deux molécules principales : le paclitaxel et le docétaxel (Taxotere® et génériques), qui sont utilisés essentiellement dans le cancer du poumon, du sein et de l'ovaire. La toxicité neurologique centrale est rare, avec principalement des cas d'encéphalopathies aiguës, souvent potentialisées par des coprescriptions (phénobarbital, facteurs de croissance) [30].

Les podophylotoxines sont des poisons du fuseau avec comme chef de file l'étoposide qui peut entraîner des cas d'ataxie, de myélopathie ou d'encéphalopathies avec crises convulsives, uniquement après administration de fortes doses. L'association de produits semble favoriser ces encéphalopathies [31].

Le cisplatine, la carboplatine et l'oxaliplatine (Éloxatine® et génériques) sont les principaux sels de platine. Ils sont peu pourvoyeurs d'atteinte du SNC. Des cas d'encéphalopathie diffuse avec des crises d'épilepsie ont été rapportés [32]. Un cas d'état de mal non convulsivant résolutif sous traitement simple (benzodiazépines puis lévétiracétam) a été rapporté [33]. Il n'y a pas d'anomalie IRM spécifique. Il s'agit d'une toxicité nerveuse directe ou de dérèglements métaboliques. Il existe aussi un risque d'hyponatrémie, avec ou sans SIADH dans le contexte d'hyperhydratation lié à leur administration.

La thalidomide est notamment indiquée dans le traitement du myélome et exceptionnellement responsable d'encéphalopathies ou de crises d'épilepsie [34].

Lorsqu'un patient a présenté une encéphalopathie aiguë chimio-induite, il paraît risqué de reprendre la chimiothérapie incriminée. Une discussion multidisciplinaire (oncologues, réanimateurs, neurologues, pharmaciens) tenant compte du pronostic carcinologique et des alternatives thérapeutiques peut permettre d'envisager de reprendre le produit avec une surveillance renforcée.

Encéphalopathie postérieure réversible

La PRES est une forme d'encéphalopathie aiguë hypertensive qui peut être observée lors de pics tensionnels, de l'éclampsie ou de l'utilisation de certains immunosuppresseurs ou antimétaboliques. Le risque de PRES semble plus élevé en cas de protéinurie, d'hypomagnésémie, et tout particulièrement en cas de variations tensionnelles même si celles-ci ne sont pas quantitativement majeures [35].

La PRES est un syndrome clinicoradiologique qui associe des signes cliniques (céphalées, crises d'épilepsie, syndrome confusionnel, troubles visuels) et des anomalies radiologiques (œdème cérébral vasogénique ; hyposignal en diffusion et l'élévation du coefficient apparent de diffusion [ADC] prédominant dans les régions cérébrales postérieures), mais parfois étendues (tronc cérébral et ganglions de la base). La physiopathologie de cette affection est encore mal élucidée. Il s'agit probablement d'une carence de l'autorégulation cérébrale secondaire à une hypertension artérielle sévère (ou de variation de la tension artérielle), responsable d'un œdème et d'une hyperperfusion cérébrale.

La prise en charge repose sur l'arrêt du produit incriminé et le contrôle rapide et efficace de l'hypertension artérielle (HTA). En cas de crise d'épilepsie, les antiépileptiques doivent être rapidement introduits à visée symptomatique. La durée totale du traitement antiépileptique n'est pas bien définie ; elle est discutée au cas par cas. L'évolution est le plus souvent favorable après arrêt de l'agent causal, avec récupération clinique complète en quelques jours (sept jours). L'IRM cérébrale se normalise dans 72 % des cas (41 jours en moyenne) [35]. L'évolution vers un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique est rare, mais rapportée [36]. Chez les patients ayant présenté des crises d'épilepsie, la normalisation de l'imagerie n'entraîne pas toujours la disparition concomitante des crises. La liste des produits en cause s'allonge régulièrement [37,38].

Des cas de PRES ont notamment été rapportés après administration de cisplatine [39–41] et d'oxaliplatine, d'inhibiteurs de mTOR : sirolimus, d'inhibiteurs du protéasome : bortézomib, d'anticorps anti-CD20 : rituximab, d'anticorps monoclonal (Mab) potentialisateur des lymphocytes T : ipilimumab, d'anticorps anti-VEGF : bévaccizumab, d'inhibiteurs de tyrosine-kinase : sunitinib, d'antiestrogènes : tamoxifène, d'anticalcineurines (tacrolimus) [42], de la gemcitabine [43,44], de la L-asparaginase (Fig. 1) [43].

Les thérapies ciblées (Mab ou inhibiteurs de tyrosine-kinases) sont de plus en plus incriminées dans des cas de PRES, et notamment les agents antiangiogéniques.

Le pembrolizumab (Keytruda®), anticorps anti-*programmed death-1* (anti-PD1), utilisé dans le mélanome métastatique et qui montre des résultats intéressants dans le cancer du poumon, a entraîné un cas de PRES [45] et de vascularite cérébrale [46], avec amélioration clinique sous corticothérapie et antiagrégant plaquettaire.

Dans le cas d'une PRES d'évolution favorable après prise en charge, la reprise du traitement incriminé peut être envisagée en monothérapie, en perfusion plus lente (si intraveineuse), sous un contrôle tensionnel continu sans que cette attitude ait été confirmée à ce jour par un essai de validation. On peut observer des récurrences (3,8 à 8 %) même après plusieurs années de pronostic néanmoins non défavorable.

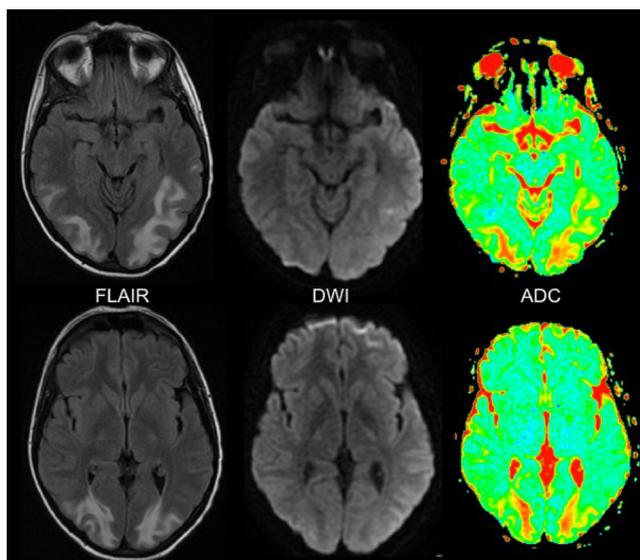


Fig. 1 Patiente de 22 ans présentant un syndrome confusionnel depuis quatre jours après cinq injections de L-asparaginase pour le traitement d'une LAL-T non hyperlymphocytaire. Présence d'un hypersignal FLAIR pariéto-occipital sans hypersignal en diffusion ni baisse du coefficient apparent de diffusion traduisant l'œdème vasogénique

Encéphalopathie aiguë au méthotrexate

Le MTX est une chimiothérapie largement utilisée dans le traitement des lymphomes, des leucémies aiguës, des choriocarcinomes, des cancers du sein et des métastases leptoméningées. Sa toxicité neurologique est fréquente sous forme aiguë, subaiguë et tardive. La fréquence de la toxicité liée au MTX, son retentissement clinique et en imagerie incitent à lui consacrer une section de cette revue. En effet, la toxicité au MTX est probablement la mieux connue et la plus significative en ce qui concerne le SNC.

La toxicité aiguë concerne essentiellement les injections IT. Dix pour cent des patients présentent des symptômes de méningite aseptique, régressifs dans les trois jours. Il s'agit d'une toxicité cumulative se traduisant cliniquement par l'installation rapide d'un syndrome grippal avec fièvre, céphalées et de douleurs diffuses. L'étude du LCR montre une réaction cellulaire (à culture négative) essentiellement lymphocytaire (ou monocytaire) associée à une hyperprotéinorachie. L'amélioration spontanée de ces méningites aseptiques est fréquente. La toxicité IT survient surtout en association : soit avec du MTX par voie veineuse à fortes doses (injection IT trop proche de l'injection intraveineuse ou sauvetage à l'acide folinique inadapté, contexte d'insuffisance rénale), soit avec des injections IT d'aracytine.

Le MTX peut être responsable de tableaux extrêmement sévères de myélopathie. Les facteurs de risque des

myélopathies transverses secondaires au MTX IT sont : les hautes doses de MTX (ou des doses supérieures à 50 mg en une fois), des injections répétées à moins d'une semaine d'intervalle, un traitement par RT ou MTX systémique concomitant, ainsi qu'une maladie évolutive du SNC (par exemple une leucémie méningée) [44]. Toutefois, cette complication peut survenir sans qu'aucun de ces facteurs de risque ne soit présent. Le traitement par MTX a pu être repris dans des séries pédiatriques sans majoration de la toxicité [47].

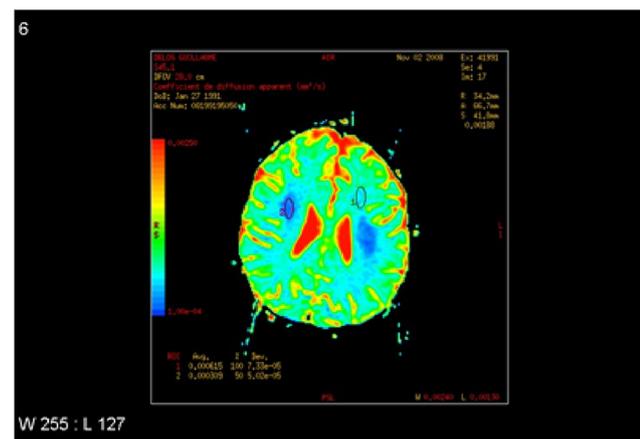
Il existe enfin des tableaux d'encéphalopathie aiguë (Fig. 2) caractérisés par un syndrome confusionnel, une somnolence ou des crises d'épilepsie, apparaissant dans les 24 heures après le traitement et le plus souvent résolutifs spontanément sans séquelles. La coadministration de certains produits comme la clofarabine (Evoltra®) peut favoriser cette toxicité. Un traitement par corticoïdes a parfois été proposé [48].

Le MTX, qui entraîne une toxicité subaiguë, survient quelques semaines à quelques mois après l'administration systémique pour laquelle l'amélioration spontanée est la règle. Il s'agit le plus souvent d'encéphalopathies diffuses peu sévères, de PRES ou d'épisodes « pseudovasculaires » (symptômes cliniques neurologiques focaux d'installation brutale, régressifs, avec des anomalies d'allure ischémiques en IRM : hypersignal dans les séquences de diffusion, avec diminution de l'ADC, qui régressent spontanément) décrits surtout chez les enfants.

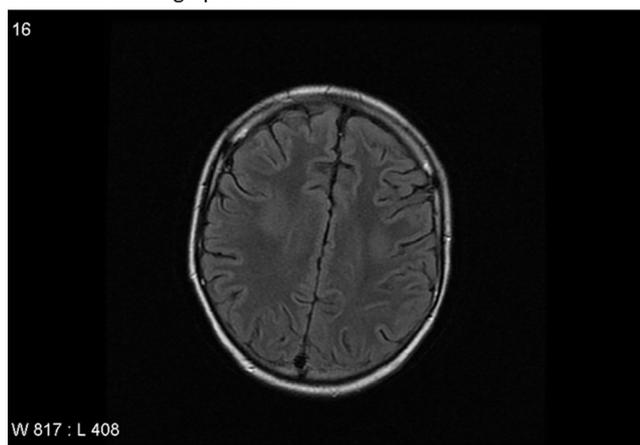
La toxicité tardive survient après six mois du traitement par MTX, administré en intraveineuse ou en IT. Il s'agit d'anomalies, IRM cérébrales caractérisées par un hypersignal T2/FLAIR diffus précédant de plusieurs années des troubles cognitifs subtils et progressifs, pouvant conduire à un syndrome démentiel irréversible, associé à une ataxie et à des troubles sphinctériens dans sa forme évoluée. Le risque est considérablement accru quand la chimiothérapie est combinée à la RT cérébrale comme cela est souvent le cas dans le traitement des lymphomes cérébraux, en particulier chez les sujets âgés. Cette complication existe néanmoins pour l'utilisation de MTX seul, favorisée alors par l'administration répétée de MTX IT (rôle de la dose totale cumulée, car risque élevé à partir de 150 mg/m²) ou de haute dose de MTX intraveineux [49]. Cette complication est non réversible.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

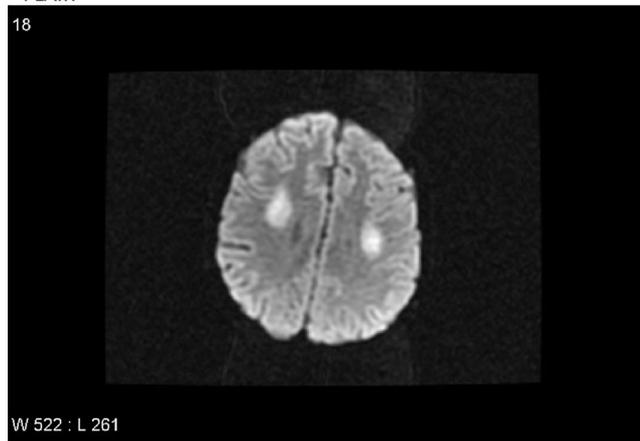
Les cas de LEMP sont en augmentation chez les patients traités pour un cancer. Cette affection de pronostic sombre entraîne la démyélinisation du SNC après infection lytique des oligodendrocytes par le Polyomavirus JC. Elle survient presque exclusivement dans un contexte de déficit de



Diffusion : cartographie ADC



FLAIR



Diffusion : B1000

Fig. 2 Patient de 17 ans traité par méthotrexate intrathécal pour un lymphome. Apparition progressive subaiguë de céphalées et d'une hémiparésie droite. IRM cérébrale : discret hypersignal FLAIR de la substance blanche bilatérale prédominant à gauche ; diffusion : coefficient apparent diminué avec hypersignal en B1000, en faveur d'une démyélinisation

l'immunité cellulaire. Son incidence a considérablement augmenté depuis la pandémie du sida (85 % des cas de LEMP) et plus récemment chez les patients transplantés ou atteints d'hémopathies malignes [50,51]. L'utilisation des thérapies ciblées dans des indications tumorales (hémopathies ou cancers solides) ou inflammatoires (neurologiques ou rhumatologiques) est source d'une déplétion profonde en lymphocytes T, ce qui fait le lit de cette infection du SNC.

Les manifestations cliniques de LEMP sont liées au siège des lésions de la substance blanche cérébrale. L'installation des déficits neurologiques focaux se fait habituellement de façon subaiguë. L'IRM cérébrale est l'outil morphologique le plus contributif au diagnostic présomptif de LEMP. Les lésions sont limitées à la substance blanche. Elles sont volontiers multiples (devenant confluentes dans un deuxième temps), localisées dans les régions sous-corticales et ne respectent pas les fibres arquées juxtacorticales. Elles ne s'accompagnent pas d'effet de masse et ne se rehaussent habituellement pas après injection de produit de contraste. Le diagnostic de référence est histologique, mais la biopsie cérébrale n'est pas toujours réalisée en pratique. Il y a aujourd'hui un large consensus pour retenir le diagnostic de LEMP, dans un contexte clinique et neuroradiologique approprié, en cas de détection du génome du virus JC dans le LCR par PCR. En dépit des progrès réalisés dans la compréhension de la pathogénie des infections à virus JC, il n'y a encore aucun traitement spécifique efficace contre la LEMP. La correction du déficit immunitaire sous-jacent et l'arrêt du médicament causal sont indiqués. Le pronostic est défavorable, avec un handicap séquellaire, voire le décès du patient. Une reconnaissance précoce du tableau clinique, conduisant à l'arrêt du traitement causal, est associée avec une amélioration de la survie.

Certains Mab de gros poids moléculaire sont associés à des cas de LEMP comme :

- l'alemtuzumab (Lemtrada®), anticorps humanisé anti-CD52, qui est utilisé à l'heure actuelle dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (et également indiqué dans la sclérose en plaques) [52] ;
- le rituximab (Mabthéra®), anticorps anti-CD20 [53,54] ;
- le brentuximab védotine (Adcetris®), anticorps conjugué anti-CD30 utilisé pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules et les lymphomes d'Hodgkin CD30 positifs récidivants ou réfractaires. Pendant son développement, trois cas de LEMP ont été rapportés chez des patients préalablement traités par d'autres chimiothérapies. Cinq nouveaux cas ont été rapportés, dont deux chez des patients immunocompétents [55].

Dans le cas d'une LEMP, l'agent incriminé ne doit pas être prescrit à nouveau au patient.

Accidents vasculaires cérébraux

Le MTX, le cisplatine et le carboplatine, la vincristine, les taxanes, la bléomycine, le cyclophosphamide, le tamoxifène et les anti-VEGF peuvent entraîner des accidents vasculaires cérébraux [37].

Le pourvoyeur le plus classique est la L-asparaginase (chez environ 0,2–5 % des patients) et l'association L-asparaginase et MTX (qui semble potentialiser le risque de complications ischémiques artérielles, avec une incidence allant jusqu'à 10 %) [56]. Ces accidents sont secondaires à la réduction de synthèse des facteurs de coagulation, corrélée à l'efficacité de la déplétion en asparagine. Ils sont donc le pendant de son efficacité.

La L-asparaginase est à l'origine d'accidents thrombotiques (essentiellement veineux) et hémorragiques ciblant particulièrement les vaisseaux cérébraux. L'événement le plus représentatif est la thrombose du sinus longitudinal supérieur qui se traduit classiquement en clinique par des céphalées (typiquement céphalées maximales au réveil), puis des épisodes épileptiques (état de mal épileptique possible).

Les principaux facteurs favorisants sont : l'utilisation d'injections répétées (pendant plus de neuf jours), l'association aux corticoïdes et aux anthracyclines, l'existence d'une thrombophilie et probablement les chimiothérapies IT. L'IRM cérébrale est, par définition, anormale (hypersignal en diffusion avec baisse de l'ADC en cas d'accident artériel à la phase initiale, suivi d'un hypersignal T2/FLAIR). Le traitement repose sur une anticoagulation efficace, parfois difficile à obtenir compte tenu d'un fréquent déficit en AT-III induit par la L-asparaginase, alors qu'une anticoagulation insuffisante peut s'associer à une extension de la thrombose et augmente le risque hémorragique (hyperpression). La prévention repose sur des mesures imparfaitement validées et encore débattues. Un traitement préventif par HBPM semble efficace [57].

La récupération est variable : rapide et spontanée chez deux tiers des patients avec cependant une mortalité allant jusqu'à 10 % (plus élevée dans les lésions hémorragiques). La reprise de la L-asparaginase n'est pas formellement contre-indiquée compte tenu de l'importance majeure de cet agent dans le traitement de certaines hémopathies (LAL en particulier), mais doit néanmoins être solidement argumentée, puisque le risque de survenue de ces accidents est maximal à l'induction, période associant thrombophilie maximale (liée à la maladie elle-même) et fortes doses.

Le syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT) se caractérise par des agrégats plaquettaires, une thrombopénie, une anémie hémolytique avec présence de schizocytes et élévation des lactates-déshydrogénases, et des lésions ischémiques des organes avec une circulation terminale. Les lésions sont principalement rénales, mais peuvent également

être cérébrales. Plusieurs agents cytotoxiques comme le cisplatine, la mitomycine C et la gemcitabine (Gemzar® et génériques) ainsi que les anti-VEGF ont pu être incriminés. On distingue deux tableaux, dont le mode d'installation, la sévérité et le pronostic sont différents selon le produit incriminé [58]. La gemcitabine est un agent antipirimidique utilisé dans le traitement des cancers du pancréas, du poumon (non à petites cellules), du sein, de l'ovaire, de la vessie et des lymphomes. Plusieurs cas de MAT ont été décrits depuis 1994, avec une fréquence de survenue estimée entre 0,015 et 1,4 % [59]. Le risque augmenterait avec la dose cumulée et l'existence d'un traitement antérieur ou associé par un autre produit pourvoyeur de MAT. Le traitement repose sur l'arrêt immédiat du traitement incriminé et le contrôle de l'HTA. L'utilisation d'échanges plasmatiques, d'une corticothérapie ou de rituximab peut améliorer le pronostic. La réintroduction du produit incriminé à faible dose peut s'envisager en l'absence d'autres possibilités thérapeutiques [58].

Conclusion

Les complications neurologiques centrales des thérapies anticancéreuses peuvent se regrouper en plusieurs grandes catégories cliniques. Les produits incriminés pour chaque type de complication sont de plus en plus nombreux, et les associations de traitements semblent les favoriser. Il est parfois difficile de déterminer quel produit est précisément impliqué chez un patient donné. Devant chaque situation, le clinicien doit se poser la question de la prise en charge aiguë de la complication et de la place de la reprise du produit incriminé dans le traitement antitumoral ultérieur. Les possibilités de réintroduction du traitement et les alternatives thérapeutiques conditionnent les chances de survie du patient et son projet après le séjour en réanimation. Des réunions multidisciplinaires entre cancérologues, neurologues et réanimateurs doivent se développer afin de permettre une prise en charge optimale du patient à court mais aussi à plus long terme.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazon JJ, Psimaras D, Delattre JY, (2009) CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 374: 1639–1651
2. Créange A, Felten D, Kiesel I, Renard JL, Vespignani H, Béquet D, (1994) Subacute leukoencephalopathy of the rhombencephalon after pituitary radiotherapy. *Rev Neurol (Paris)* 150: 704–708
3. Lo Y, Shen LJ, Chen WH, Dong YH, Wu FL, (2016) Risk factors of ifosfamide-related encephalopathy in adult patients with

- cancer: a retrospective analysis. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi* 115: 744–751
4. Richards A, Marshall H, McQuary A, (2011) Evaluation of methylene blue, thiamine, and/or albumin in the prevention of ifosfamide-related neurotoxicity. *J Oncol Pharm Pract* 17: 372–380
 5. Yeo KK, HaDuong JH, (2016) The use of continuous venovenous hemodiafiltration in the management of ifosfamide-induced encephalopathy: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 38: 489–490
 6. Carreras E, Cahn JY, Puozzo C, Kröger N, Sanz G, Buzyn A, Bacigalupo A, Vernant JP, (2010) Influence on Busilvex[®] pharmacokinetics of clonazepam compared to previous phenytoin historical data. *Anticancer Res* 30: 2977–2984
 7. Stein AS, O'Donnell MR, Chai A, Schmidt GM, Nademanee A, Parker PM, Smith EP, Snyder DS, Molina A, Stepan DE, Spielberger R, Somlo G, Margolin KA, Vora N, Lipsett J, Lee J, Niland J, Forman SJ, (1996) In vivo purging with high-dose cytarabine followed by high-dose chemoradiotherapy and reinfusion of unpurged bone marrow for adult acute myelogenous leukemia in first complete remission. *J Clin Oncol* 14: 2206–2216
 8. Bleyer A, (2007) “Flushing out” cytosine arabinoside from CSF to reverse neurotoxicity. *J Pediatr Hematol Oncol* 29: 274
 9. Gállego Pérez-Larraya J, Palma JA, Carmona-Iragui M, Fernández-Torrón R, Irimia P, Rodríguez-Otero P, Panizo C, Martínez-Vila E, (2011) Neurologic complications of intrathecal liposomal cytarabine administered prophylactically to patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Neurooncol* 103: 603–609
 10. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC, (1995) Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 13: 688–696
 11. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, Abrams J, Sznol M, Parkinson D, Hawkins M, Paradise C, Kunkel L, Rosenberg SA, (1999) High-dose recombinant interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 17: 2105–2116
 12. Lerner DM, Stoudemire A, Rosenstein DL, (1999) Neuropsychiatric toxicity associated with cytokine therapies. *Psychosomatics* 40: 428–435
 13. Merimsky O, Chaitchik S, (1992) Neurotoxicity of interferon-alpha. *Anticancer Drugs* 3: 567–570
 14. Quarantini LC, Miranda-Scippa A, Parana R, Sampaio AS, Bressan RA, (2007) Acute dystonia after injection of pegylated interferon alpha-2b. *Mov Disord* 22: 747–748
 15. Yi HJ, Hong KS, Moon N, Chung SS, Lee RA, Kim KH, (2016) Acute hyperammonemic encephalopathy after 5-fluorouracil based chemotherapy. *Ann Surg Treat Res* 90: 179–182
 16. Koenig H, Patel A, (1970) Biochemical basis for fluorouracil neurotoxicity. The role of Krebs cycle inhibition by fluoroacetate. *Arch Neurol* 23: 155–160
 17. Shimoyama R, Ban T, Miyake K, Isogai N, Ikegaya Y, Kawachi J, Ogino H, Watanabe K, (2014) Early diagnosis of capecitabine-induced acute leukoencephalopathy by using diffusion-weighted MRI. *Gan To Kagaku Ryoho* 41: 1251–1253
 18. Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, (2015) A case of phenytoin intoxication caused by interaction between phenytoin and capecitabine. *Brain Nerve Shinkei Kenkyu No Shinpo* 67: 213–217
 19. Pirezada NA, Ali II, Dafer RM, (2000) Fluorouracil-induced neurotoxicity. *Ann Pharmacother* 34: 35–38
 20. Beitinjaneh A, McKinney AM, Cao Q, Weisdorf DJ, (2011) Toxic leukoencephalopathy following fludarabine-associated hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 300–308
 21. Merkel DE, Griffin NL, Kagan-Hallet K, Von Hoff DD, (1986) Central nervous system toxicity with fludarabine. *Cancer Treat Rep* 70: 1449–1450
 22. Chun HG, Leyland-Jones BR, Caryk SM, Hoth DF, (1986) Central nervous system toxicity of fludarabine phosphate. *Cancer Treat Rep* 70: 1225–1228
 23. Newton HB, (2012) Neurological complications of chemotherapy to the central nervous system. *Handb Clin Neurol* 105: 903–916
 24. Thust SC, Blanco E, Michalski AJ, Chong WK, Gaze MN, Phipps K, Mankad K, (2014) MRI abnormalities in children following sequential chemotherapy, hyperfractionated accelerated radiotherapy and high-dose thiopeta for high-risk primitive neuroectodermal tumours of the central nervous system. *J Med Imaging Radiat Oncol* 58: 683–690
 25. Szabatura AH, Cirrone F, Harris C, McDonnell AM, Feng Y, Voit D, Neuberger D, Butrynski J, Fisher DC, (2015) An assessment of risk factors associated with ifosfamide-induced encephalopathy in a large academic cancer center. *J Oncol Pharm Pract* 21: 188–193
 26. Buie LW, Epstein SS, Lindley CM, (2007) Nelarabine: a novel purine antimetabolite antineoplastic agent. *Clin Ther* 29: 1887–1899
 27. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, Lampkin TA, Murgu A, Bernstein M, Billett A, Kurtzberg J, Reaman G, Gaynon P, Whitlock J, Krailo M, Harris MB; Children's Oncology Group, (2005) Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 23: 3376–3382
 28. Sathiapalan RK, El-Solh H, (2001) Enhanced vincristine neurotoxicity from drug interactions: case report and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol* 18: 543–546
 29. Chotsampancharoen T, Sripornsawan P, Wongchanchailert M, (2016) Two fatal cases of accidental intrathecal vincristine administration: learning from death events. *Chemotherapy* 61: 108–110
 30. Goss P, Stewart AK, Couture F, Klasa R, Glück S, Kaizer L, Burkes R, Charpentier D, Palmer M, Tye L, Dulude H, (1999) Combined results of two phase II studies of Taxol[™] (paclitaxel) in patients with relapsed or refractory lymphomas. *Leuk Lymphoma* 34: 295–304
 31. Moore-Maxwell CA, Datto MB, Hulette CM, (2004) Chemotherapy-induced toxic leukoencephalopathy causes a wide range of symptoms: a series of four autopsies. *Mod Pathol* 17: 241–247
 32. Markman M, (2003) Toxicities of the platinum antineoplastic agents. *Expert Opin Drug Saf* 2: 597–607
 33. Holman LL, Ren Y, Westin SN, (2015) Status epilepticus associated with platinum chemotherapy in a patient with cervical cancer: a case report. *BMC Cancer* 15: 728
 34. Sohlbach K, Heinze S, Shiratori K, Sure U, Pagenstecher A, Neubauer A, (2006) Encephalopathy in a patient after long-term treatment with thalidomide. *J Clin Oncol* 24: 4942–4944
 35. Singer S, Grommes C, Reiner AS, Rosenblum MK, DeAngelis LM, (2015) Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with cancer. *Oncologist* 20: 806–811
 36. Helissey C, Chargari C, Lahutte M, Ricard D, Vedrine L, Ceccaldi B, Le Moulec S, (2012) First case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with vinflunine. *Invest New Drugs* 30: 2032–2034
 37. Psimaras D, Bompaire F, Taillia H, Ricard D, Taillibert S, (2012) Central nervous system complications in patients undergoing cytotoxic chemotherapy and targeted therapies. *Bull Cancer (Paris)* 99: 851–863
 38. Kamiya-Matsuoka C, Paker AM, Chi L, Youssef A, Tummala S, Loghin ME, (2016) Posterior reversible encephalopathy syndrome in cancer patients: a single institution retrospective study. *J Neurooncol* 128: 75–84
 39. Sharief U, Perry DJ, (2009) Delayed reversible posterior encephalopathy syndrome following chemotherapy with oxaliplatin. *Clin Colorectal Cancer* 8: 163–165

40. Verschraegen C, Conrad CA, Hong WK, (1995) Subacute encephalopathic toxicity of cisplatin. *Lung Cancer Amst Neth* 13: 305–309
41. Berman IJ, Mann MP, (1980) Seizures and transient cortical blindness associated with cis-platinum (II) diamminedichloride (PDD) therapy in a thirty-year-old man. *Cancer* 45: 764–766
42. Song T, Rao Z, Tan Q, Qiu Y, Liu J, Huang Z, Wang X, Lin T, (2016) Calcineurin inhibitors associated posterior reversible encephalopathy syndrome in solid organ transplantation: report of 2 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 95: e3173
43. Truong QV, Abraham J, Nagaiah G, Newton M, Veltri L, (2012) Gemcitabine associated with posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): a case report and review of the literature. *Clin Adv Hematol Oncol HO* 10: 611–613
44. Teh HS, Fadilah SA, Leong CF, (2007) Transverse myelopathy following intrathecal administration of chemotherapy. *Singapore Med J* 48: e46–e49
45. LaPorte J, Solh M, Ouanounou S, (2015) Posterior reversible encephalopathy syndrome following pembrolizumab therapy for relapsed Hodgkin's lymphoma. Posterior reversible encephalopathy syndrome following pembrolizumab therapy for relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Oncol Pharm Pract* [in press]
46. Khoja L, Maurice C, Chappell M, MacMillan L, Al-Habeeb AS, Al-Faraidy N, Butler MO, Rogalla P, Mason W, Joshua AM, Hogg D, (2016) Eosinophilic fasciitis and acute encephalopathy toxicity from pembrolizumab treatment of a patient with metastatic melanoma. *Cancer Immunol Res* 4: 175–178
47. Badke C, Fleming A, Iqbal A, Khilji O, Parhas S, Weinstein J, Morgan E, Hijiya N, (2016) Rechallenging with intrathecal methotrexate after developing subacute neurotoxicity in children with hematologic malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 63: 723–726
48. Tzachanis D, Haider M, Papazisis G, (2016) A case of subacute encephalopathy developing after treatment with clofarabine and methotrexate that resolved with corticosteroids. *Am J Ther* 23: e937–e940
49. Correa DD, Shi W, Thaler HT, Cheung AM, DeAngelis LM, Abrey LE, (2008) Longitudinal cognitive follow-up in low grade gliomas. *J Neurooncol* 86: 321–327
50. Lee HC, Mulanovich V, Nieto Y, (2014) Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 12: 1660–1664; quiz 1664
51. Antonsson A, Pawlita M, Feltkamp MCW, Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Harwood CA, Naldi L, Nindl I, Proby CM, Neale RE, Waterboer T, (2013) Longitudinal study of seroprevalence and serostability of the human polyomaviruses JCV and BKV in organ transplant recipients. *J Med Virol* 85: 327–335
52. Waggoner J, Martinu T, Palmer SM, (2009) Progressive multifocal leukoencephalopathy following heightened immunosuppression after lung transplant. *J Heart Lung Transplant* 28: 395–398
53. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mantani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL, (2009) Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports Project. *Blood* 113: 4834–4840
54. Silverio KA, Patel SA, (2015) Progressive multifocal leukoencephalopathy with negative JC virus PCR following treatment of follicular lymphoma: implications for biologics in the era of targeted cancer therapy. *Case Rep Oncol Med* 2015: 534529
55. Carson KR, Newsome SD, Kim EJ, Wagner-Johnston ND, von Geldern G, Moskowitz CH, Moskowitz AJ, Rook AH, Jalan P, Loren AW, Landsburg D, Coyne T, Tsai D, Raisch DW, Norris LB, Bookstaver PB, Sartor O, Bennett CL, (2014) Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with brentuximab vedotin therapy: a report of 5 cases from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) Project. *Cancer* 120: 2464–2471
56. El Amrani M, Aidi S, Amarenco P, (2003) Cerebral ischemic events and anti-cancer therapy. *Rev Neurol (Paris)* 159: 371–380
57. Mitchell L, Lambers M, Flege S, Kenet G, Li-Thiao-Te V, Holzhauser S, Bidlingmaier C, Frühwald MC, Heller C, Schmidt W, Pautard B, Nowak-Göttl U, (2010) Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood* 115: 4999–5004
58. Izzedine H, Perazella MA, (2015) Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis* 66: 857–868
59. Richmond J, Gilbar P, Abro E, (2013) Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy. *Intern Med J* 43: 1240–1242