

# Complications neurologiques des traitements anticancéreux

## Cancer treatment-related neurological toxicity

S. Legriel · E. Azoulay

Reçu le 14 mai 2012 ; accepté le 25 juin 2012  
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** Chez les patients d'hémo-oncologie, les complications neurologiques liées aux traitements anticancéreux sont fréquentes et graves. Elles sont dominées quantitativement par des atteintes périphériques souvent invalidantes. Elles peuvent aussi, moins fréquemment, comprendre des atteintes centrales, alors associées à une morbidité non négligeable. Le diagnostic différentiel principal reste l'atteinte infectieuse du système nerveux central chez ces patients immunodéprimés. Une infiltration neurologique par la maladie maligne est aussi à éliminer. Certaines de ces atteintes neurologiques sont facilement reconnaissables et potentiellement réversibles, à condition d'en faire rapidement le diagnostic étiologique et de mettre en œuvre les mesures symptomatiques et étiologiques adaptées. Des mesures de neuroprotection sont également en cours d'évaluation afin de diminuer les effets secondaires neurologiques des chimiothérapies anticancéreuses.

**Mots clés** Complication · Neurologique · Tumeurs solides · Hémopathies malignes · Diagnostic

**Abstract** Cancer treatment-related neurological toxicity is common and may result in severe complications. Peripheral involvement, often incapacitating, remains the most frequent involvement. Central involvement is less frequent, but is associated with significant morbidity and mortality. Differential diagnosis include opportunistic infections and neurological infiltration by the malignancy. Some of these conditions are easily recognizable and potentially reversible, with a prompt diagnosis and early implementation of appropriate

supportive and etiological therapies. Neuroprotection is also being evaluated to reduce side-effects resulting from cancer chemotherapy.

**Keywords** Complication · Neurologic · Solid tumor · Hematologic neoplasm · Diagnosis

## Introduction

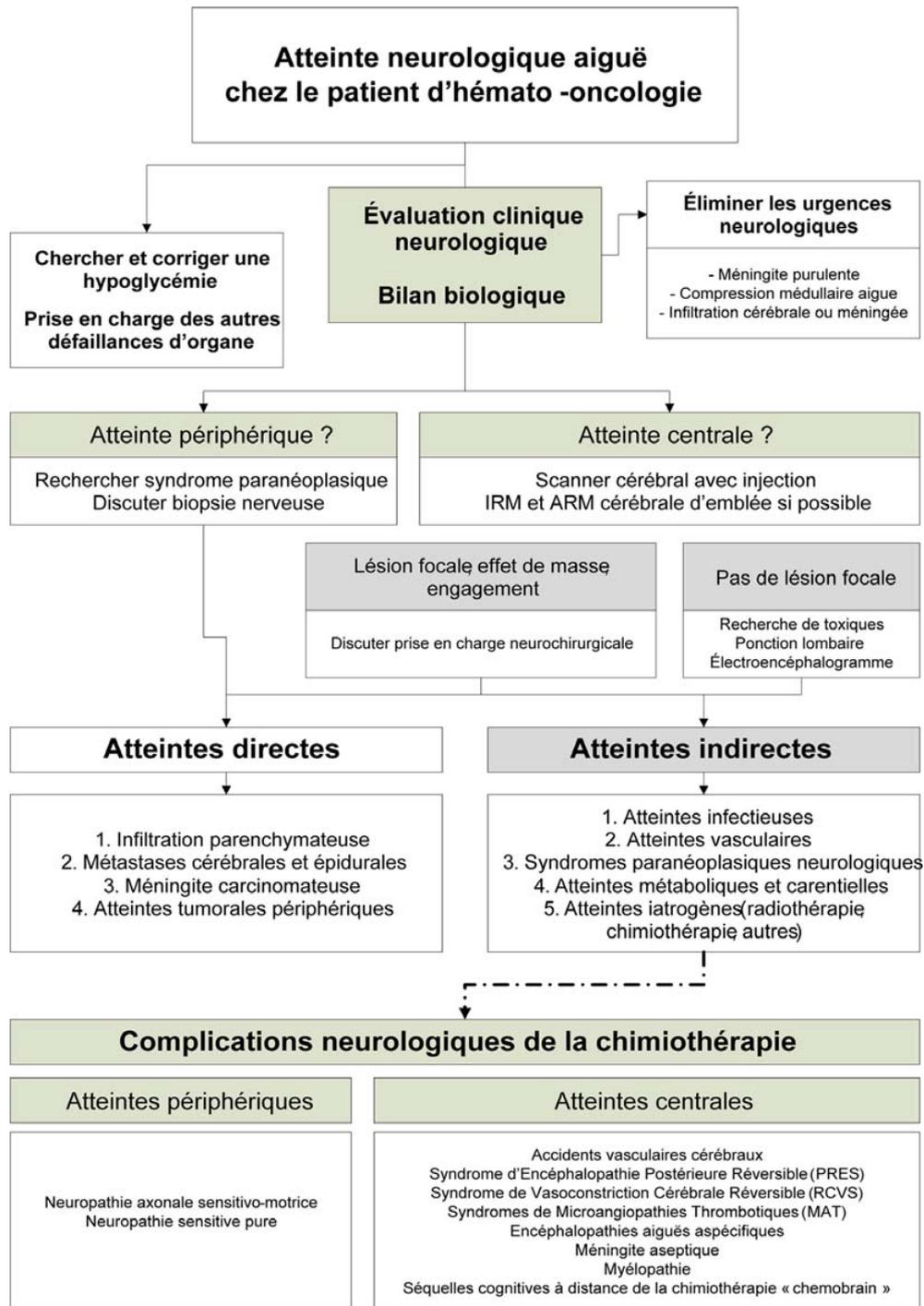
Les complications neurologiques chez les patients d'hémo-oncologie sont fréquentes, de l'ordre de 16 [1] à 20 % [2–4]. L'impact pronostique de ces complications est variable selon la population étudiée. Chez les patients auto- ou allogreffés de moelle, on observe une surmortalité liée aux complications neurologiques. Celles-ci peuvent survenir dès les premiers mois de la greffe, jusqu'à plusieurs années après la greffe de cellules souches ou de moelle [5]. Chez les patients requérant une prise en charge en réanimation, la mortalité associée est de 28 % à la sortie de la réanimation mais atteint 45 % à la sortie de l'hôpital [6]. Un état général altéré avant l'hospitalisation, le non-contrôle de la maladie hématologique ou oncologique, la profondeur des troubles de conscience à la prise en charge initiale mais également le poids des défaillances d'organe associées à l'atteinte neurologique sont des déterminants majeurs de la mortalité hospitalière [6]. Ainsi, une prise en charge précoce et symptomatique des défaillances vitales associée à une enquête étiologique rigoureuse (Fig. 1) pourrait permettre d'améliorer le pronostic de ces patients [7].

Les complications directement liées aux traitements anticancéreux occupent ainsi une place importante des atteintes neurologiques chez les patients d'hémo-oncologie, en particulier en réanimation, où elles ont été retrouvées impliquées dans 28 % des cas [6]. La richesse des manifestations cliniques rencontrées témoigne de la diversité de la topographie de leur toxicité potentielle. Alors que les atteintes périphériques représentent la majorité des atteintes

---

S. Legriel (✉)  
Service de réanimation polyvalente, hôpital André-Mignot,  
177, rue de Versailles, F-78150 Le Chesnay, France  
e-mail : stlegriel@gmail.com

E. Azoulay  
Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Louis,  
1, avenue Claude-Vellefaux, F-75010 Paris, France



**Fig. 1** Orientation diagnostique chez un patient d'hémo-oncologie présentant une atteinte neurologique (d'après Legriél et Azoulay [9])

neurologiques liées à la toxicité des traitements anticancéreux, les atteintes centrales sont moins fréquentes. Ces dernières le sont d'autant moins que le poids moléculaire des médicaments utilisés empêche le passage de la barrière hémato-cérébrale. Elles peuvent cependant être rencontrées à la phase aiguë, subaiguë ou même à distance [8] de l'administration de la chimiothérapie.

Cette revue a pour objectif d'apporter des repères pour la prise en charge des atteintes neurologiques liées à l'utilisation des traitements anticancéreux chez les patients d'hémo-oncologie. Les principales complications des nouvelles chimiothérapies et anticorps monoclonaux sont abordées avec la présentation des principales formes syndromiques. Enfin, un algorithme de prise en charge standardisé est proposé [9].

## Complications neurologiques périphériques des traitements anticancéreux

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 : sensibles, 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 [10]. 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 [11]. La liste des molécules habituellement responsables de toxicité neurologique périphérique est rapportée dans le Tableau 1.

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/m<sup>2</sup> 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 [8]. 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 péri-buccales, 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 [12]. Seul l'évitement de l'exposition au froid permet de diminuer le risque de survenue de ce syndrome.

Les complications liées à l'utilisation du bortézomib 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 [13,14]. L'arrêt du traitement permet le retour à l'état antérieur dans 71 % des cas [15]. La réintroduction du traitement est alors proposée à doses progressivement croissantes [15]. Des atteintes définitives sont

**Tableau 1** Agents thérapeutiques habituellement utilisés en hémato-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 Antimétabolites	Bortézomib	Neuropathie périphérique sensitive
	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

également possibles, tout comme avec d'autres inhibiteurs du protéasome tels que le carflimozi ou le marizomib, contre-indiquant leur utilisation ultérieure [15].

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 sensitivo-motrices, rarement invalidantes et le plus souvent réversibles plusieurs mois après l'arrêt des traitements [12,16]. 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 sensibles sans relation dose-dépendance cumulative et habituellement réversibles dans un délai de l'ordre d'une semaine [17].

La vincristine et ses analogues, vinblastine, vinorelbine et vindésine, sont également pourvoyeurs de neuropathies périphériques. Les manifestations cliniques sont caractéristiques, et associent des atteintes sensibles (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) [8].

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/m<sup>2</sup> [18].

Enfin, thalidomide, et dans une moindre mesure lénalidomide et pomalidomide sont également associés à la survenue de neuropathies périphériques [15]. 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 [15].

## Complications neurologiques centrales des traitements anticancéreux

### Accidents vasculaires cérébraux

Les complications cérébrovasculaires sont fréquentes chez les patients en hématologie et en oncologie. Une large série autopsique portant sur 3 424 patients retrouvait en effet une atteinte vasculaire du système nerveux central chez 500 (14,6 %) d'entre eux, et ce, alors que la moitié seulement de ces patients avait présenté des manifestations cliniques qui auraient pu faire suspecter une telle atteinte [19]. Dans la population de patients d'hémo-oncologie requérant une prise en charge en réanimation en raison d'une atteinte neu-

rologique centrale, 20 % des patients présentent une atteinte vasculaire cérébrale [6]. Ces atteintes sont également réparties entre complications ischémiques (thrombotiques ou emboliques) et hémorragiques [19]. Tous les étages du système nerveux central peuvent être concernés, même si les atteintes médullaires restent exceptionnelles [20,21]. 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) [22]. On retrouve d'autres pathologies favorisant telles celles induisant un état d'hypercoagulabilité (myélomes, maladie de Waldenström...) ou au contraire à des troubles de coagulation (leucémies aiguës promyélocyaires, 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. Par ailleurs, l'ensemble des manifestations infectieuses cérébrales, et plus particulièrement les infections fongiques, peuvent être compliquées d'embolies septiques, vascularites et anévrysmes mycotiques dont les conséquences peuvent être hémorragiques ou ischémiques. 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 11 000 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 [23].

L'ensemble des chimiothérapies associées à des complications vasculaires cérébrales est synthétisé dans le Tableau 2. Les hypothèses physiopathologiques impliquées sont diverses [20]. Ainsi, par exemple, les molécules à base de nitrosurés peuvent induire des thrombopénies quatre à six semaines après leur administration, pouvant participer à la constitution d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques. Gemcitabine et mitomycine sont associées à la survenue de microangiopathies thrombotiques (MAT). La L-asparaginase peut également induire des troubles de l'hémostase (diminution du taux de prothrombine, augmentation du temps de thromboplastine, hypofibrinogénémie, diminution de l'antithrombine III et diminution du plasminogène). Plus récemment, le

Tableau 2 Agents thérapeutiques habituellement utilisés en hémato-oncologie et responsables d'accidents vasculaires cérébraux		
Classe	Agent	Type d'atteinte vasculaire cérébrale
Alkylants	Cisplatine	AVC ischémique
	Carboplatine	AVC ischémique
	Carmustine	AVC ischémique
	Estramustine	AVC hémorragique, thrombophlébite cérébrale
Antimétabolites	Méthotrexate	AVC ischémique
	5-fluoro-uracil	AVC ischémique
	Nélarabine	AVC ischémique
Alcaloïdes végétaux	L-asparaginase	AVC ischémique, AVC hémorragique, thrombophlébite cérébrale
	Tamoxifène	AVC ischémique
Anticorps monoclonal anti-CD33	Gemtuzumab	Saignement intratumoral, AVC hémorragique, AVC ischémique, thrombose artérielle cérébrale
Inhibiteur de la tyrosine-kinase	Imatinib	AVC ischémique
	Erlotinib	AVC ischémique et hémorragique
Cytokines immunomodulatrices	Interleukine-2	AVC ischémique
Antiangiogéniques	Bévacizumab	AVC ischémique et hémorragique
Anti-infectieux antitumoraux	Mitomycine C	AVC ischémique
	Doxorubicine	AVC ischémique
	Bléomycine	AVC ischémique

AVC : accident vasculaire cérébral.

bévacizumab a été décrit comme associé à des complications vasculaires le plus souvent hémorragiques [24,25]. Enfin, les nitrosurés, anthracyclines et busulfan induisent une hypoplasie médullaire avec un nadir de thrombopénie en 6 à 15 jours. Le cisplatine peut induire un accident vasculaire ischémique par plusieurs mécanismes : hypomagnésémie, induction d'un état hypercoagulant avec diminution de l'activité fibrinolytique [26]. Le 5-fluoro-uracil peut induire un vasospasme (Fig. 2) potentialisant l'effet du cisplatine auquel il est souvent associé [26].

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'évaluer le risque de récurrence de ces complications en cas de reprise du traitement incriminé. Aussi, la réintroduction de ces traitements reposera sur des considérations individuelles intégrant l'évaluation de l'existence d'alternatives thérapeutiques.

### Syndromes de MAT

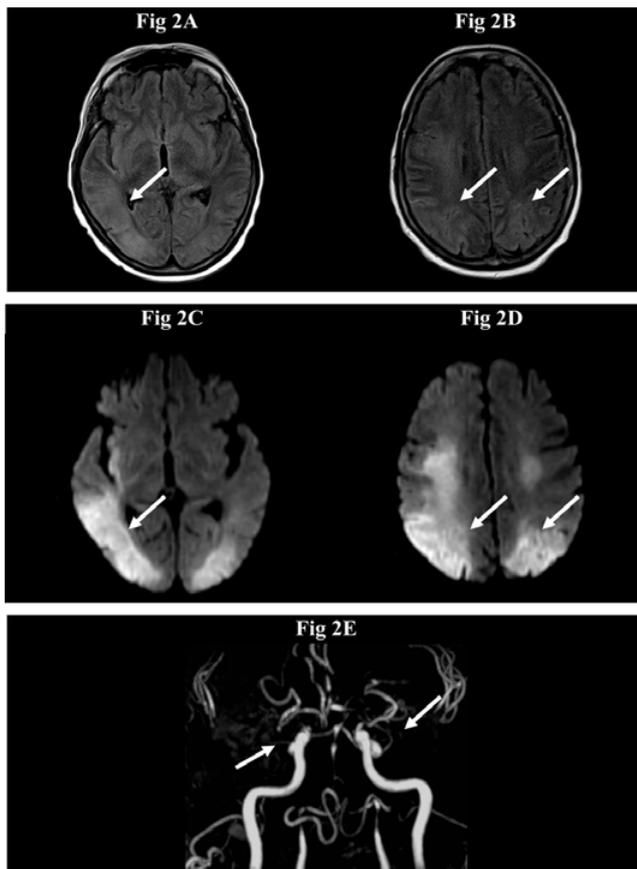
Les MAT regroupent un ensemble de pathologies caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie périphérique. Les deux formes de MAT les plus classiques sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). On peut cependant 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 [27].

L'approche diagnostique devant une hémolyse mécanique et syndrome de MAT chez des patients traités pour cancer doit comprendre trois différentes étapes :

- s'assurer de l'absence d'envahissement médullaire par des cellules extrahématopoïétiques ;
- documenter au mieux la toxicité de la chimiothérapie en éliminant une infection opportuniste (cryptocoque, CMV, mycobactéries, herpès virus...) et en éliminant une hémolyse immune ;
- enfin, certains patients peuvent présenter un authentique PTT (*a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs* [ADAMTS] 13 inférieur à 5 %) sans qu'aucune autre étiologie associée que le cancer ne soit identifiée (laissant cependant la possibilité qu'il s'agisse de PTT idiopathiques).

Les causes toxiques ont pu être identifiées comme responsables de 4 à 15 % des syndromes de MAT [28,29] mais ne concerneraient que 1 % des complications



**Fig. 2** Séquences d'imagerie par résonance magnétique (Fig. 2A–) et séquence d'angiographie par résonance magnétique (Fig. 2E) 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 prédominant à droite, par mécanisme de vasoconstriction cérébrale, 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 pariéto-occipital bilatéral prédominant à droite. 2E (angiographie par résonance magnétique) montrent des vasoconstrictions multifocales bilatérales

neurologiques liées à la chimiothérapie chez les patients d'hémo-oncologie [26]. L'imputabilité directe de l'agent thérapeutique est souvent difficile à appréhender du fait d'une intrication complexe avec la cause sous-jacente [30]. Les mécanismes physiopathologiques incriminés restent incompris. En effet, une activité ADAMTS 13 a pu être identifiée comme normale dans plus de 25 % des cas d'étiologies qualifiées de toxiques [28], alors que d'autres patients présentent un déficit sévère d'activité ADAMTS 13 [28,29]. Ainsi, les stigmates biologiques d'hémolyse sont, par définition, systématiquement retrouvés (anémie

hémolytique mécanique objectivée par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin), la thrombopénie périphérique est d'intensité variable, souvent associée à la présence de fièvre. L'insuffisance rénale aiguë est fréquente, retrouvée dans 67 % des cas, et les troubles neurologiques identifiés chez 24 % des patients [29]. La mortalité associée est souvent élevée variant de 21 à 100 % des cas [31,32].

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 [33,34]. Il existe une relation entre la survenue d'une MAT et la dose cumulative administrée au-delà de 60 mg [33,34].

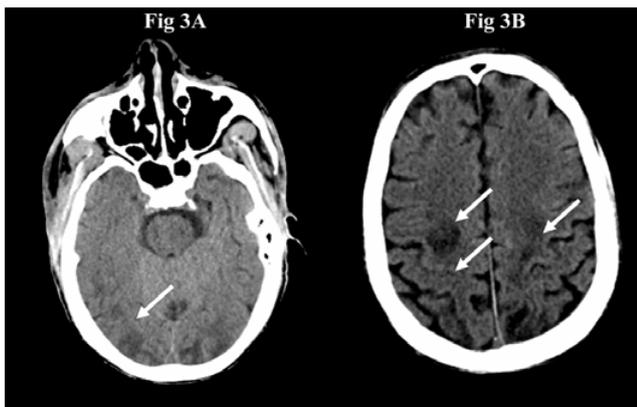
D'autres chimiothérapies ou traitements immunosuppresseurs ont pu être incriminés dans la survenue de syndromes de MAT : carboplatine ou cisplatine, carmustine, 5-fluoro-uracile, gencitabine, cytarabine, imatinib, immunotoxine anti-CD22, interféron- $\alpha$ , bévacizumab, ciclosporine, tacrolimus, daunorubicine déoxycoformycine, chlorozotocine, pentostatine et hydroxyurée [29,30,33–35]. La réintroduction de l'agent thérapeutique incriminé est contre-indiquée afin d'éviter tout risque de récurrence [36].

### Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)

Le PRES [37–40] occupe une place particulière dans les complications neurologiques des traitements anticancéreux chez les patients d'hémo-oncologie (Tableau 3). En effet, ce syndrome radioclinique à expression neurologique concerne des patients souvent jeunes, de sexe majoritairement féminin, et aux comorbidités 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 [41]. 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. Les images en séquences pondérées T2 ou en FLAIR (*fluid attenuated inversion-recovery*) permettent d'identifier les anomalies caractéristiques du PRES où elles apparaissent en hypersignal (Fig. 4). Les séquences pondérées T1 montrent un hyposignal dans les zones correspondantes. Les séquences en diffusion sont normales avec un coefficient apparent de diffusion augmenté en absence de complication ischémique. Un rehaussement peut

<b>Tableau 3</b> Liste des agents thérapeutiques rapportés associés avec un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible fréquemment utilisés en héματο-oncologie	
<b>Classe</b>	<b>Agent</b>
Chimiothérapie anticancéreuse (combinaisons)	
Alkylatants	Cisplatine, oxaliplatine, carboplatine
Antimétabolites	Gemcitabine, 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> .	

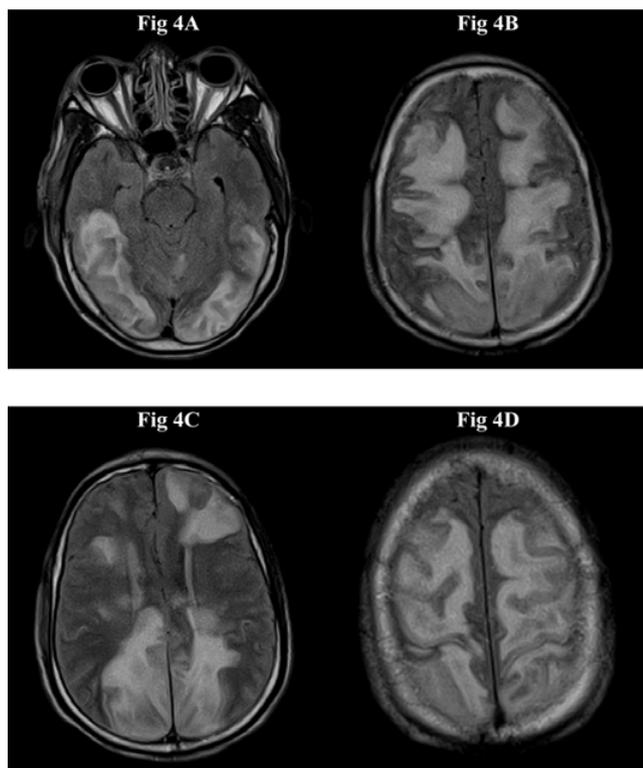


**Fig. 3** Imagerie par tomodensitométrie cérébrale chez un patient avec un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) lié au traitement par cyclophosphamide, méthylprednisolone et vincristine pour un lymphome non-hodgkinien de type B diffus à grandes cellules. 3A et 3B montrent des hypodensités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

être constaté chez les patients bénéficiant de l'injection de produit de contraste. Tous les hémisphères ainsi que les noyaux gris centraux, le cervelet et le tronc cérébral peuvent être impliqués [42]. Le Tableau 4 décrit ces caractéristiques radiologiques et les principaux diagnostics différentiels qui

peuvent être rencontrés au cours des complications neurologiques centrales chez les patients d'hématologie.

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. Néanmoins, des atteintes fonctionnelles liées à des séquelles neurologiques, ainsi que des évolutions fatales ont pu être décrites chez une minorité de patients [43,44]. 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 % [42] et n'a pas fait l'objet d'une évaluation permettant la formulation de recommandations. Aussi, la réintroduction du traitement identifié responsable du syndrome ne pourra se faire qu'en absence d'alternative thérapeutique et après discussion impliquant le chimiothérapeute traitant du patient. De même, les modalités de poursuite des traitements symptomatiques débutés en urgence, et en particulier les thérapeutiques anti-épileptiques, n'ont pas été étudiées. Un avis d'expert conseille cependant la poursuite de ces traitements pendant trois mois au moins [45].



**Fig. 4** Imagerie par résonance magnétique 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 grandes cellules. 4A, 4B, 4C et 4D : en séquences *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) montrent un hypersignal bilatéral de la substance blanche au niveau des lobes occipitaux, pariétaux, frontaux et temporaux

### 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 [46,47]. 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 [48]. La résolution de ces anomalies radiologiques en est un critère diagnostique important [48]. 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 immunosuppresseurs ou chimiothérapies (cyclophosphamide, interféron- $\alpha$ , tacrolimus K-506), les immunoglobulines intraveineuses, les transfusions sanguines et la perfusion d'érythropoïétine [46].

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 [48–50]. 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 [42].

Les modalités de prise en charge thérapeutique sont simples. Tout comme dans le PRES, elles font appel à des mesures symptomatiques de prise en charge des défaillances vitales, contrôle des manifestations épileptiques, l'arrêt du

**Tableau 4** Diagnostics différentiels à l'imagerie par résonance magnétique chez les patients d'hémato-oncologie présentant des complications neurologiques centrales après chimiothérapie

	T1	T2	T2*	FLAIR	DWI	ADC	Gd	SG/SB
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible	↓	↑	–	↑	↑ or →	↓ or →	0 ou +	SB >>> SG
État per-/postcritique	↓	↑	–	↑	↑	↓	+	SG >>> SB
Thrombose veineuse cérébrale	↑	↑	–	↑	↑ → ou ↓	↑ ou ↓	0	SB ± SB
AVC ischémique phase aiguë (1–7 jours)	↓	↑	–	↑	↑	↓	0	S + SB
AVC ischémique phase subaiguë (1–4 semaines)	↓	↑	–	↑	↑ ou →	↑	+	SB + SB
AVC ischémique, phase chronique (> 1 mois)	↓	↑	–	↑	↑ ou →	↑	0	SB + SB
AVC hémorragique, phase aiguë (< 4 jours)	→ ou ↓	–	↓	↓	–	–	0	SB + SB
AVC hémorragique, phase subaiguë précoce (4–7 jours)	↑	–	↓	↓	–	–	0	SB + SB
AVC hémorragique, phase subaiguë tardive (1–4 semaines)	↑	–	↑	↑	–	–	0	SB + SB
AVC hémorragique, phase chronique (années)	↓	–	↓	↓	–	–	0	SB + SB

T1 : séquences T1 ; T2 : séquences T2 ; FLAIR : séquences *Fluid-Attenuated Inversion Recovery* ; DWI : séquences en diffusion ; GD : rehaussement par le gadolinium ; SG : substance grise ; SB : substance blanche ; → : isosignal ; ↑ : hypersignal ; ↓ : hyposignal.

traitement vasoconstricteur incriminé et la mise en route de traitements vasodilatateurs. La nimodipine est l'agent thérapeutique vasodilatateur le plus utilisé [51–53]. Il est habituellement administré en intraveineux, jusqu'à 2 mg/h selon le niveau de pression artérielle, puis relayé oralement pour un total de quatre à huit semaines [48]. D'autres traitements comme d'autres inhibiteurs calciques ou les corticoïdes ont pu être utilisés [49]. La réversibilité en un à trois mois est la règle. Des complications peuvent être rencontrées, telle la survenue d'un accident vasculaire ischémique et/ou hémorragique [48].

### Encéphalopathies aiguës aspécifiques

#### *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 % [54]. 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 [55]. 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 [56].

#### *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 [16].

#### **Myélopathie**

Les atteintes myélopathiques sont le plus souvent d'origine multifactorielle, associant la toxicité de chimiothérapies administrées par voie intrathécale ou systémique, parfois aggravées par la réalisation concomitante d'une radiothérapie (Tableau 5). Les cas de myélopathie par atteinte directe et

**Tableau 5** Liste des agents thérapeutiques rapportés associés avec une myélopathie fréquemment utilisés en hématologie oncologie

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

exclusive après chimiothérapie intrathécale sont possibles [57]. Cytarabine et méthotrexate sont les thérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans ce type de toxicité [57]. Les corticoïdes qui sont souvent associés lors de la chimiothérapie intrathécale n'ont probablement pas de toxicité directe et peuvent même jouer un rôle protecteur. La demi-vie du méthotrexate peut atteindre 14 heures, et son administration simultanée intraveineuse et intrathécale peut ainsi en potentialiser les effets secondaires [58]. Les atteintes médullaires se manifestent alors typiquement dans les 30 minutes à 48 heures suivant l'administration intrathécale [18]. 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 [58].

Le diagnostic repose sur l'association cohérente de signes cliniques évocateurs, une analyse exhaustive du liquide céphalorachidien (LCR) écartant toute participation infectieuse, tumorale ou paranéoplasique et des anomalies IRM parfois évocatrices [57,59]. Ainsi, les signes cliniques associent des paresthésies des membres inférieurs, rapidement suivis de paraplégie, ou moins fréquemment de tétraplégie, et de troubles sphinctériens urinaires débutant le plus souvent dans les 48 heures après injection intrathécale et pouvant s'intégrer dans un syndrome de la queue-de-cheval [58]. L'IRM révèle un épaississement médullaire, un hypersignal T2 et un rehaussement après injection de produit de contraste pouvant impliquer la substance grise. Le délai médian d'apparition est de dix jours après la chimiothérapie intrathécale [58]. Le pronostic de ce type d'atteinte est le plus souvent défavorable, avec seulement 11 % de récupération *ad integrum* [58].

### Une atteinte particulière : la méningite aseptique

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 [60]. Ce type de complication concerne 10 % des patients recevant du méthotrexate en intrathécal [16,18]. 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 thiopépa ou de cytarabine.

### Séquelles cognitives à distance de la chimiothérapie

L'enrichissement de l'arsenal thérapeutique de prise en charge et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ont permis une amélioration considérable du taux de survie des patients atteints d'une hémopathie maligne ou d'une tumeur solide. Nous l'avons vu, le spectre de complications neurologiques précoces associé à l'utilisation de ces agents thérapeutiques est large. L'apparition de complications cognitives à distance de la chimiothérapie, ou *chemobrain*, en est également une des conséquences [61–63]. Les manifestations associées sont caractérisées par une fatigabilité, une confusion, des troubles de la mémoire, de l'attention et de la concentration [62]. La confirmation de ces atteintes cognitives repose sur l'utilisation de tests neuropsychologiques et d'explorations morphologiques cérébrales (tomographie cérébrale par émission de positons et IRM fonctionnelle) [63]. Il est cependant important de remarquer que l'imputabilité de la chimiothérapie à la survenue de ces troubles cognitifs reste source de controverse, principalement en raison de limites liées aux méthodes d'évaluation neuropsychologiques utilisées [56].

La survenue de séquelles cognitives à distance de l'administration des traitements anticancéreux [8,64] a particulièrement été investiguée dans le cas des cancers du sein où les femmes traitées par chimiothérapie présentent plus de séquelles cognitives que celles traitées par hormonothérapie combinée à de la radiothérapie [65–69]. Des études iconographiques ont ainsi objectivé une atteinte corticale frontale mais également cérébelleuse ou localisée aux noyaux gris centraux jusqu'à dix ans après traitement par chimiothérapie d'un cancer du sein [70]. Des études expérimentales chez le rat exposé à la doxorubicine ont montré des résultats similaires [71,72]. Les mécanismes physiopathologiques sont

peu clairs. Les hypothèses évoquées sont celles d'une altération ou dysfonction de la barrière hémato-cérébrale, avec toxicité directe de la chimiothérapie sur l'acide désoxyribonucléique neuronal et dérégulation de l'activité cytokinique. Un autre mécanisme semble lié à une atteinte indirecte via une diminution des taux d'estrogènes et de testostérone, possiblement favorisés chez certains patients par une plus grande susceptibilité génétique [73].

L'utilisation de méthotrexate peut également être associée à la survenue de troubles cognitifs majeurs à distance de son administration. Ces troubles parfois observés plusieurs mois après la fin du traitement sont caractérisés par une leucoencéphalopathie nécrosante et démyélinisation se manifestant par un syndrome démentiel, des manifestations convulsives et une ataxie marquée. Des atteintes de la vigilance ont également été rapportées allant jusqu'au coma. L'irradiation cérébrale, lorsqu'elle est associée à l'utilisation de méthotrexate, et l'âge avancé des patients sont des facteurs favorisant la survenue de ce type de complications [56].

### Stratégies de neuroprotection de la toxicité des chimiothérapies

La première des mesures de neuroprotection doit être celle de l'arrêt du traitement incriminé.

Plus spécifiquement, plusieurs études ont tenté de montrer que l'application de stratégie de neuroprotection diminue les séquelles liées à l'administration des chimiothérapies [8,64].

Dans le cas des neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie, l'administration de calcium et de magnésium a montré une diminution de la toxicité de l'oxaliplatine [74,75]. Dans le cas du cisplatine, particulièrement l'association de N-acétylcystéine, amifostine, calcium, magnésium, diéthylthiocarbamate, glutathione, Org 2766, oxycarbazépine, ou vitamine E ont été évalués. Ces études ne sont pas conclusives [76,77].

Dans la situation de patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein, un exercice intellectuel régulier combiné à la prise de modafinil se sont avérés être associés à une amélioration et troubles de mémoire et de l'attention [78,79].

Plus largement, le rôle neuroprotecteur de l'érythropoïétine est également en cours d'évaluation, en particulier dans les pathologies néoplasiques associées à des troubles cognitifs. Ses effets attendus passent par une action directe sur les récepteurs centraux de l'érythropoïétine, et dans une moindre mesure par ses effets indirects sur l'amélioration de l'oxygénation après correction de l'anémie périphérique [80].

## Conclusion

Cette revue fournit des données objectives sur les complications aiguës neurologiques liées à l'utilisation des traitements anticancéreux chez les patients d'hémo-oncologie. La réversibilité théorique de certaines présentations syndromiques impose l'application d'une stratégie diagnostique étiologique rigoureuse afin de permettre leur reconnaissance et instaurer au plus vite les thérapeutiques adaptées. En effet, l'absence de reconnaissance de ces syndromes conduit le plus souvent au maintien de l'agent toxique, aggravant ainsi la morbidité de ces patients qui reste encore trop lourde. Cette stratégie est simple et repose sur des éléments fondamentaux comme l'anamnèse et l'examen clinique, mais aussi sur la réalisation quasi systématique d'une IRM avec ARM de puissance diagnostique très supérieure à la tomodensitométrie. La prise en compte symptomatique et étiologique des défaillances vitales doit être raisonnée et conditionnée aux éléments simples que sont l'évaluation de l'état fonctionnel antérieur, le contrôle de la maladie et le projet thérapeutique. Les stratégies de neuroprotection sont en cours d'évaluation.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Hovestadt A, van Woerkom CM, Vecht J (1990) Frequency of neurological disease in a cancer hospital. *Eur J Cancer* 26:765–6
- Azoulay E, Moreau D, Alberti C, et al (2000) Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 26:1817–23
- Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, et al (2003) Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med* 31:104–12
- Staudinger T, Stoiser B, Mullner M, et al (2000) Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med* 28:1322–8
- Denier C, Bourhis JH, Lacroix C, et al (2006) Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology* 67:1990–7
- Legriel S, Marijon H, Darmon M, et al (2010) Central neurological complications in critically ill patients with malignancies. *Intensive Care Med* 36:232–40
- Legriel S, Azoulay E (2009) Life-threatening neurological complications in patients with malignancies. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, pp 828–44
- Kannarkat G, Lasher EE, Schiff D (2007) Neurologic complications of chemotherapy agents. *Curr Opin Neurol* 20:719–25
- Legriel S, Azoulay E (2008) Complications neurologiques du patient d'oncohématologie. *Réanimation* 17:681–94
- Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ (2003) Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 63:1549–63
- Hildebrand J (2006) Neurological complications of cancer chemotherapy. *Curr Opin Oncol* 18:321–4
- Schiff D, Wen PY, van den Bent MJ (2009) Neurological adverse effects caused by cytotoxic and targeted therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 6:596–603
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al (2003) A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 348:2609–17
- Terpos E, Roussou M, Dimopoulos MA (2008) Bortezomib in multiple myeloma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4:639–54
- Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al (2012) Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 26:595–608
- Sul JK, Deangelis LM (2006) Neurologic complications of cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 33:324–32
- Goodin S, Kane MP, Rubin EH (2004) Epothilones: mechanism of action and biologic activity. *J Clin Oncol* 22:2015–25
- Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY (1998) Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J Neuro* 245:695–708
- Graus F, Rogers LR, Posner JB (1985) Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 64:16–35
- Rogers LR (2003) Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol Clin* 21:167–92
- Kim JS, Han YS (2009) Medial medullary infarction: clinical, imaging, and outcome study in 86 consecutive patients. *Stroke* 40:3221–5
- Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, et al (2004) Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology* 62:2025–30
- Li SH, Chen WH, Tang Y, et al (2006) Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: a retrospective review of 10,963 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 108:150–6
- Seet RC, Rabinstein AA, Lindell PE, et al (2011) Cerebrovascular events after bevacizumab treatment: an early and severe complication. *Neurocrit Care* 15:421–7
- Khasraw M, Holodny A, Goldlust SA, Deangelis LM (2012) Intracranial hemorrhage in patients with cancer treated with bevacizumab: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Ann Oncol* 23:458–63
- Morgan C, Tillett T, Braybrooke J, Ajithkumar T (2011) Management of uncommon chemotherapy-induced emergencies. *Lancet Oncol* 12:806–14
- Moake JL (2002) Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 347:589–600
- Veyradier A, Obert B, Houllier A, et al (2001) Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 98:1765–72
- Vesely SK, George JN, Lammle B, et al (2003) ADAMTS 13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 102:60–8
- Zakarjia A, Bennett C (2005) Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost* 31:681–90
- Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN (2004) Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 407–23
- Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE (2004) Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS 13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 103:4043–9
- Shahab N, Haider S, Doll DC (2006) Vascular toxicity of anti-neoplastic agents. *Semin Oncol* 33:121–38

34. Medina PJ, Sipols JM, George JN (2001) Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 8:286–93
35. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ (2011) Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res* 17:5858–66
36. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al (2012) Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x
37. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al (1996) A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 334:494–500
38. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al (1995) Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol* 165:627–31
39. Bartynski WS (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1036–42
40. Bartynski WS (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1043–9
41. Kozak OS, Wijdicks EF, Manno EM, et al (2007) Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology* 69:894–7
42. Legriel S, Pico F, Azoulay E (2011) Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. In: Vincent JL (ed) *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2011. Springer Berlin Heidelberg, pp 631–53
43. Burnett MM, Hess CP, Roberts JP, et al (2010) Presentation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on calcineurin inhibitors. *Clin Neurol Neurosurg* 112:886–91
44. Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA (2008) Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 65:205–10
45. Roth C, Ferbert A (2011) The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? *Pract Neurol* 11:136–44
46. Ducros A, Boussier MG (2009) Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol* 9:256–67
47. Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW (2006) Thunderclap headache. *Lancet Neurol* 5:621–31
48. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, et al (2007) The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a prospective series of 67 patients. *Brain* 130:3091–101
49. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, et al (2011) Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 68:1005–12
50. Dodick DW, Eross EJ, Dratzkowski JF, Ingall TJ (2003) Thunderclap headache associated with reversible vasospasm and posterior leukoencephalopathy syndrome. *Cephalalgia* 23:994–7
51. Zuber M, Touze E, Domingo V, et al (2006) Reversible cerebral angiopathy: efficacy of nimodipine. *J Neurol* 253:1585–8
52. Ursell MR, Marras CL, Farb R, et al (1998) Recurrent intracranial hemorrhage due to postpartum cerebral angiopathy: implications for management. *Stroke* 29:1995–8
53. Lu SR, Liao YC, Fuh JL, et al (2004) Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache. *Neurology* 62:1414–6
54. David KA, Picus J (2005) Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol* 28:277–80
55. Weng WJ, Talwar D, Bernard J (1993) Ifosfamide-induced non-convulsive status epilepticus. *Arch Neurol* 50:1104–5
56. Soussain C, Ricard D, Fike JR, et al (2009) CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 374:1639–51
57. Watters J, Toogood I, Nieder M, et al (1994) Excessive spinal cord toxicity from intensive central nervous system-directed therapies. *Cancer* 74:3034–41
58. Kwong YL, Yeung DY, Chan JC (2009) Intrathecal chemotherapy for hematologic malignancies: drugs and toxicities. *Ann Hematol* 88:193–201
59. Counsel P, Khangur M (2007) Myelopathy due to intrathecal chemotherapy: magnetic resonance imaging findings. *Clin Radiol* 62:172–6
60. Mott MG, Stevenson P, Wood CB (1972) Methotrexate meningitis. *Lancet* 2:656
61. Weiss B (2008) Chemobrain: a translational challenge for neurotoxicology. *Neurotoxicology* 29:891–8
62. Taillibert S, Voillery D, Bernard-Marty C (2007) Chemobrain: is systemic chemotherapy neurotoxic? *Curr Opin Oncol* 19:623–7
63. Asher A (2011) Cognitive dysfunction among cancer survivors. *Am J Phys Med Rehabil* 90:S16–S26
64. Khasraw M, Posner JB (2010) Neurological complications of systemic cancer. *Lancet Neurol* 9:1214–27
65. Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, et al (2006) Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 98:1742–5
66. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, et al (2004) The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer* 100:2292–9
67. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miasowski CA (2011) A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 19:1647–56
68. Stewart A, Collins B, Mackenzie J, et al (2008) The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: a prospective study. *Psychooncology* 17:122–30
69. Hermelink K, Untch M, Lux MP, et al (2007) Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* 109:1905–13
70. Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA, et al (2007) Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5–10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 103:303–11
71. Tangpong J, Cole MP, Sultana R, et al (2007) Adriamycin-mediated nitration of manganese superoxide dismutase in the central nervous system: insight into the mechanism of chemobrain. *J Neurochem* 100:191–201
72. Tangpong J, Cole MP, Sultana R, et al (2006) Adriamycin-induced, TNF-alpha-mediated central nervous system toxicity. *Neurobiol Dis* 23:127–39
73. Ahles TA, Saykin AJ (2007) Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* 7:192–201
74. Grothey A, Nikcevich DA, Sloan JA, et al (2011) Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol* 29:421–7
75. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, et al (2004) Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluoro-uracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 10:4055–61
76. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC (2011) Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* CD005228
77. Ricard D, Taillia H, Renard JL (2009) Brain damage from anti-cancer treatments in adults. *Curr Opin Oncol* 21:559–65
78. Poppelreuter M, Weis J, Bartsch HH (2009) Effects of specific neuropsychological training programs for breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *J Psychosoc Oncol* 27:274–96
79. Kohli S, Fisher SG, Tra Y, et al (2009) The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer* 115:2605–16
80. Smith RE, Jr (2004) Erythropoietic agents in the management of cancer patients. Part 2: studies on their role in neuroprotection and neurotherapy. *J Support Oncol* 2:39–49