



HAL
open science

Comparaison de l'Holoxan® et de l'Ifosfamide EG® dans la survenue de l'encéphalopathie induite par ifosfamide dans le service d'oncologie pédiatrique du CHRU de Nancy : étude monocentrique rétrospective

Mathilde Arabska

► To cite this version:

Mathilde Arabska. Comparaison de l'Holoxan® et de l'Ifosfamide EG® dans la survenue de l'encéphalopathie induite par ifosfamide dans le service d'oncologie pédiatrique du CHRU de Nancy : étude monocentrique rétrospective. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01947163

HAL Id: hal-01947163

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01947163>

Submitted on 22 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle des études de Médecine Spécialisée

par

Mathilde ARABSKA

le vendredi 25 mai 2018

**Comparaison de l'Holoxan[®] et de l'Ifosfamide EG[®] dans la survenue
de l'encéphalopathie induite par ifosfamide dans le service
d'oncologie pédiatrique du CHRU de Nancy – étude monocentrique
rétrospective.**

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Pascal CHASTAGNER

Président et Directeur

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Juge

Monsieur le Professeur Emmanuel RAFFO

Juge

Monsieur le Docteur Ludovic MANSUY

Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE^[1]_[SEP] Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

Au Président du Jury et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Pascal CHASTAGNER,

Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance et d'avoir su m'aiguiller jusqu'au bout de ce travail, malgré les obstacles rencontrés, grâce à votre disponibilité et vos conseils.

Je vous suis reconnaissante de votre encadrement pour la réalisation de ce travail et j'espère avoir répondu à vos attentes.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude pour votre guidance.

Au Jury,

Monsieur le Professeur Pierre GILLET,

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ma thèse.

J'espère que ce travail sera digne d'intérêt pour vous.

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Emmanuel RAFFO,

J'ai eu la chance de bénéficier, au cours de mon internat, de votre savoir et votre expérience en neuropédiatrie.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Veillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Ludovic MANSUY,

Un grand merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'était un immense plaisir de travailler avec toi.

Ton approche débordante d'humanité et ton savoir sont un modèle pour bien des internes au fil des années et je souhaiterais témoigner en ces quelques lignes de mon profond respect pour toi et ton travail.

A ma famille,

A mes parents, à qui je dois plus que les mots ne sauraient le décrire. Merci de m'avoir soutenu à chaque étape de ce long parcours. Si j'ai eu la chance et le courage de réaliser ce rêve d'enfant, c'est grâce à vous !

A ma sœur, Agathe, bien que nos visions professionnelles soient loin d'être accordées, je te remercie de tout cœur pour ton soutien. ☺

A ma famille disséminée à travers le monde, qui, bien que géographiquement éloignée, a toujours suivi mon parcours avec enthousiasme.

A mes grands-parents et tout particulièrement à mon grand-père Z, avec qui j'aurais été touchée de partager ce moment.

A mes collègues et amis,

A toute l'équipe médicale et paramédicale de Forbach pour m'avoir chaleureusement accueilli lors de mes tous premiers pas en tant qu'interne.

Au Dr Valérie Steinmann-Valdès, merci d'avoir accepté de diriger mon travail de mémoire. Ce fut une belle expérience pleine de rebondissements! J'ai énormément apprécié ta bienveillance et ton soutien, qui m'ont permis de prendre plus d'assurance. Apprendre la néonatalogie à tes côtés a été pour moi, un réel plaisir.

Aux Dr Marjorie Bonneton, Dr Emilie Greze, Dr Calina Todosi et Dr Amandine Chauveau qui m'ont particulièrement inspirées par leur professionnalisme, leurs valeurs humaines mais aussi leur énergie et leur bonne humeur en toutes circonstances.

Au Dr Amélie Gatin, une urgentiste hors normes ! J'ai le plus grand respect pour ton engagement dans le projet pédagogique au sein de l'Hôpital Virtuel, qui s'apparente parfois à une lutte. J'espère que demain son intérêt majeur dans la formation médicale ne sera plus à démontrer !

Au Dr Eve Legoff, pour son oreille attentive et ses conseils avisés de ces derniers mois d'internat.

A l'équipe médicale et paramédicale d'oncologie pédiatrique, qui fait preuve chaque jour de dévouement, de passion et d'une humanité sans égal pour accompagner les enfants et leurs familles dans leur combat. Merci pour vos enseignements, je vous suis reconnaissante de m'avoir accompagné dans cette leçon de vie et d'humilité.

A l'équipe médicale et paramédicale de néonatalogie de la maternité de Nancy, merci de m'avoir permis de prendre goût à la prise en charge de réanimation néonatale. J'ai beaucoup appris à vos côtés et votre accompagnement, ponctué de pauses chocolatées, m'a donné l'assurance nécessaire pour approfondir mes compétences.

Au cabinet de médecine ambulatoire des Docteurs Lapp, Guillaume et Vuillemin ainsi qu'aux pédiatres de la Maison de l'Enfant d'Essey, merci de m'avoir fait découvrir la pédiatrie ambulatoire avec passion. J'ai énormément appris notamment sur le rôle du suivi et de la prévention, un domaine de la médecine bien plus complexe et riche contrairement à l'image, qui en est souvent peinte. Ces expériences m'ont permis de conforter mon choix, quant à mon mode d'exercice futur.

Un grand merci à l'équipe médicale et paramédicale des urgences pédiatriques pour cette fin d'internat en beauté. Myriams, Nathalie vous allez me manquer !

A Christophe Fort, mon illustre maître d'école, merci pour l'énergie et la conviction avec laquelle tu nous as enseigné les bases du fonctionnement de la société avec ses applications pratiques dans le microcosme de notre classe. Merci aussi pour le soutien, qui m'a permis de grandir pour en arriver là aujourd'hui !

A mes co-internes de Forbach, de Nancy, de Strasbourg :

- Jérémy mon colocataire préféré, ne m'oublie pas quand tu seras un grand professeur parisien !
- ma chère Maud, merci pour ce stage au 2ème plein d'aventures et d'ascenseurs émotionnels,
- Mathilde D. la meilleure co-interne strasbourgeoise de tous les temps !
- François N, merci d'avoir toujours su être à l'écoute et de m'avoir fait découvrir le brunch chez Suzette. Merci pour ta compagnie au OF! à la belle époque, où nous étions voisins et bien sûr ton soutien moral à la veille de la soutenance de mémoire !
- La belle équipe des urgences pédiatriques : Marine notre petit rayon de soleil, Carole, Alex, Pierre, Adrian, j'ai passé un super dernier stage en votre compagnie !

Ma chère Clélia, merci d'avoir été à mes côtés durant toutes ces années (que l'on ne compte plus ! 😊) malgré la distance géographique, d'avoir été fière de moi quand j'y croyais si peu.

Karolina, merci pour ton soutien inconditionnel, pour tous ces moments de danse, qui ont éclairés les moments difficiles, pour les approvisionnements en douceurs polonaises.

Geoffrey, on ne compte pas les heures passées au téléphone durant les premières années de ce long parcours. Merci pour ta patience et ton dévouement !

J, nos chemins se sont croisés, tu as apprivoisé quelque peu mon charabia médical au fil des années, merci d'avoir été là dans mes moments de « détresse informatique » et bien d'autres...

Tes remises en question des ordres établis, enrichissantes, parfois très déroutantes ont laissé une empreinte sur la personne que je suis aujourd'hui.

Caroline, Mariam, Aurélie A, Sophie, Nia, Uly, Michelle, Hélène B. vous êtes chers à mon cœur et toujours de bon conseil, je regrette que vous soyez aussi loin mais j'espère pouvoir encore vivre un tas de ces moments de joie et de partage avec vous dans les années à venir !

A mes amis de la danse de Nancy, de Strasbourg et d'ailleurs sans qui ma vie n'aurait jamais été la même !

Juliette, merci d'avoir partagé avec moi ce superbe voyage à Madère dans un moment si particulier, merci pour ces échanges extrêmement enrichissants voire même quelques séances de psychothérapie et pensée positive ces derniers temps ☺ je suis ravie d'avoir croisé ton chemin.

A l'équipe de bénévoles d'EBEV, des cœurs en or et de belles âmes avec parmi eux des femmes incroyables, qui arrivent à concilier leur passion pour la danse, leur travail et leur vie de famille. Elles sont, pour moi, une source d'inspiration !

Merci à tous ceux, qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce rêve professionnel !

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS :	18
INTRODUCTION	19
1. Mode d'action	20
2. Posologie et indications	20
3. Pharmacocinétique	21
3.A. Distribution	21
3.B. Métabolisme	22
3.C. Excrétion	25
4. Toxicité	25
4.A. Toxicité vésicale	25
4.B. L'encéphalopathie induite par ifosfamide (EII)	26
4.C. Facteurs de risque	28
5. Traitement	28
6. Formes pharmaceutiques	29
7. Contexte actuel	29
ARTICLE	31
Abstract	31
INTRODUCTION	32
METHODS	33
Data Collection	33
Data Analysis	34
RESULTS	34
DISCUSSION	38
CONCLUSIONS	42
CONCLUSION	45
BIBLIOGRAPHIE	53

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

ADHL : aldéhyde déshydrogénase

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : acide ribonucléique

BHE : barrière hémato-encéphalique

BM : bleu de méthylène

BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance

CAA : chloroacétaldehyde

CAE : chloroéthylamine

CIPA : carboxyifosfamide

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

DCEI : déchloroéthylifosfamide

EII : encéphalopathie induite par ifosfamide

IPM : isophosphoramide

FDA : Food and Drug Administration

GSH : glutathion

KIPA : kétoifosfamide

OXA : 3-oxazolidine-2-one

SNC : système nerveux central

TLC : thin layer chromatography

INTRODUCTION

Le gaz moutarde, rendu tristement célèbre au cours de la Première Guerre mondiale comme arme chimique, a suscité la curiosité médicale du fait de l'aplasie médullaire survenant quelques jours après l'intoxication et les premiers effets pulmonaires. (1)

Ces observations furent à l'origine de son essai en tant qu'agent anti leucémique. Cependant les difficultés liées aux importants effets secondaires ont très vite stoppé l'utilisation du gaz moutarde à des fins thérapeutiques.

C'est l'approbation par la FDA, de la méchloréthamine de la famille des moutardes azotées, pour le traitement des tumeurs hématologiques en 1949, qui inscrit les agents alkylants comme étant la plus ancienne classe d'agents anticancéreux.

L'ifosfamide est un agent alkylant oxazaphosphoré avec une activité antitumorale.

Il s'agit d'un analogue structurel du cyclophosphamide plus connu sous le nom d'Endoxan®. Ces agents diffèrent par la position de leur groupement chloroéthyle. (Fig. 1)

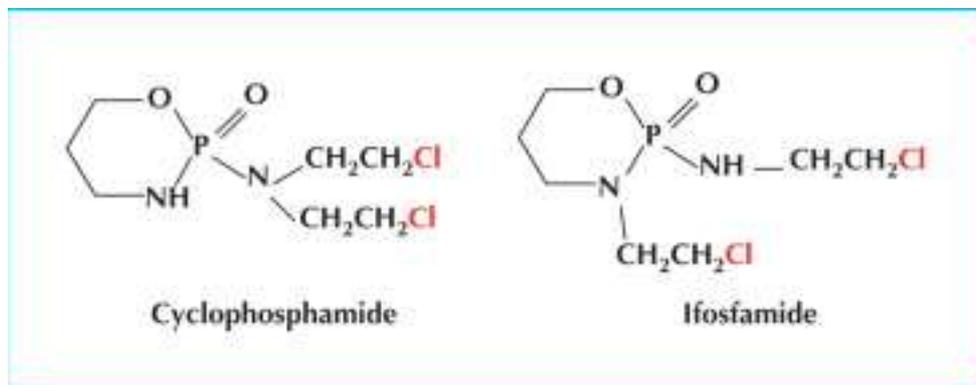


Fig.1 : Structure chimique des oxazaphosphorés

L'ifosfamide a été synthétisé en 1965 pour améliorer la stabilité et réduire la toxicité des moutardes azotées par l'introduction d'une liaison phosphore-azote, qui permet d'éviter l'ionisation directe du groupement réactif bis (2-chloroéthyle). Son utilisation dans les protocoles de chimiothérapie s'est rependue à partir des années 70.

C'est une prodrogue, qui n'agit qu'après activation hépatique par le cytochrome P450 pour former un métabolite actif appelé la moutarde isophosphoramide (IPM).

1. Mode d'action

L'ifosfamide agit par interaction directe sur l'ADN (acide désoxyribonucléique) en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles de l'ADN par l'intermédiaire de ses deux groupements alkyles (méthyles ou éthyles). Cette action entraîne des modifications de l'ADN avec création de paires de bases anormales et formation de ponts intrabrinns ou interbrins. (2) Cela a pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Comme elle est cycle dépendante, l'action de l'ifosfamide respecte les cellules en G0.

Bien que beaucoup de constituants cellulaires, incluant l'ADN, l'ARN, les protéines et les membranes cellulaires, soient alkylés, le mécanisme principal de la majorité des agents alkylants est lié à l'effet létal sur l'ADN cellulaire.

L'azote en position 7 de la guanine est l'un des principaux sites d'action susceptible de former des liaisons covalentes avec les agents alkylants mono ou bifonctionnels car elle se caractérise par un haut potentiel électrophile.

2. Posologie et indications

L'ifosfamide est rarement utilisé en monothérapie du fait de l'effet potentialisant qu'apporte l'adjonction d'autres chimiothérapies.

L'association de l'ifosfamide avec d'autres agents anticancéreux a été testée sur plusieurs modèles de tumeurs expérimentales. Par exemple en utilisant un modèle *in vivo* de souris greffée avec la leucémie L1210, il a été démontré que l'ifosfamide a une activité cytotoxique synergique avec le cisplatine, la cytarabine et le fluorouracil. (3)

La posologie de l'ifosfamide est variable en fonction de l'indication thérapeutique (type et localisation de la tumeur, traitement initial ou d'entretien). Elle est individuelle et doit tenir compte de l'état clinique et hématologique du patient.

L'ifosfamide est habituellement utilisé en association avec d'autres cytostatiques à des doses moyennes de 1,5 à 3 g/m²/jour par cycles courts de 3 à 5 jours renouvelables toutes les 3 à 4 semaines. La dose totale à rechercher est de 5 à 10 g/m²/cycle.

En perfusion continue de 24 heures, la posologie recommandée varie de 5 à 8 g/m²/jour maximum, à renouveler toutes les 3 à 4 semaines.

Si l'ifosfamide doit être administré en perfusions répétées sur 5 jours, la dose maximale tolérée est de 3,2 g/m² par jour. (4)

Les durées de perfusion pour des administrations courtes varient entre 1 et 8h.

Cette molécule est utilisée dans de multiples protocoles particulièrement dans le traitement des tumeurs solides chez l'enfant et avec pour indications principales les sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte, les lymphomes non hodgkiniens, le cancer de l'ovaire en rechute, les cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules, les rechutes de lymphome hodgkinien, de carcinome testiculaire, le cancer du sein métastatique, le cancer de la sphère ORL en rechute ou métastatique.

3. Pharmacocinétique

La voie d'administration privilégiée est la voie intraveineuse suite à la mise en évidence d'une majoration des effets neurotoxiques lors de son administration orale (5,6) bien que la biodisponibilité de cette voie soit proche de 100%.

3.A. Distribution

L'ifosfamide est un médicament lipophile et se lie faiblement aux protéines plasmatiques alors que c'est d'avantage le cas pour ses métabolites. Il présente une bonne distribution intra et extracellulaire. (6) La concentration sanguine de l'ifosfamide étant 2 fois supérieure à celle plasmatique et jusque 3 fois pour l'IPM, les chercheurs ont évoqué le rôle des érythrocytes comme transporteur principale bien que cette hypothèse soit encore controversée. L'équipe de Highley et al. a analysé les érythrocytes de patients traités par une perfusion de 6h d'ifosfamide et met en évidence que ceux-ci contiennent 77% du contenu d'IPM mesuré dans le sang total. (7)

L'ifosfamide ainsi que son métabolite actif l'IPM, traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE) et leurs concentrations mesurées dans différentes études, sont très proches des concentrations plasmatiques. Une caractéristique notamment illustrée par l'équipe de Yule et al. dans une population pédiatrique. (8) D'après ce travail, les concentrations cérébrales en terme de pourcentage de concentrations plasmatiques

sont présentées dans l'ordre suivant : IPM (89%) > 3-déchloroéthylifosfamide (89%) > 2-Déchloroéthylifosfamide (67%) > carboxyifosfamide (33%).

La présence importante dans le cerveau de ces métabolites monodéchloroéthylés, à l'origine du chloroacétaldéhyde (CAA), suggère d'avantage l'implication de ces derniers dans la neurotoxicité observée avec l'ifosfamide.

3.B. Métabolisme

L'ifosfamide est métabolisé dans l'organisme selon deux voies principales :

- la biotransformation hépatique aboutissant à une activation via une hydroxylation en position du carbone 4 et la formation de l'IPM. Les métabolites formés sont: le 4-hydroxyifosfamide, l'aldoifosfamide, le kétoifosfamide (KIPA), le carboxyifosfamide (CIPA), la moutarde isophosphoramide (IPM; métabolite actif) et l'acroléine.

- l'inactivation sur la chaîne latérale par déchloroéthylation. Les métabolites formés sont: le 2-déchloroéthylifosfamide (2-DCEI), le 3-déchloroéthylifosfamide (3-DCEI) et le chloroacétaldéhyde (CAA).

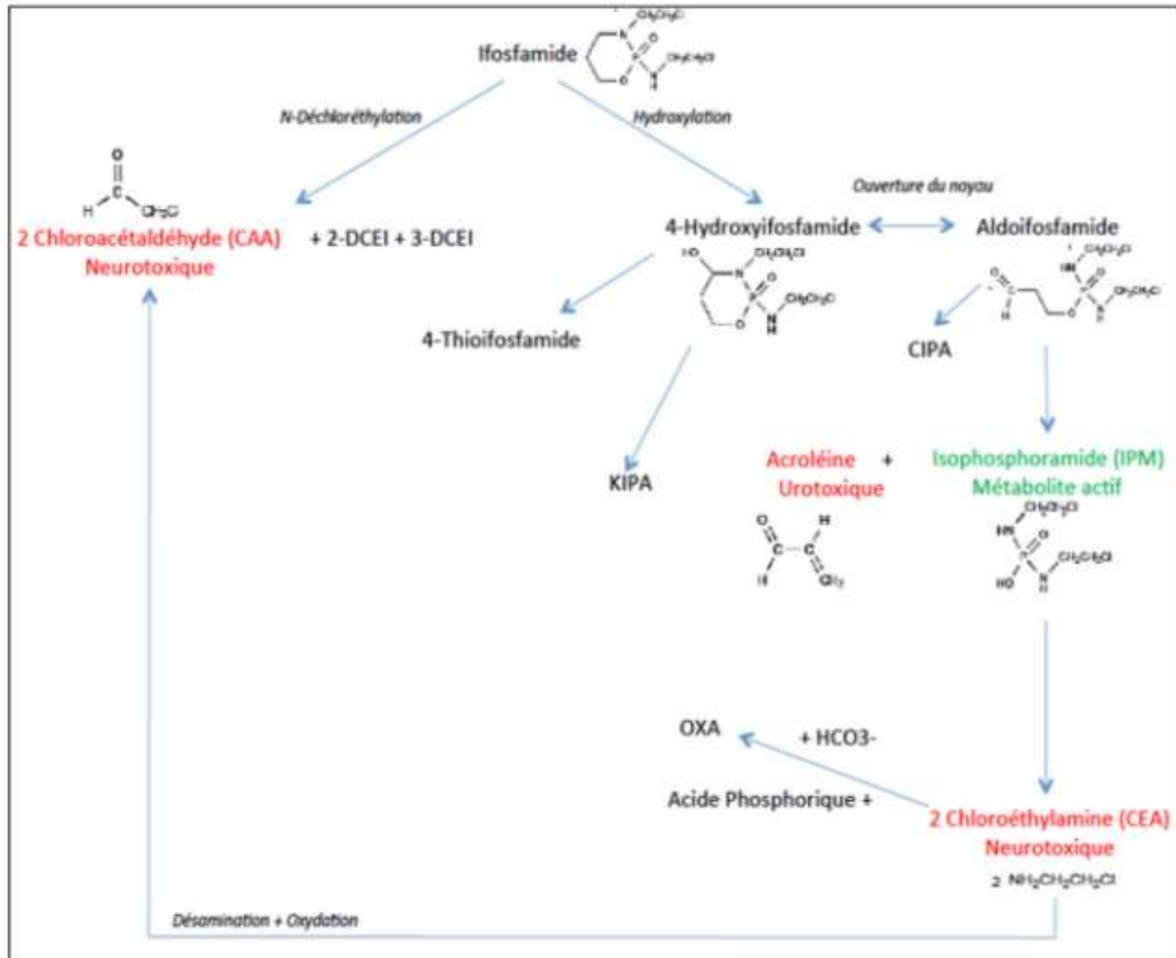


Fig 2: Le métabolisme de l'ifosfamide (Highley and al. 2015)

3.B.a La biotransformation hépatique de l'ifosfamide

L'ifosfamide est une prodrogue qui nécessite une activation par l'intermédiaire d'une oxydation hépatique grâce aux cytochromes P450.

Les cytochromes P450 constituent le système enzymatique microsomial, ils sont impliqués dans l'activation ou l'inactivation d'une grande variété de substrats, des composés exogènes (médicaments, hydrocarbures, insecticides, carcinogènes ou pro-carcinogènes) ou endogènes comme les stérols, les hormones stéroïdiennes et les prostaglandines. (9) Ce sont des hémoprotéines, qui diffèrent par leur poids moléculaire, leurs propriétés spectrales, leur spécificité de substrats et leur pouvoir catalytique.

Les P450 sont des enzymes membranaires principalement localisées dans la membrane du réticulum endoplasmique lisse.

Le foie constitue l'organe principal d'expression des mono-oxygénases dépendantes des P450. Ils ont aussi été mis en évidence dans d'autres organes comme la muqueuse intestinale, le poumon, le rein, le cerveau, la membrane nasale, la vessie, les testicules, les glandes surrénales, la peau, le placenta, le fœtus, l'utérus et les cellules mésothéliales pulmonaires. (9)

L'activation de l'ifosfamide en position 4 dans le cycle sous l'action d'enzymes microsomiales hépatiques mène à la formation de l'intermédiaire 4-hydroxyifosfamide. Ce métabolite est très instable dans les fluides biologiques. Le 4-hydroxyifosfamide se transforme par ouverture du cycle en équilibre avec son tautomère acyclique, l'aldoifosfamide. Celui-ci se décompose spontanément en moutarde IPM et en acroléine, impliquée dans la toxicité vésicale. (10)

Le 4-hydroxyifosfamide peut également être biotransformé par l'alcool déshydrogénase en un métabolite inactivé le KIPA; tandis que son intermédiaire, l'aldoifosfamide, sous l'action des aldéhydes déshydrogénases (ADHL) retrouvés dans plusieurs tissus (foie, rein, muqueuse intestinale), est transformé de façon irréversible en un autre métabolite inactif: le CIPA. (11)

Une augmentation dans l'expression de l'ADLH1 ou ADLH3 a été rapportée comme facteur pouvant engendrer une certaine chimiorésistance des tumeurs à l'ifosfamide et à son analogue structurel, le cyclophosphamide. (12)

3.B.b Oxydation enzymatique de la chaîne latérale de l'ifosfamide en N-déchloroéthyl-ifosfamide: inactivation

L'oxydation de la chaîne latérale de l'ifosfamide représente une voie majeure de biotransformation concernant jusque plus de 50 % de la dose excrétée de l'ifosfamide contrairement à son analogue structurel le cyclophosphamide (10 %). (13, 14)

La première constatation de l'existence de l'oxydation des chaînes latérales de l'ifosfamide a été rapportée en 1975 dans une étude in vivo par le groupe de Norpoth et al. (15) Cette voie métabolique aboutit à la formation des métabolites 2-DCEI, 3-DCEI et le CAA. Bien qu'ils soient dépourvus d'activité cytotoxique dans les cellules cancéreuses, cette voie métabolique est associée aux effets neurotoxiques observés avec l'ifosfamide et nécessite dans certains cas un arrêt de traitement.

Le CAA, formé dans un rapport équimolaire, est considéré comme principalement responsable des effets neurotoxiques rencontrés exclusivement avec l'utilisation de l'ifosfamide et non pas avec le cyclophosphamide. (16) Il est probablement impliqué dans les effets néphrotoxiques avec un risque augmenté de syndrome de Fanconi notamment chez l'enfant (12,17) cardiotoxiques (18) et les cystites. (19)

Comme le cyclophosphamide, l'ifosfamide induit son propre métabolisme à la suite d'une administration répétée ou continue. L'auto-induction, qui peut compenser la saturation du métabolisme, est décrite dans les 12 à 24 heures après l'administration de la molécule augmentant la clairance et diminuant la demi-vie et la formation des métabolites. (20)

3.C. Excrétion

Après administration intraveineuse la demi-vie de la molécule est d'environ 4 à 6 heures avec une clairance rapportée entre 1,8 et 5,5 L/h/m². Les études ne mettent pas en évidence de différences pharmacocinétiques entre l'enfant et l'adulte. (13) Elle est éliminée principalement après métabolisation sous formes de deux métabolites stables, le céto-4-ifosfamide et le carboxy-4-ifosfamide, sans activité cytotoxique mais également l'acide phosphorique N, N'-bis (chloroéthyl-2) diamide et l'acroléine (18), impliquée dans l'urotoxicité.

Moins de 20% sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

4. Toxicité

Les toxicités spécifiques de l'ifosfamide sont principalement sa toxicité vésicale et sa toxicité neurologique.

4.A. Toxicité vésicale

La toxicité urologique est marquée par la survenue de cystites hémorragiques.

Elle est dose-dépendante et son apparition est principalement liée à l'excrétion du métabolite acroléine et probablement dans une plus faible mesure par le CAA.

Cette toxicité, qui avait auparavant limité largement l'utilisation de l'ifosfamide, peut être prévenue par l'administration concomitante d'un uroprotecteur tel que l'Uromitexan ou Mesna. (21)

Suite à la mise en place de stratégies de prévention des effets indésirables sur l'appareil excréto-urinaire, ce sont actuellement les complications neurologiques de l'ifosfamide, qui sont considérées comme les plus graves bien que rares.

4.B. L'encéphalopathie induite par ifosfamide (EII)

La neurotoxicité de l'ifosfamide se manifeste par un spectre de symptômes allant de la somnolence, confusion, vision floue, hallucinations aux crises convulsives et coma (22), pouvant même aboutir au décès dans les cas les plus graves notamment chez l'enfant. (23,24) Ces manifestations ont été regroupées sous le nom d'encéphalopathie induite par ifosfamide.

La confusion caractérise l'EII dans plus de 80% des cas, les hallucinations ou la psychose est apparaît dans jusque 30% des cas. L'incontinence et les trémulations sont retrouvées chez 9% des patients. (22)

L'EII est réversible dans la grande majorité des cas, bien que des cas de séquelles psychologiques ont été décrites à moyen terme et chez l'enfant on note des cas de stagnation du PC, retard de développement et atrophie cérébrale progressive. (25,26)

Bien qu'il n'existe pas de définition précise de l'EII, on lui attribue tout événement neuropsychiatrique survenant pendant ou au décours de l'administration de l'ifosfamide. Initialement décrite par Van Dyck et al. en 1972, elle est spécifique à l'ifosfamide et non retrouvée avec le cyclophosphamide.

L'incidence de l'EII est très variable dans la littérature, allant de 10 à 30%, cependant il s'agit d'études portant sur des populations très variées.

Sa gravité est évaluée grâce aux critères énoncés selon National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (27) ou les critères de Meanwell. (28)

Grade	NCI neurocortical toxicity [14]	Meanwell [24]
0	No deficits	Alert
1	Mild somnolence or agitation	Transient lethargy
2	Moderate symptoms	Somnolence < 50% of the time and/or mild to moderate disorientation
3	Severe symptoms, e.g. hallucination	Somnolence > 50% of the time and/or severe disorientation, echolalia, perseveration of writing, palilalia, logorrhoea, hallucinations or delusions
4	Coma or seizure	Coma

NCI, National Cancer Institute.

Fig 3 : Différentes gradations des EII (T. Ajithkumar 2007)

Le diagnostic d'EII est essentiellement clinique. Une imagerie cérébrale sans anomalies, des signes d'encéphalopathie métabolique à l'EEG ainsi que l'absence d'autre cause expliquant la symptomatologie sont des arguments supplémentaires.

L'IRM ainsi que le scanner cérébral, ne révèlent pas d'anomalies lors de l'EII, cependant l'imagerie cérébrale n'est pas essentielle dans un premier temps. Elle peut s'avérer utile devant l'absence d'amélioration des symptômes après arrêt de la perfusion d'ifosfamide et le traitement par bleu de méthylène ou si des métastases cérébrales sont suspectées.

L'EEG, lorsqu'il est réalisé, se caractérise par une activité ralentie de manière généralisée avec présence d'ondes triphasiques concomitantes à la présence des symptômes. Meanwell et al. a établi une corrélation entre les grades cliniques d'EII et les caractéristiques EEG. (28) Cette relation devrait être utilisée en pratique clinique selon l'équipe pour le diagnostic et la surveillance des EII. (29)

4.C. Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque discutés dans les études sont l'hypoalbuminémie, l'insuffisance rénale, présence d'une atteinte tumorale pelvienne, le traitement antérieur par cisplatine, l'administration concomitante d'aprépitant, (30,31) l'administration sur une durée inférieure à 6h ou la présence d'une atteinte du SNC. (17,32,33) Cependant, il existe très peu d'analyses multivariées et elles sont par ailleurs réalisées le plus souvent sur de faibles effectifs.

5. Traitement

L'EII étant habituellement réversible dans une durée variable de 1 à 3 jours après l'arrêt de la perfusion d'ifosfamide, la reconnaissance précoce des signes d'EII et l'arrêt du traitement constituent la première étape de la prise en charge de cette complication.

Différentes molécules ont été testées dont la plus connue est le bleu de méthylène dont le mécanisme est encore mal élucidé.

La première utilisation documentée de bleu de méthylène est concordante avec la découverte par l'équipe de Küpfer et al. d'une excrétion augmentée d'acide glutarique et de l'AA sarcosine chez les patients ayant présenté une EII. Il s'agit d'un profil semblable à celui des patients présentant une Acidurie glutarique de type II, une maladie métabolique autosomique récessive pour laquelle le BM a été utilisé avec succès. (34)

D'autres traitements ont été proposés comme la perfusion d'albumine qui agirait par fixation d'une partie du CAA (28,35), l'hémodialyse permettant la filtration des métabolites actifs ainsi que la thiamine. L'équipe de Buesa et al. (36) fait le rapprochement entre les signes d'EII avec une encéphalopathie de Wernicke causé par un déficit sévère en thiamine. Très peu d'études ont été consacrées à ces options thérapeutiques et il n'y a pas de prise en charge standardisée retenue actuellement bien que le bleu de méthylène soit utilisé de manière croissante pour le traitement et la prévention de l'EII.

6. Formes pharmaceutiques

Il existe en France deux spécialités, l'Holoxan® en poudre pour usage parentéral à reconstituer dans des flacons de 1000mg et 2000mg et l'Ifosfamide EG® 40mg/ml sous forme de solution pour perfusion en flacons de 25ml et 50ml.

L'Holoxan® possède l'AMM depuis fin mai 1994, l'Ifosfamide EG® lui a obtenu l'AMM depuis fin mai 2005.

7. Contexte actuel

La notification de clusters de cas d'encéphalopathies, survenues après le changement de marché de l'ifosfamide vers la spécialité Ifosfamide EG®, auprès des Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV) de Clermont-Ferrand et Montpellier, puis de Nantes et Rennes, a conduit à l'ouverture d'une enquête officielle de pharmacovigilance le 17 mars 2015.

On notait un taux d'EII très important dès la mise sur le marché d'Ifosfamide EG®, qui dépassait d'emblée celle d'Holoxan®.

186 cas notifiés du 01/06/2012 au 01/09/2015 ont été analysés montrant une prédominance de cas graves et de cas « pédiatriques » déclarés durant cette période avec Ifosfamide EG®. Suite à cela une analyse comparative dans cette population a été réalisée avec un intérêt limité cependant compte tenu du faible effectif total (n= 71) et en particulier pour Holoxan® (n=9).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative pour le délai de survenue et le grade de l'encéphalopathie entre les deux spécialités mais un délai de survenue plus rapide avec les deux spécialités par rapport aux mentions du Résumé des Caractéristiques du Produit (entre 25 et 50 heures après le début de la perfusion).

Une analyse de la BNPV a été réalisée sur la période du 1er juillet 2016 au 30 juin 2017 pour évaluer l'impact d'un raccourcissement de la durée de conservation de l'Ifosfamide EG® à 7 mois. Dans la population pédiatrique, 13 cas sont survenus : 6 avec Ifosfamide EG® de durée de péremption inférieure à 7 mois, 6 cas avec Holoxan® et 1 cas sans précision de la spécialité ce qui n'a pas permis de conclure sur une possible différence entre les deux spécialités.

Plusieurs CHU ont changé leur marché pour revenir à la spécialité Holoxan[®], notamment pour la population pédiatrique. Devant le faible nombre de cas d'encéphalopathies notifiés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), il n'a pas été possible de déterminer précisément une évolution d'incidence des encéphalopathies en pédiatrie et une étude à 2 ans (juillet 2016-juin 2018) est prévue à cet effet, dans la mesure où les ventes d'Ifosfamide EG[®] ne poursuivent pas leur diminution dans cette population.

La déclaration des cas d'EII auprès de la BNPV étant faite de manière spontanée, nous avons décidé de réaliser une étude en analysant les dossiers médicaux de manière rétrospective.

L'objectif de notre étude est de comparer l'incidence de l'EEI dans un groupe d'enfants traités par Holoxan[®] et un groupe d'enfants traités par Ifosfamide EG[®] au sein du service d'oncohématologie du CHU de Nancy, décrire les facteurs prédisposants associés ainsi que les caractéristiques des EII.

ARTICLE

OCCURRENCE OF IFOSFAMIDE-INDUCED ENCEPHALOPATHY: A COMPARISON BETWEEN TWO IFOSFAMIDE FORMULATIONS

Mathilde Arabska¹, Phi Linh Nguyen-Thi, MD, PhD², Ludovic Mansuy, MD¹, Marie-Amelyne Le Rouzic, MD¹, Julie Valduga, MD¹, Pauline Barbier-Lider, PharmD³, Pascal Chastagner, MD, PhD¹

¹ Department of Pediatric Oncology and Hematology, Nancy University Hospital

² Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique (PARC), Nancy University Hospital

³ Department of Pharmacy, Nancy University Hospital

Abstract

Background: Ifosfamide-induced encephalopathy (IIE) is a specific neurotoxic adverse effect. The purpose of this study was to compare the incidence of encephalopathy in patients treated with two formulations of ifosfamide, assess for predisposing factors influencing the incidence and compare the characteristics of episodes between the two groups.

Methodology: A retrospective study was conducted in the Department of Pediatric Oncology of Nancy University Hospital. The formulation of ifosfamide changed from powder form (Holoxan[®], Product 1) to hydrated form (Ifosfamide EG[®], Product 2) in January 2013. The Department stopped using Product 2 in April 2016. A pharmacy dispensing report enabled to enroll patients chronologically backwards. IIE events were identified through chart review.

Results: Out of the 66 patients enrolled, 7 patients from 36 patients treated with Product 1 and 14 from 30 treated with Product 2 experienced encephalopathy (p=0.03). The following predisposing factors were analysed including clinical (cerebral, renal or pelvic tumoral location), biological (increased urea or creatinemia, hypoalbuminemia, hypoprotidemia, hyponatremia, elevated liver enzymes) and pharmacological factors (anterior cisplatin use, concomitant use of etoposide, opioids, benzodiazepines, aprepitant, alizapride, antiemetic antidopaminergic, corticoids). There were no lethal events. The median storage time of lots of Product 2 causing IIE was 14.25 months.

Conclusions: This study confirms our hypothesis with a 2.4 times higher incidence of IIE in patients treated with Product 2. No predictive factors could be identified. With Product 2, all episodes happened more than 7 months after lots production, further studies should be conducted to evaluate the impact of the recent limitation of the storage time.

Keywords : Ifosfamide, encephalopathy, risk factors, adverse drug reaction, child

INTRODUCTION

Ifosfamide is an alkylating agent structurally similar to cyclophosphamide and widely used in the treatment of malignant diseases. In pediatric oncology, it is mostly used as a component of multiagent chemotherapy in the treatment of soft tissue sarcoma, osteosarcoma, Ewing sarcoma, rhabdomyosarcoma as well as germ-cell tumors and lymphomas. (1,2)

Ifosfamide is a prodrug that requires activation by the hepatic microsomal enzymes to obtain the active form, the ifosfamide mustard. By alkylating DNA, it forms cross-links that lead to inhibition of DNA synthesis and cell apoptosis.

It presents well known specific toxicities such as hemorrhagic cystitis, a common adverse effect mostly related to one of its metabolites, acrolein, which is now mostly prevented by administering mesna (sodium 2 mercaptoethane sulphonate).

Ifosfamide-induced encephalopathy (IIE) is the dose limiting side effect. Initially described by Van Dyck *et al.* in 1972, the incidence varies in the studies from 10%-15% up to 40%.

IIE has no precise definition but usually includes every neuropsychiatric event that takes place during or following an ifosfamide intravenous infusion.

Episodes associated with IIE are characterized by a wide clinical spectrum ranging from somnolence, confusion, blurred vision to, in more severe cases, seizures, coma rarely even leading to death. (3–6)

The exact etiology of the condition is still unknown, inactive metabolites are suspected to be involved.

Previously described risk factors include some factors resulting from alteration of renal function (pelvic disease, increase in creatinemia, previous cisplatin exposure), short infusion duration and some factors influencing metabolism (hypoalbuminemia, concomitant use of cytochrome P450 inhibitors, especially aprepitant) as well as history of brain tumour or metastasis.

In France, there are two formulations of ifosfamide: Product 1, a powder form in 1000 mg or 2000 mg vials, authorized since May 1994 and Product 2, 40 mg/mL a hydrated form in 25 mL or 50 mL vials, since May 2005.

An increased number of IIE in several oncology departments, since the change of formulation from Product 1 to Product 2, has attracted attention. A pharmacovigilance investigation was opened on 17th March of 2015.

IIE cases are reported spontaneously to the Pharmacovigilance Department, which results in underestimation of the incidence. Moreover, some oncology departments, especially in

pediatrics, have stopped using Product 2, making the comparison even more difficult. The investigation was inconclusive on a one-year timeframe and it is still ongoing.

The primary aim of this study was to compare the incidence of IIE in the Department of Pediatric Oncology of Nancy University Hospital for patients treated with Product 1 and those treated with Product 2. The secondary goals were to identify significant differences between patients who did and did not develop IIE and describe the characteristics of IIE episodes in both groups.

METHODS

A retrospective monocentric study was conducted in the Department of Pediatric Oncology and Hematology of Nancy University Hospital. The formulation of ifosfamide changed in the hospital pharmacy in January 2013 from a powder form (Holoxan[®]-Baxter, Product 1) to a hydrated form (Ifosfamide EG[®] Product 2). The Department chose to stop using product 2 in April 2016. A pharmacy dispensing report was used to identify all patients who received Product 2 and completed at least one cycle of treatment between January 2013 and 5th April 2016 (when the formulation was again replaced by Product 1). Thirty-eight patients were identified as treated with Product 2. Then, going chronologically backward from January 2013 the same number of patients treated with Product 1 was identified.

Patients were included into the study if they were less than 18 years old at the beginning of the first cycle of treatment. Patients were excluded if they received chemotherapy cycles outside of the Nancy's Pediatric Oncology Department or if they received both formulations during the same protocol of treatment.

Data Collection

Data was collected through medical chart review. It was consistent with previous studies. For each patient, we recorded: age, sex, diagnosis, protocol of treatment, brain location, concomitant cytotoxic agents, ifosfamide dose per cycle, maximum daily dose per square meter, cumulative ifosfamide dose per square meter, duration of infusion, concomitant drugs (opioids, aprepitant, alizapride, antidopaminergic agents, corticoids), hemoglobin level, urea and creatinine serum levels, alanine aminotransferase (ALAT), aspartate aminotransferase (ASAT), serum albumin and protein level, natremia (determined at the initiation of each ifosfamide cycle and at encephalopathy onset).

Cases of IIE were defined by medical chart review. Encephalopathy was defined and graded using National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (7) and/or by physician confirmed

assessment of IIE in the chart in the absence of a differential diagnosis explaining the symptoms.

Data Analysis

All variables were described for the whole sample and separately by product group.

Descriptive analyses for quantitative variables were expressed as a mean (+ standard deviation) or median (range) and for qualitative variables as percentages.

The dose variables used in mean daily dose per square meter, mean cumulative dose per square meter and mean duration of infusion.

For the biological factors, we used liver transaminase levels > 105 UI/L, definition of anemia, hyper uremia and elevated creatinine were adapted to age as well as creatinine clearance retrospectively estimated with Schwartz equation. Characteristics between groups were compared using the Pearson Chi Square or Fisher's exact test for categorical variables and the Student's test or Wilcoxon-Mann-Whitney test for continuous variables.

Factors associated with IIE were treated as dependent variables in logistic regression. The level of significance for variables, retained in the multivariate models, was set at 0.05. Statistical analysis was performed using SAS 9.4 statistical software.

Univariate logistic regression was used to assess potential predisposing factors.

RESULTS

The first group of patients treated with Product 1 consisted of 36 patients, after one patient was excluded because he had undergone treatment with both formulas.

In the second group, 38 patients were identified as treated with Product 2. Two patients were excluded because they had also been treated in another Oncology Department and had two medical charts for the same period, two others were more than 18 years old when first treated and four received both formulations during their chemotherapy protocol.

The characteristics of both groups are summarized in Table 1.

In the group of 36 patients treated with Product 1, 7 patients developed an IIE episode (19.4%).

Whereas, in the group of 30 patients treated with Product 2, 14 cases of IIE were identified (46,7%) resulting in statistically higher incidence ($p=0,03$).

The OR (95% IC) of IIE was 4 times higher (1,24-12,94) when treated with Product 2.

Univariate logistic regression was applied to patients' age, it appeared to be the only significant variable among the clinical and biological factors we chose to analyse, which accounted for development or non-development of IIE.

TABLE 1: Patients characteristics

	Product 1 N=36			Product 2 N=30		p**	
	n	%/mean	SD*	n	%/mean		SD*
Age (months)		119.6	65.7		125.5	57.3	0.7
Sex							0.93
Male	22	61.1		18	60		
Female	14	38.9		12	40		
Cerebral location	3	8.3		5	16.7		0.3
Renal location	3	8.3		0	0		0.11
Pelvic location	14	41.2		9	31		0.4
Associated nephrotoxic chemotherapy	15	41.7		15	50		0.5
Number of cures		5.8	2.3		5.1	3.5	0.35
Total cumulated dose (mg)		49 715	29030		45 880	35 084	0.63
Dose cum/m2 (mg/m2)		42 242	19 865.4		34 729	22 810.5	0.17
Infusion time (h)		4.4	4.5		4.1	3	0.78
Daily mean dose (mg/m2)		2848	466		2696	540	0.23

* standard deviation

** Chi-2 test for qualitative variables , test from the Student test for quantitative variables

The following predisposing factors were analysed : previous cisplatin exposure, concomitant exposure to nephrotoxic chemotherapy, hypoprotidemia, elevated serum creatinin, elevated liver transaminase levels, concomitant use of opioids, benzodiazepines, alizapride, emend, anti-dopaminergic anti emetic agents, corticoids and cerebral, renal or pelvic location.

The results are depicted in Table 2.

TABLE 2: IIE predisposing factors analysis

	Without IIE N=45		IIE N=21		p**
	N	n (%)	N	n (%)	
Age (months)	45	109.4+-63	21	150+-48.5	0.0176
Sex					0.7889
Male	28	62.2	12	57.1	
Female	17	37.8	9	42.9	
Cerebral location	45	7 (15.6)	21	1 (4.8)	0.4193
Renal location	45	2 (4.4)	21	1 (5)	1
Pelvic location	45	15 (34.9)	21	8 (40)	0.7813
Nephrotoxic chemotherapy	45	19 (42.2)	21	11 (52.4)	0.5963
Number of courses	45	5.5+- 2.8	21	5.3+-3.2	0.6777
Total cumulated dose	42	43 946+-26367	19	59 678+-37660	0.1442
Cumulated dose/m2	44	37 531+-20 052	19	42 474+-24 264	0.6441
Associated treatment:					
Etoposide	43	26 (60.5)	20	13 (65)	0.7868
Cisplatin	43	7 (16.3)	21	3 (14.3)	1
Opioids	42	4 (9.5)	21	2 (9.5)	1
Benzodiazepines	39	0	20	1	
Aprepitant	33	15 (45.5)	19	10 (52.6)	0.7743
Alizapride	35	9 (25.7)	19	9 (47.4)	0.1365
Antidopaminergic antiemetics	34	29 (89.3)	19	15 (78.9)	0.7059
Corticoids	28	25 (89.3)	17	17 (100)	0.2788
Anemia	14	13 (92.9)	15	14 (93.3)	1
Elevated uremia	30	1 (3.3)	18	1 (5.6)	1
Elevated creatinine	31	6 (19.4)	18	3 (16.7)	1
Hypotidemia	26	4 (15.4)	17	3 (17.6)	1
Hypoalbuminemia	11	8 (72.7)	7	100	0.2451
Elevated alanine transaminase	31	3 (9.7)	18	3 (16.7)	0.6557
Elevated aspartate transaminase	31	1 (3.2)	18	3 (16.7)	0.6557
Hyponatremia	15	1 (5)	14	2 (14.3)	0.5977

* standard deviation

** Chi-2 test for qualitative variables, Wilcoxon test for quantitative variables

N: Number of patients with available data

The same predisposing factors were not found to be different while comparing patients who received Product 1 or Product 2 except for the concomitant use of emend that was significantly lower in the second group (64% vs 32%, p<0,05).

Regarding the patients with IIE episodes, none of the studied characteristics of IIE events were statistically different between the 2 groups. In both groups the median course of treatment when first symptoms of IIE appeared was the first cure. The exact time between the first dose of Ifosfamide of the course and the first symptoms could not be evaluated.

TABLE 3: Ifosfamide-induced encephalopathy characteristics

		Product 1 N=7		Product 2 N=14	
		n	Mean (%)	n	Mean(%)
Cure number		7	2±1.7	14	3.2±3.4
Grade					
	1	3	42.9	5	35.7
	2	1	14.3	3	21.4
	3	2	28.6	5	35.7
	4	1	14.3	1	7,1
EEG		1	14,3	4	28.6
Brain imaging		2	28.6	2	14.3
Associated toxicity	None	6	85.7	11	84.6
	Encephalopathy MTX	0	0	2	15.4
Methylene blue		7	100	9	64.3
Re-administration		7	100	13	92.9
Conditions of readministration	None	0	0	1	7.1
	Perfusion duration > 6h	0	0	2	14.3
	Alkalinisation	0	0	1	7.1
	Perfusion duration > 6h + alkalinisation	5	83.3	6	42.9
	Perfusion duration > 6h + alkalinisation + MB	1	16.7	4	28.6
Recurrence of IIE	None	3	42.9	9	64.3
	1	4	57.1	4	28.6
	> 1	0	0	1	7.1
Grade of 2nd episode	1	0	0	1	20
	2	1	33.3	0	0
	3	2	66.7	2	40
	4	0	0	2	40
Endoxan replacement		1	33	5	56

* standard deviation

** Chi-2 test for qualitative variables, Wilcoxon test for quantitative variables

DISCUSSION

Our study shows, that in the first group of patients treated with Product 1, the IIE rate is 19,4%, which complies with the range of IIE from 10 to 30% found in scientific literature. (4,8,9)

In the second group, 47% of patients experienced signs of neurotoxicity which gives 2.4 times higher rate of IIE among children treated with Product 2 ($p < 0.05$). It confirms results obtained by recent studies. (10, 11)

Filhon *et al.* highlighted this difference in toxicity between the two formulations of Ifosfamide with lower incidence of IIE (4.3% with Product 1 vs. 21.1% with Product 2) but with a 5 times higher rate.

According to a French national study, conducted by the ANSM (French National Agency for Medicines and Health Products Safety) in 2015, 6.9 times more children presented IIE when treated with Product 2 versus Product 1.

Some studies describe higher rates of IIE among children in comparison to adults, this could be explained by smaller volume of distribution, a more permeable blood-brain barrier and a higher sensitivity to inhibition of the mitochondrial respiratory chain. (12)

The exact physiopathology of IIE remains unknown, with numerous possible pathways described in literature. Hydroxylation is known to be much slower in the metabolism of ifosfamide than cyclophosphamide, allowing other metabolic pathways to be taken.

The most widely accepted hypothesis is that IIE is produced by ifosfamide metabolites, particularly chloroacetaldehyde (CAA). (13,14)

Küpfer *et al.* (15) described a direct neurotoxic effect of CAA. which is structurally similar to acetaldehyde and trichloroacetaldehyde, respectively neurotoxic metabolites of ethanol and of chloral hydrate. (16)

The depletion of CNS (Central Nervous System) glutathione can also be responsible for IIE as CAA undergoes glutathione conjugation in the brain and the liver. Lauterburg *et al.* found decreased plasma levels of glutathione, cysteine and homocysteine by 80% in patients treated by ifosfamide reflecting the depletion. (17) Glutathione depletion is held responsible by affecting cellular detoxification. (18) As suggested by Nicolao *et al.* a lower amount of glutathione found in CNS cells than in hepatic cells explains a greater rate of neurotoxicity. (19)

The third mechanism implied is the inhibition of mitochondrial oxidative phosphorylation resulting in an impaired fatty acid metabolism. (18,20)

Although CAA is thought to be the most implicated in IIE physiopathology, another metabolite of ifosfamide has been studied more recently; chloroethylamine (CAE). (21) Multiple mechanisms are suggested: a direct toxicity or the formation of a metabolite similar to ketamine, which can have a direct or indirect action on the CNS.

CAE was also found to be oxidized in the mitochondrial cristae by the monoamine oxidase to form CAA. (9) The implication of each metabolite in IIE mechanisms is thus very difficult to establish.

Even though studying the direct implication of ifosfamide metabolites was beyond the scope of this paper, our findings support the hypothesis that IIE results from degradation of the products. It has been suggested that the more recent formulation is less chemically stable and causes a higher incidence of IIE. (11)

The major difference between the two ifosfamide formulations is the galenic form. Product 1 is in a powder form and needs to be reconstituted and then to be used within four days whereas Product 2 is a hydrated form, ready for use.

Even if still controversial, pharmacological data report a degradation of ifosfamide with time when in hydrated form.

There are specifications describing maximal levels of impurities allowed while producing ifosfamide. According to European Pharmacopeia regulations, the level of CAE should be less than 0.25% measured with thin layer chromatography.

Following the national study conducted by the ANSM, it seems that levels of impurities in Product 2 were variable throughout time (11) which resulted in progressive reduction of storage time from 24 to 18 months in July 2014 and then, to 7 months in June 2016.

A technical committee of pharmacovigilance of the ANSM highlighted that IIE symptoms were more frequent in patients treated with Product 2 when it was used after 7 months of conservation of the production lots.

The exact production dates of the batches could not be obtained by us but we estimated them from the expiry dates. It appears that all IIE episodes happened after 7 months of storage of the Product 2. It should be noted that each lot is responsible for the same number of IIE cases.

Clinical, biological and pharmacological predisposing factors for ifosfamide encephalopathy, consistent with previous literature, include factors such as low serum

albumin, elevated serum creatinine, the presence of tumour in the lower abdomen and pelvis, the presence of a cerebral tumour, pre-treatment with cisplatin or concomitant treatment with etoposide. (4,8,22–26) Concomitant treatment by aprepitant, alizapride or opioids has also been discussed. (27,28) There is little evidence to substantiate these links and there is no consensus regarding the importance of each of these factors in the development of IIE.

In our study, none of the above-mentioned risk factors could be identified among patients who presented IIE, probably due to the retrospective nature of the study and missing data in medical charts.

Rieger *et al.* did not find any risk factors either and suggested an individual predisposition in each patient. (29)

While analysing the same predisposing factors in patients treated with Product 1 or Product 2, the only difference was the concomitant use of aprepitant found significantly lower in the second group. This can be explained by the fact that this treatment was suggested to be a predictive factor of IIE in literature, which lead physicians to be more cautious to prescribe it. Prediction of encephalopathy is complex. Meanwell *et al.* (8) designed a nomogram to predict the probability of developing grade III or IV encephalopathy based on serum albumin, serum creatinine and the presence or absence of disease below the renal pedicles. However, it has not entered routine clinical practice, as other studies could not successfully validate this nomogram. (30–32)

Regarding the characteristics of IIE, there is no significant difference in between the two groups studied.

Most episodes appeared during the two first courses of treatment (5/7 with Product 1 and 9/14 with Product 2) but neurotoxicity can still appear after multiple courses of treatment without complications.

In our study the majority of encephalopathies were of grades I and III. All grade IV encephalopathies were characterized by generalized seizures and there were no deaths in our study.

In a retrospective study of 17 adult patients with ifosfamide encephalopathy, 4 grade I, 2 grade II, 7 grade III and 4 grade IV occurred. (29) In a French pediatric series of 15 cases of IIE, 3 presented grade II, 6 encephalopathies grade III and 6 grade IV. (26)

Ifosfamide encephalopathy is essentially based on a clinical diagnosis, patients who underwent neuroimaging or an EEG in our study are the most severe cases (grade III and IV) helping to exclude differential diagnosis.

According to previous studies, EEG only shows diffuse abnormalities suggesting a toxic encephalopathy. There is no correlation between an EEG made before treatment and the risk of developing an IIE but there is a correlation between EEG and clinical grading. (4,8,33).

Ifosfamide neurotoxicity is often completely reversible and the symptoms can last from a few hours to a few days, usually 3 to 5 days after the last administration. (4,31,34) In our study, none of the patients presented persistent neurological signs.

Methylene blue was administered as curative therapy to all patients with IIE symptoms who received Product 1 and to 9/14 patients treated with Product 2. The efficacy of MB is difficult to prove, there is neither any strong evidence nor randomized controlled studies to support this at present. The first documented use of methylene blue for ifosfamide encephalopathy by Küpfer *et al.* follows the discovery of excessive urinary excretion of glutaric acid similar to this found in glutaric aciduria type II, a metabolic condition for which methylene blue had been used successfully as a treatment. (35)

Almost all of our patients underwent further treatment with ifosfamide except one who presented multiple seizures. In most cases ifosfamide was administered again after alkalinisation and with a prolonged perfusion duration (> 6h).

MB was used to prevent IIE in one patient treated with Product 1 and 4 patients treated with Product 2.

Controversial results have been published concerning recurrences of encephalopathy. Some authors did not report any recurrences (4,23,24); others describe even more severe cases of IIE after a previous encephalopathy. (22,25,26)

We had 4/7 recurrences with Product 1 and 5/14 with Product 2. In 1 out of 7 patients treated with Product 1 and 5 out of 14 patients treated with Product 2, ifosfamide treatment was stopped and replaced by cyclophosphamide.

None of the recurrences were more severe than the first episode of IIE.

In patients treated with Product 2, 4 patients who presented with a recurrence had received preventive MB treatment. This results question previous studies (7,37,38) suggesting the success of MB as a preventive treatment of EII.

It seems that IIE episodes remain unpredictable and Ifosfamide should be used with caution especially in patients presenting various predisposing factors mentioned in previous literature.

CONCLUSIONS

Our study confirms a significantly higher incidence of IIE in patients treated with Product 2 supporting the decision to stop administering Product 2 in our department. Ifosfamide has currently been used for a few decades but the exact mechanisms of its toxicity are still an enigma to be solved. No predictive factors have been clearly identified by this study.

It should be underlined that all IIE cases in patients treated with Product 2 took place more than 7 months after lots production date. As the expiry date was changed in June 2016 allowing the drug to be administered only within 7 months after the production date, further studies should be conducted in the departments still using Product 2 to evaluate the impact of this new measure.

References

1. Pratt CB. Ongoing clinical studies of ifosfamide for pediatric cancer in the United States. *Semin Oncol.* juin 1996;23(3 Suppl 6):84-90.
2. Voûte PA, van den Berg H, Behrendt H, Michiels E, de Kraker J. Ifosfamide in the treatment of pediatric malignancies. *Semin Oncol.* juin 1996;23(3 Suppl 7):8-11.
3. Heim ME, Fiene R, Schick E, Wolpert E, Queisser W. Central nervous side effects following ifosfamide monotherapy of advanced renal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1981;100(1):113-6.
4. Pratt CB, Green AA, Horowitz ME, Meyer WH, Etcubanas E, Douglass E, et al. Central nervous system toxicity following the treatment of pediatric patients with ifosfamide/mesna. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 1986;4(8):1253-61.
5. Zalupski M, Baker LH. Ifosfamide. *J Natl Cancer Inst.* 15 juin 1988;80(8):556-66.
6. Anderson NR, Tandon DS. Ifosfamide extrapyramidal neurotoxicity. *Cancer.* 1 juill 1991;68(1):72-5.
7. Turner AR. Methylene Blue for the Treatment and Prophylaxis of Ifosfamide-induced Encephalopathy. *Clin Oncol.* 1 oct 2003;15(7):435-9.
8. Meanwell CA, Blake AE, Kelly KA, Honigsberger L, Blackledge G. Prediction of ifosfamide/mesna associated encephalopathy. *Eur J Cancer Clin Oncol.* juill 1986;22(7):815-9.
9. Ajithkumar T, Parkinson C, Shamshad F, Murray P. Ifosfamide encephalopathy. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* mars 2007;19(2):108-14.
10. Filhon B, Lacarra B, Hervouet C, Jaffray M, Schneider P, Vannier J-P. Ifosfamide-induced encephalopathy due to a novel formulation of ifosfamide. *Pediatr Blood Cancer.* févr 2016;63(2):372-3.

11. ANSM. Enquête de pharmacovigilance portant sur les effets indésirables neurologiques centraux de type encéphalopathie sous ifosfamide – HOLOXAN[®], IFOSFAMIDE EG[®]. 2015.
12. Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B. Incorporating pharmacokinetic differences between children and adults in assessing children's risks to environmental toxicants. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 juill 2004;198(2):164-83.
13. Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J, Schrijvers D, Prové A, Vermorken JB. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *Br J Cancer.* janv 2000;82(2):291-4.
14. Goren MP, Wright RK, Pratt CB, Pell FE. Dechloroethylation of ifosfamide and neurotoxicity. *Lancet Lond Engl.* 22 nov 1986;2(8517):1219-20.
15. Küpfer A, Aeschlimann C, Cerny T. Methylene blue and the neurotoxic mechanisms of ifosfamide encephalopathy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50(4):249-52.
16. Kurowski V, Cerny T, Küpfer A, Wagner T. Metabolism and pharmacokinetics of oral and intravenous ifosfamide. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1991;117 Suppl 4:S148-153.
17. Lauterburg BH, Nguyen T, Hartmann B, Junker E, Küpfer A, Cerny T. Depletion of total cysteine, glutathione, and homocysteine in plasma by ifosfamide/mesna therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;35(2):132-6.
18. Visarius TM, Stucki JW, Lauterburg BH. Stimulation of respiration by methylene blue in rat liver mitochondria. *FEBS Lett.* 21 juill 1997;412(1):157-60.
19. Nicolao P, Giometto B. Neurological toxicity of ifosfamide. *Oncology.* 2003;65 Suppl 2:11-6.
20. Visarius TM, Stucki JW, Lauterburg BH. Inhibition and stimulation of long-chain fatty acid oxidation by chloroacetaldehyde and methylene blue in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* mai 1999;289(2):820-4.
21. Highley MS, Momerency G, Sawyers D, Bruijn EAD, Prenen H, Guetens G, et al. The Neurotoxicity and Pharmacokinetics of Oral Ifosfamide. *J Anal Oncol.* 12 févr 2015;4(1):13-23.
22. Curtin JP, Koonings PP, Gutierrez M, Schlaerth JB, Morrow CP. Ifosfamide-induced neurotoxicity. *Gynecol Oncol.* sept 1991;42(3):193-6; discussion 191-192.
23. Meanwell CA, Kelly KA, Blackledge G. Avoiding ifosfamide/mesna encephalopathy. *Lancet Lond Engl.* 16 août 1986;2(8503):406.
24. Pratt CB, Goren MP, Meyer WH, Singh B, Dodge RK. Ifosfamide neurotoxicity is related to previous cisplatin treatment for pediatric solid tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 1990;8(8):1399-401.

25. Szabatura AH, Cirrone F, Harris C, McDonnell AM, Feng Y, Voit D, et al. An assessment of risk factors associated with ifosfamide-induced encephalopathy in a large academic cancer center. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* juin 2015;21(3):188-93.
26. Dufour C, Grill J, Sabouraud P, Behar C, Munzer M, Motte J, et al. [Ifosfamide induced encephalopathy: 15 observations]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* févr 2006;13(2):140-5.
27. Howell JE, Szabatura AH, Hatfield Seung A, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* sept 2008;14(3):157-62.
28. Jarkowski A. Possible contribution of aprepitant to ifosfamide-induced neurotoxicity. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 déc 2008;65(23):2229-31.
29. Rieger C, Fiegl M, Tischer J, Ostermann H, Schiel X. Incidence and severity of ifosfamide-induced encephalopathy. *Anticancer Drugs.* avr 2004;15(4):347-50.
30. Perren TJ, Turner RC, Smith IE. Encephalopathy with rapid infusion ifosfamide/mesna. *Lancet Lond Engl.* 14 févr 1987;1(8529):390-1.
31. Watkin SW, Husband DJ, Green JA, Warenus HM. Ifosfamide encephalopathy: a reappraisal. *Eur J Cancer Clin Oncol.* sept 1989;25(9):1303-10.
32. McCallum AK. Ifosfamide/mesna encephalopathy. *Lancet Lond Engl.* 25 avr 1987;1(8539):987.
33. Feyissa AM, Tummala S. Ifosfamide related encephalopathy: the need for a timely EEG evaluation. *J Neurol Sci.* 15 janv 2014;336(1-2):109-12.
34. Cantwell BM, Harris AL. Ifosfamide/mesna and encephalopathy. *Lancet Lond Engl.* 30 mars 1985;1(8431):752.
35. Küpfer A, Aeschlimann C, Wermuth B, Cerny T. Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene-blue. *Lancet Lond Engl.* 26 mars 1994;343(8900):763-4.
36. Verdeguer A, Castel V, Esquembre C, Ferris J, Fernandez JM, Ruiz JG. Fatal encephalopathy with ifosfamide/mesna. *Pediatr Hematol Oncol.* 1989;6(4):383-5.
37. Ferrero JM, Eftekari P, Largillier R, Dreyfus G, Namer M. [Treatment of ifosfamide induced encephalopathy with methylene-blue]. *Bull Cancer (Paris).* juill 1995;82(7):598-9.
38. Kasper B, Harter C, Meissner J, Bellos F, Krasniqi F, Ho AD, et al. Prophylactic treatment of known ifosfamide-induced encephalopathy for chemotherapy with high-dose ifosfamide? *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* mars 2004;12(3):205-7.

CONCLUSION

Notre étude met en évidence une incidence de l'EII de 19% dans le groupe Holoxan® ce qui est concordant avec les chiffres retrouvés dans la littérature compris entre 10 et 30%. (22,24,28) Conformément à notre hypothèse, l'incidence est significativement plus élevée dans le groupe Ifosfamide EG® avec un taux de 47% soit une incidence 2,5 fois plus importante.

Dans l'étude nationale multicentrique menée par l'ANSM, dans le groupe de 71 patients de moins de 18 ans inclus sur la période du 01/06/2012 au 01/09/2015, 5,9 fois plus d'enfants ont eu un épisode d'encéphalopathie dans le groupe Ifosfamide EG®.

L'équipe de Filon et al. met aussi en évidence cette augmentation significative dans le groupe Ifosfamide EG® au service d'oncohématologie pédiatrique du CHU de Rouen, cependant avec des incidences respectives bien moindres. 5 épisodes d'EII ont été décrites sur 116 cures de chimiothérapie dans le groupe traité par Holoxan® soit 4,3% versus 24/114 (21,1%) dans le groupe Ifosfamide EG® (P<0,01). (37)

Cette variabilité est probablement liée aux faibles effectifs des cohortes. De plus, la littérature rapporte des taux d'EII plus élevés dans la population pédiatrique, ce qui peut probablement s'expliquer par une barrière hémato-encéphalique plus perméable que chez l'adulte, un volume de distribution inférieur ainsi qu'une plus grande sensibilité à l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale. (38)

Les mécanismes exacts de l'EII ne sont pas encore complètement élucidés. Le chloroacétaldéhyde (CAA) semble jouer un rôle prépondérant dans la toxicité, son effet neurotoxique est attribué à plusieurs mécanismes. (22) (Fig. 1)

D'une part, il existe un effet neurotoxique direct. Il faut noter une analogie structurale du CAA avec l'acétaldéhyde ou le trichloroacétaldéhyde, qui sont des métabolites neurotoxiques de l'éthanol et de l'hydrate de chloral.

Le deuxième mécanisme évoqué est la déplétion du glutathion (GSH) du système nerveux central. Le GSH se conjugue avec le CAA mais sa présence est nettement moins importante dans les cellules cérébrales que dans les cellules hépatiques et la déplétion du GSH réduit les propriétés de détoxification cellulaire. (39)

Le troisième mécanisme décrit, pouvant expliquer la neurotoxicité, est l'inhibition de la phosphorylation oxydative au niveau mitochondrial dans le métabolisme des acides gras

à chaîne longue en interférant avec l'activation des acides gras et/ou avec leur translocation à travers la membrane mitochondriale par l'intermédiaire du système carnitine mitochondrial. (40)

Par ailleurs, il est à noter que le CAA est métabolisé en acide chloroacétique puis en S-carboxyméthylcystéine puis en acide thiodiglycolique (40) et que ces 2 derniers composants sont toxiques pour les neurones corticaux de souris. (41)

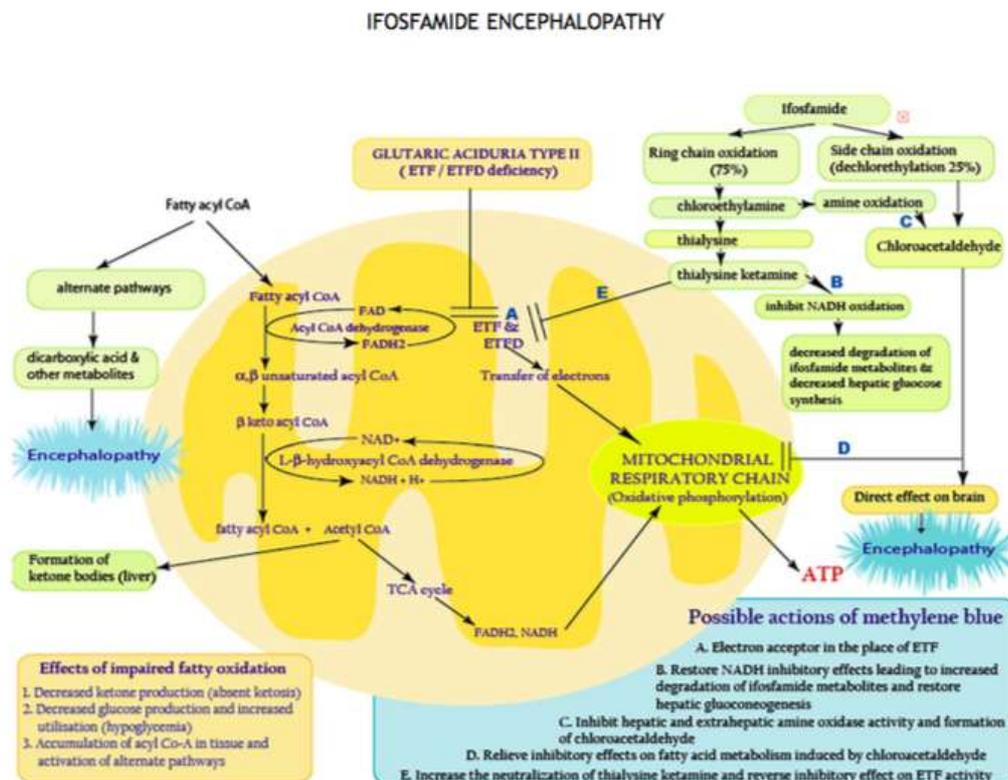


Fig. 4 : Physiopathologie de l'EII et possibles mécanisme d'action du bleu de méthylène (Ajithkumar et al. 2007)

Bien que le CAA était jusqu'à présent considéré comme principalement responsable d'EII, l'implication d'un deuxième métabolite a été étudiée plus récemment.

Il s'agit de la 2-chloroéthylamine (CAE) dérivant de l'IPM.

Plusieurs mécanismes sont là aussi avancés :

- une toxicité propre
- la formation d'un dérivé de la kétamine agissant directement ou indirectement sur le système nerveux central.

La 2-chloroéthylamine est cependant aussi oxydée en CAA par la monoamine oxydase au niveau des crêtes mitochondriales, ce qui rend complexe l'interprétation des rôles respectifs de chacun de ces deux métabolites dans la survenue de l'EII.

Bien que nous n'ayons pas pu étudier l'implication directe des métabolites, l'hypothèse selon laquelle l'EII résulte des produits de dégradation de l'ifosfamide est d'autant plus probable à la lumière de nos résultats puisqu'il a été suggéré récemment que la nouvelle forme d'ifosfamide était moins stable favorisant la survenue de l'EII dans ce groupe.

Concernant les spécialités d'ifosfamide, la principale différence entre l'Holoxan® et l'Ifosfamide EG® est la galénique. Le premier est en poudre et nécessite d'être reconstitué avec une limite d'utilisation dans les 4 jours après reconstitution alors que le second est lui sous forme liquide directement prêt à l'emploi. Les données pharmacologiques, bien que controversées, rapportent une dégradation de l'ifosfamide dans le temps lorsqu'il est sous forme liquide.

Il existe des spécifications relatives à la teneur en impuretés notamment pour la CAE. D'après la Pharmacopée européenne, la limite maximale de 2-chloroéthylamine est de 0,25% en technique de chromatographie à couches minces (TLC).

La limite maximale d'après l'ANSM est de 1% soit 10 mg par gramme d'ifosfamide. Le laboratoire EG et le laboratoire Baxter annonceraient un taux d'impuretés de CEA de 1% et 0,5% respectivement, qui bien que supérieurs en valeur absolue à la limite européenne, sont justifiés par les laboratoires du fait d'une technique de dosage différente.

Suite à l'enquête de pharmacovigilance conduite par l'ANSM, les taux d'impuretés semblent être très variables dans le temps, notamment à partir de 6 mois et selon la température. (42) Ainsi, la durée de péremption de l'Ifosfamide EG® a été réduite progressivement de 24 mois à 18 mois en juillet 2014 puis à 7 mois en juin 2016.

L'étude des caractéristiques des EII dans les deux groupes ne met pas en évidence de différences significatives, ce qui est probablement dû aux effectifs des cohortes (n=7 pour le groupe Holoxan® et n=14 pour le groupe Ifosfamide EG®).

Parmi les cas d'EII survenus dans notre étude, nous remarquons que la majorité surviennent lors des 2 premières cures (5/7 dans le groupe Holoxan® et 9/14 dans le

groupe Ifosfamide EG®) mais la toxicité neurologique demeure possible même après plusieurs cures, qui se sont déroulés sans complications.

Dans notre série, la majorité des cas d'EII étaient de grade I ou de grade III. Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition selon les grades dans les deux groupes.

Nous n'avons observé aucun décès et les EII de grade IV se caractérisaient dans notre série dans tous les cas par des convulsions généralisées.

Dans l'étude de Rieger et al. (43), chez 60 patients adultes ayant reçu de l'ifosfamide, 17 ont développé des signes neurologiques : grade I pour 4 patients, grade II pour 2 d'entre eux, de grade III pour 7 patients et de grade IV pour 4 cas.

Dans la série de Dufour et al. (32) sur une population pédiatrique, parmi 15 cas d'EII, 6 ont présenté une neurotoxicité de grade IV, 6 de grade III et 3 de grade II.

Ces études ne prennent pas en compte la formulation d'ifosfamide administré cependant l'étude de Dufour et al. incluait des patients de janvier 1987 à mars 2002 or l'AMM de l'Ifosfamide EG® a été obtenue en 2005 en France, ces chiffres sont donc obtenus à partir de patients traités par Holoxan®.

Concernant les examens complémentaires, le diagnostic est principalement clinique et les patients bénéficiant d'un scanner ou d'un EEG sont ceux qui présentent les tableaux les plus sévères. Ceux-ci permettent d'éliminer les diagnostics différentiels. D'après diverses études, l'EEG ne montre que des anomalies diffuses suggérant une encéphalopathie de type toxique. (24,28) Il n'existe aucune corrélation entre l'EEG réalisé avant le traitement et le risque de survenue d'encéphalopathie, mais une relation a cependant été décrite entre les anomalies EEG et le degré de sévérité clinique. (28,29)

La toxicité centrale de l'ifosfamide est le plus souvent totalement réversible, pouvant persister de quelques heures à quelques jours, classiquement 3 à 5 jours après la dernière administration. (24) Dans notre série, aucun patient ne présentait de signes neurologiques persistants à sa sortie d'hospitalisation.

Concernant le traitement, le bleu de méthylène (BM) a été administré chez tous les patients du groupe Holoxan® ayant présenté une EII et 9/14 patients dans le groupe Ifosfamide EG® avec une efficacité difficile à prouver devant l'arrêt simultané de l'ifosfamide ou l'administration concomitante d'anticonvulsivants dans le EII de grade IV.

L'utilisation du BM est conseillée par de nombreux auteurs mais il n'existe aucune recommandation nationale ni étude contrôlée randomisée pour appuyer cette hypothèse. Küpfer et al. sont les premiers auteurs à avoir évoqué son efficacité suite à la mise en évidence d'un excès d'excrétion urinaire d'acide glutarique chez une patiente présentant une EII, permettant de faire le parallèle avec l'acidurie glutarique de type II pour laquelle l'efficacité du traitement par BM avait déjà été montrée. (34)

D'autres mécanismes d'action du BM ont été évoqués depuis, ceux-ci sont résumés dans la figure 4.

Il persiste une controverse quant au risque de récurrence de l'EII lors de la réadministration. Certaines équipes ne rapportent aucune récurrence. (24,44,45) Au contraire d'autres équipes, décrivent des récidives avec parfois même une évolution vers une forme plus sévère. (23)

Dans notre étude, le traitement par ifosfamide a été repris dans la quasi-totalité des cas, à l'exception d'un patient dans le groupe Ifosfamide EG® ayant présenté des convulsions généralisées répétées. Les modalités de reprises sont majoritairement l'allongement de la durée de perfusion > 6h et l'hydratation alcaline.

Le bleu de méthylène a été utilisé de manière préventive pour 1 patient dans le groupe Holoxan® et 4 patients dans le groupe Ifosfamide EG®.

Nous avons noté 4 cas sur 7 de récurrence d'EII dans le groupe Holoxan® et 5 cas sur 14 dans le groupe Ifosfamide EG® dont une récurrence multiple. Parmi les patients ayant reçu un traitement par BM préventif, 4/5 ont présentés une récurrence d'EII.

La sévérité de l'EII ne s'est aggravée dans aucun cas de récurrence.

Par ailleurs, 1 enfant sur 7 dans le groupe Holoxan® et 5 sur 14 dans le groupe traité par Ifosfamide EG®, ont bénéficié d'un relais de traitement par Endoxan®. Cette tendance étant peut être liée à une plus grande appréhension à l'utilisation de l'Ifosfamide EG® depuis qu'un risque augmenté de complications a été suspecté.

Les facteurs prédisposants cliniques ou pharmacologiques pouvant favoriser le développement d'une encéphalopathie induite par ifosfamide ont été décrits principalement chez les adultes. Les plus fréquemment cités dans la littérature sont l'âge, la dose cumulée d'ifosfamide, l'administration antérieure d'ifosfamide, l'administration concomitante d'autres médicaments, l'insuffisance rénale, l'atteinte pelvienne notamment pour les sarcomes, l'hypoalbuminémie, l'antécédent de

radiothérapie cérébrale. Les études n'ont cependant pas donné lieu à un consensus quant à l'importance de chacun de ces facteurs dans la survenue de l'EII.

Dans notre étude, aucun des facteurs prédisposants étudiés, n'est retrouvé significatif dans la survenue de l'EII. L'équipe de Rieger et al. , qui n'a pas pu identifier de facteurs de risque, avance la notion d'une prédisposition individuelle.

Quant à l'analyse entre les deux groupes de traitement, seul un âge légèrement supérieur est retrouvé pour les EII du groupe Ifosfamide EG®. Cela peut être dû au caractère rétrospectif de l'étude avec une absence d'exhaustivité concernant le recueil de données extraites à partir de dossiers médicaux parfois incomplets.

L'analyse par régression logistique en prenant en compte l'âge permet de mettre en évidence un risque 4 fois plus important de développer une EII dans le groupe Ifosfamide EG® par rapport au groupe Holoxan®.

L'équipe de Meanwell et al. (28) avait tenté de créer un nomogramme pour caractériser les patients décrits comme plus à risque de développer une EII cependant, cet outil n'a pas été appliqué en pratique car il ressort de plusieurs études qu'il existe une grande variabilité interindividuelle quant au développement de signes d'EII, mais aussi dans le métabolisme de l'ifosfamide avec notamment des concentrations de CAA très variables mesurées dans le LCR chez l'enfant. (8)

L'intérêt de notre étude est qu'elle permet d'évaluer l'incidence de l'EII au sein du service d'oncologie pédiatrique du CHU de Nancy et de confirmer une différence significative entre l'incidence de l'EII dans le groupe des patients traités par Holoxan® et par Ifosfamide EG®. Ces résultats vont dans le sens de la décision du service, menant à utiliser l'Holoxan® comme seule spécialité à partir d'avril 2016.

Les limites principales de l'étude sont le faible effectif des cohortes, notamment dans le groupe Ifosfamide EG® (n=30), ce qui s'explique par la durée limitée d'utilisation de cette spécialité dans le service d'oncologie du CHU de Nancy restreignant le nombre de cas à inclure lors d'une étude rétrospective.

Lors du comité technique de pharmacovigilance du 16 février 2016, le groupe d'étude a mis en évidence une incidence plus importante de cas d'encéphalopathies pour les lots d'une péremption supérieure à 7 mois lors du traitement par Ifosfamide EG®.

Dans notre étude, nous ne pouvions pas obtenir les dates de fabrication des lots d'Ifofamide EG® cependant nous avons estimé ces dates à partir des dates de péremption et des dates de réduction progressive de la durée de péremption évoquées ci-dessus.

La médiane de la durée de conservation des lots utilisés chez les patients ayant présentés une EII est de 14, 25 mois.

Ainsi, il apparaît que tous les épisodes d'EII dans le groupe Ifofamide EG® ont eu lieu à plus de 7 mois de conservation du produit comme dans l'étude de l'ANSM.

Il ne semble pas que certains lots soient plus incriminés que d'autres dans la survenue de l'EII.

Depuis que nous avons débuté notre étude, des résultats ont été publiés par l'ANSM concernant l'étude d'impact de la décision de juin 2016 relative à la réduction de la durée de péremption de la spécialité pour la spécialité Ifofamide EG® 40 mg/ml.

Il est constaté une diminution des ventes totales d'Ifofamide (toutes indications, toutes populations) estimée à 27% entre 2011 et 2017. L'Ifofamide EG® est devenue majoritaire sur le marché à partir en 2015 (part de marché de 43% Holoxan® vs 57% Ifofamide EG®). L'Holoxan® est repassé majoritaire en 2016 (56% Holoxan® vs 44% Ifofamide EG®). Cette diminution de vente est attribuable à une inquiétude du corps médical sur le profil de sécurité et d'autre part à la diminution de durée de péremption d'Ifofamide EG® modifiant les approches de commande et de stockage par les pharmacies.

Une analyse de la BNPV a montré que des cas d'encéphalopathie ont été rapportés sur la période du 1er juillet 2016 au 30 juin 2017 à la suite de l'utilisation d'Holoxan® ou d'Ifofamide EG®, en pédiatrie ou chez l'adulte. Dans la population pédiatrique, 13 cas sont survenus : 6 avec Ifofamide EG® de durée de péremption inférieure à 7 mois, 6 cas avec Holoxan® et 1 cas sans précision de la spécialité. Bien que l'Holoxan® soit repassé majoritaire dans les ventes et que les taux d'EII est 2 fois supérieur dans le groupe Ifofamide EG®, un déséquilibre entre Holoxan® et Ifofamide EG®, quant à la survenue des EII, ne peut être affirmé.

Les données sont en nombre trop limité et sont non exhaustives du fait de la notification spontanée. Il a donc été proposé d'étendre cette étude sur une durée de 2 ans.

L'obtention de ces résultats permettra de mieux appréhender l'impact de la décision de réduction de la durée de péremption de l'Ifosfamide EG®. Par ailleurs, des études pharmacologiques sont prévues pour étudier la stabilité de l'Ifosfamide EG® ainsi que l'implication du CAE. Une étude de toxicologie chez l'animal juvénile spécifique de la chloroéthylamine (CEA) en vue de réévaluer la spécification dans le produit fini ainsi que la durée de péremption acceptable au regard du risque a été demandée par l'ANSM.

Il s'agit donc toujours d'un sujet d'actualité et bien que l'EII soit une complication spécifique connue du traitement par ifosfamide, médicament largement utilisé dans les protocoles de chimiothérapies, la physiopathologie de cette complication recèle encore de nombreux mystères. De nouvelles études associant plusieurs domaines (chimie, pharmacologie, médecine) devront être réalisées afin de permettre de mieux identifier les patients à risque et comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'EII.

BIBLIOGRAPHIE

1. Krumbhaar EB. RÔLE OF THE BLOOD AND THE BONE MARROW IN CERTAIN FORMS OF GAS POISONING: I. PERIPHERAL BLOOD CHANGES AND THEIR SIGNIFICANCE. *J Am Med Assoc.* 4 janv 1919;72(1):39.
2. Noll DM, Mason TM, Miller PS. Formation and Repair of Interstrand Cross-Links in DNA. *Chem Rev.* févr 2006;106(2):277-301.
3. Dechant KL, Brogden RN, Pilkington T, Faulds D. Ifosfamide/mesna. A review of its antineoplastic activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cancer. *Drugs.* sept 1991;42(3):428-67.
4. Klein HO, Dias Wickramanayake P, Coerper C, Christian E, Pohl J, Brock N. High-dose ifosfamide and mesna as continuous infusion over five days—a phase I/II trial. *Cancer Treat Rev.* sept 1983;10:167-73.
5. Manegold C, Drings P, Pawinski A, Lentz MA, van Glabbeke M, van Zandwijk N, et al. Oral ifosfamide/mesna versus intravenous ifosfamide/mesna in non-small-cell lung cancer: a randomized phase II trial of the EORTC lung cancer cooperative group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 1996;7(6):637-9.
6. Kaijser GP, Beijnen JH, Bult A, Underberg WJ. Ifosfamide metabolism and pharmacokinetics (review). *Anticancer Res.* avr 1994;14(2A):517-31.
7. Highley MS, Schrijvers D, Van Oosterom AT, Harper PG, Momerency G, Van Cauwenberghe K, et al. Activated oxazaphosphorines are transported predominantly by erythrocytes. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* nov 1997;8(11):1139-44.
8. Yule SM, Price L, Pearson AD, Boddy AV. Cyclophosphamide and ifosfamide metabolites in the cerebrospinal fluid of children. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* nov 1997;3(11):1985-92.
9. Beaune P. [Human cytochromes P450. Applications in pharmacology]. *Thérapie.* déc 1993;48(6):521-6.
10. Furlanut M, Franceschi L. Pharmacology of Ifosfamide. *Oncology.* 2003;65(Suppl. 2):2-6.
11. Hill DL, Laster WR, Kirk MC, el-Dareer S, Struck RF. Metabolism of iphosphamide (2-(2-chloroethylamino)-3-(2-chloroethyl)tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine 2-oxide) and production of a toxic iphosphamide metabolite. *Cancer Res.* mai 1973;33(5):1016-22.
12. Boddy AV, English M, Pearson AD, Idle JR, Skinner R. Ifosfamide nephrotoxicity: limited influence of metabolism and mode of administration during repeated therapy in paediatrics. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juin 1996;32A(7):1179-84.

13. Kaijser GP, De Kraker J, Bult A, Underberg WJ, Beijnen JH. Pharmacokinetics of ifosfamide and some metabolites in children. *Anticancer Res.* juin 1998;18(3B):1941-9.
14. Kerbusch T, Kraker J de, Keizer HJ, Putten JWG van, Groen HJM, Jansen RLH, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ifosfamide and its Metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 1 janv 2001;40(1):41-62.
15. Norpoth K, Raidt H, Witting U, Müller G, Norpoth R. Side chain oxidation of ifosfamide in man. *Klin Wochenschr.* 15 nov 1975;53(22):1075-6.
16. Aeschlimann C, Cerny T, Küpfer A. Inhibition of (mono)amine oxidase activity and prevention of ifosfamide encephalopathy by methylene blue. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* déc 1996;24(12):1336-9.
17. Loebstein R, Koren G. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children: critical review of predictive risk factors. *Pediatrics.* juin 1998;101(6):E8.
18. Loqueviel C, Malet-Martino M, Martino R. A ¹³C NMR study of 2-(¹³C)-chloroacetaldehyde, a metabolite of ifosfamide and cyclophosphamide, in the isolated perfused rabbit heart model. Initial observations on its cardiotoxicity and cardiac metabolism. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr.* juill 1997;43(5):773-82.
19. Sladek NE. Metabolism of oxazaphosphorines. *Pharmacol Ther.* 1988;37(3):301-55.
20. Kerbusch T, Mathôt RA, Keizer HJ, Kaijser GP, Schellens JH, Beijnen JH. Influence of dose and infusion duration on pharmacokinetics of ifosfamide and metabolites. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* juill 2001;29(7):967-75.
21. Bryant BM, Jarman M, Ford HT, Smith IE. Prevention of isophosphamide-induced urothelial toxicity with 2-mercaptoethane sulphonate sodium (mesnum) in patients with advanced carcinoma. *Lancet Lond Engl.* 27 sept 1980;2(8196):657-9.
22. Ajithkumar T, Parkinson C, Shamshad F, Murray P. Ifosfamide encephalopathy. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* mars 2007;19(2):108-14.
23. Verdeguer A, Castel V, Esquembre C, Ferris J, Fernandez JM, Ruiz JG. Fatal encephalopathy with ifosfamide/mesna. *Pediatr Hematol Oncol.* 1989;6(4):383-5.
24. Pratt CB, Green AA, Horowitz ME, Meyer WH, Etcubanas E, Douglass E, et al. Central nervous system toxicity following the treatment of pediatric patients with ifosfamide/mesna. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 1986;4(8):1253-61.
25. Bruggers CS, Friedman HS, Tien R, Delong R. Cerebral atrophy in an infant following treatment with ifosfamide. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23(4):380-3.
26. Shuper A, Stein J, Goshen J, Kornreich L, Yaniv I, Cohen IJ. Subacute central nervous system degeneration in a child: an unusual manifestation of ifosfamide intoxication. *J Child Neurol.* juill 2000;15(7):481-3.

27. Turner AR. Methylene Blue for the Treatment and Prophylaxis of Ifosfamide-induced Encephalopathy. *Clin Oncol.* 1 oct 2003;15(7):435-9.
28. Meanwell CA, Blake AE, Kelly KA, Honigsberger L, Blackledge G. Prediction of ifosfamide/mesna associated encephalopathy. *Eur J Cancer Clin Oncol.* juill 1986;22(7):815-9.
29. Feyissa AM, Tummala S. Ifosfamide related encephalopathy: the need for a timely EEG evaluation. *J Neurol Sci.* 15 janv 2014;336(1-2):109-12.
30. Howell JE, Szabatura AH, Hatfield Seung A, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* sept 2008;14(3):157-62.
31. Jarkowski A. Possible contribution of aprepitant to ifosfamide-induced neurotoxicity. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 déc 2008;65(23):2229-31.
32. Dufour C, Grill J, Sabouraud P, Behar C, Munzer M, Motte J, et al. [Ifosfamide induced encephalopathy: 15 observations]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* févr 2006;13(2):140-5.
33. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol.* juin 2005;28(3):277-80.
34. Küpfer A, Aeschlimann C, Wermuth B, Cerny T. Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene-blue. *Lancet Lond Engl.* 26 mars 1994;343(8900):763-4.
35. Curtin JP, Koonings PP, Gutierrez M, Schlaerth JB, Morrow CP. Ifosfamide-induced neurotoxicity. *Gynecol Oncol.* sept 1991;42(3):193-6; discussion 191-192.
36. Buesa JM, García-Teijido P, Losa R, Fra J. Treatment of Ifosfamide Encephalopathy with Intravenous Thiamin. *Clin Cancer Res.* 1 oct 2003;9(12):4636-7.
37. Filhon B, Lacarra B, Hervouet C, Jaffray M, Schneider P, Vannier J-P. Ifosfamide-induced encephalopathy due to a novel formulation of ifosfamide. *Pediatr Blood Cancer.* févr 2016;63(2):372-3.
38. Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B. Incorporating pharmacokinetic differences between children and adults in assessing children's risks to environmental toxicants. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 juill 2004;198(2):164-83.
39. Nicolao P, Giometto B. Neurological toxicity of ifosfamide. *Oncology.* 2003;65 Suppl 2:11-6.
40. Visarius TM, Stucki JW, Lauterburg BH. Inhibition and stimulation of long-chain fatty acid oxidation by chloroacetaldehyde and methylene blue in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* mai 1999;289(2):820-4.

41. Chatton JY, Idle JR, Vågbø CB, Magistretti PJ. Insights into the mechanisms of ifosfamide encephalopathy: drug metabolites have agonistic effects on alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)/kainate receptors and induce cellular acidification in mouse cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* déc 2001;299(3):1161-8.
42. ANSM. Enquête de pharmacovigilance portant sur les effets indésirables neurologiques centraux de type encéphalopathie sous ifosfamide – HOLOXAN®, IFOSFAMIDE EG®. 2015.
43. Rieger C, Fiegl M, Tischer J, Ostermann H, Schiel X. Incidence and severity of ifosfamide-induced encephalopathy. *Anticancer Drugs.* avr 2004;15(4):347-50.
44. Pratt CB, Goren MP, Meyer WH, Singh B, Dodge RK. Ifosfamide neurotoxicity is related to previous cisplatin treatment for pediatric solid tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 1990;8(8):1399-401.
45. Antman KH, Ryan L, Elias A, Sherman D, Grier HE. Response to ifosfamide and mesna: 124 previously treated patients with metastatic or unresectable sarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 1989;7(1):126-31.

VU

NANCY, le **18 avril 2018**
Le Président de Thèse

NANCY, le **19 avril 2018**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10234

NANCY, le **24 avril 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

L'encéphalopathie induite par ifosfamide (EII) est une neurotoxicité spécifique au traitement par ifosfamide. L'objectif de cette étude était de comparer l'incidence de l'EII chez les enfants traités par les deux spécialités d'ifosfamide disponibles en France, d'évaluer la présence de facteurs prédisposants et de décrire les caractéristiques de ces épisodes dans les deux groupes. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique au service d'oncologie pédiatrique du CHU de Nancy. Grâce au logiciel de prescriptions informatisées, les patients ont été inclus de manière rétrograde à partir d'avril 2016. Les épisodes d'encéphalopathie ont été caractérisés à partir des données des dossiers médicaux. Parmi les 66 patients inclus, 7 patients sur 36 traités par Holoxan® (19,4%) et 14/30 (47%) des patients traités par Ifosfamide EG® ont présentés une EII (p=0,03). Les facteurs prédisposants étudiés étaient des facteurs cliniques (localisation pelvienne, rénale ou cérébrale), biologiques (insuffisance rénale, élévation des transaminases, hypoprotidémie, hypoalbuminémie, hyponatrémie) et pharmacologiques (traitement antérieur par cisplatine, administration concomitante d'etoposide, de morphiniques, d'aprépitant, d'alizapride, d'antiémétiques antidopamiérgiques, de corticoïdes). Aucun décès n'a été noté dans notre série. Il n'y avait pas de différence significative entre les caractéristiques des encéphalopathies dans les deux groupes. La médiane de la durée de conservation de l'Ifosfamide EG® lors de l'apparition des signes neurologiques était de 14,25 mois.

Notre étude confirme une incidence plus importante de neurotoxicité chez les patients traités par Ifosfamide EG®. Aucun facteur prédisposant n'a été retrouvé comme étant significatif. Les épisodes d'encéphalopathie dans le groupe Ifosfamide EG® ont lieu après 7 mois de conservation du produit. Une étude de l'ANSM est actuellement en cours pour évaluer l'impact de la réduction de la durée de conservation à 7 mois. Des études pharmacologiques sont par ailleurs prévues pour mieux comprendre la physiopathologie de la neurotoxicité.

TITRE EN ANGLAIS : OCCURRENCE OF IFOSFAMIDE-INDUCED ENCEPHALOPATHY: A COMPARISON BETWEEN TWO IFOSFAMIDE FORMULATIONS

THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2018

MOTS-CLÉS : Ifosfamide, encéphalopathie, effets indésirables des médicaments, neurotoxicité, enfant

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
