



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES  
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON  
8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

Année : 2017

THESE n° 13-2017

**MEMOIRE**  
**DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE**  
**PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

Soutenu devant le jury interrégional le 8 septembre 2017

Par M **Jonathan BOISRAME**

Né le 25 janvier 1988 à Longjumeau (Essonne)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

\*\*\*\*

**Comparaison du risque d'encéphalopathie sous deux spécialités  
pharmaceutiques différentes d'ifosfamide et réévaluation des facteurs  
de risque d'encéphalopathies induites par l'ifosfamide.  
Etude de cohorte rétrospective.**

\*\*\*\*

**JURY**

**Président :**

Pr Jérôme GUITTON, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

**Membres :**

Dr Nathalie MARQUES, Docteur en Médecine

Dr Bertrand FAVIER, Docteur en Pharmacie

Pr Valérie SAUTOU, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Dr François LEMARE, Maître de conférences des Universités – Praticien Hospitalier

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. Frédéric FLEURY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Fabrice VALLEE
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe CHEVALIER

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Yves MATILLON
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)	Directeur : M. Pascal FOURNIER
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE Directeur :	M. Alain MOUGNIOTTE

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexetrine BOLZINGER (Pr)  
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Hatem FESSI (Pr)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Setrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)  
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexetra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**  
Monsieur Michel TOD (PU – PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**  
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**  
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)  
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)  
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)  
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)  
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)  
Madame Brigitte DURET (MCU - PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**  
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)  
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)  
Madame Florence MORFIN (PU – PH)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)  
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)  
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALET (MCU)  
Monsieur Michel PELETAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexetrine BOLZINGER (Pr)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Setrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexetra MONTEBAULT (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Monsieur Alexetre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Karim MILADI (85<sup>ème</sup> section)  
Monsieur Antoine ZILLER (87<sup>ème</sup> section)

**Pr** : Professeur

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

**PAST** : Personnel Associé Temps Partiel

# Remerciements

*Au professeur Jérôme Guitton, merci de me faire l'honneur de présider ma thèse. Au Professeur Valérie Sautou et au Docteur François Lemare, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, votre présence est un honneur pour moi.*

*Au Docteur Nathalie Marques, merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant qui te tenait beaucoup à cœur. Merci de m'avoir aidé et accompagné tout au long de cette thèse. Merci pour tes conseils et ta motivation à m'aider pour la réalisation de ce travail et enfin merci pour ta bonne humeur.*

*Au Docteur Bertrand Favier, merci pour vos conseils et votre accompagnement tout au long de cette thèse. Merci de m'avoir accueilli et formé dans votre centre. C'est un honneur pour moi d'avoir commencé mon apprentissage de l'activité de chimiothérapie avec vous.*

*Au Docteur Cécile Basselin, merci de m'avoir accompagné durant les débuts de cette thèse, merci pour ta gentillesse et ta présence.*

*A Audrey Lardy, merci pour ton expertise statistique et pour ton aide précieuse dans l'analyse des données. Sans ton aide ce travail n'aurait pas été possible.*

*Un grand merci à tous mes cointernes, pour les bons moments, les soirées, les fous rires, ... Mes Cointernes Stéphanois avec qui j'ai fait mes premiers pas dans la région et avec qui j'ai partagé beaucoup de bons moments à l'internat puis sur Lyon. Mes cointernes d'HEH, nous avons formé la dream team, arrachant la Lanterne à plusieurs reprises et mesurant le midi la taille de nos bras énormes... Mes cointernes du CLB qui ne sont pas de très bons chanteurs (même s'ils adorent ça...) mais très imaginatifs pour vous faire une bonne blague et avec qui on ne s'ennuie jamais. Mes cointernes, pharmaciens et préparateurs de Pierre Garraud, pour leur bonne humeur, leur gentillesse, leur humour et leurs conseils. Merci tout particulièrement à Sya et Elodie avec qui j'ai partagé plusieurs semestres.*

*A Antoine, merci pour tous ces fous rires interminables sur les bancs de la fac et surtout pour être un ami en or. Merci à Claire pour toutes ces années d'études communes et d'amitié. Merci à Louis, ton soutien et tes conseils restent pour moi toujours aussi précieux.*

*Merci à ma famille et à ma belle-famille qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant toutes ces années. Merci à mes parents qui ont toujours été là pour m'aider et sans qui je n'aurai jamais pu me lancer dans ces magnifiques années.*

*Enfin, merci à toi mon Amour, toi qui m'a accompagné dès le début de mes études. Tu es mon plus grand soutien, celle avec qui j'ai vécu les plus belles aventures. J'admire ton intelligence, ton moral et ta force, ton envie de profiter de la vie, de découvrir le monde à mes côtés, ta gentillesse, ton éthique à toute épreuve, ... Merci de m'avoir toujours soutenu dans mes projets. Nous avons vu et fait beaucoup de choses merveilleuses tous les deux et nous continuerons encore pour longtemps à nous lancer dans de nouveaux projets et de nouveaux voyages.*

# Table des matières

Glossaire.....	1
Généralités .....	2
Historique de l'ifosfamide .....	3
Pharmacodynamie .....	4
Pharmacocinétique.....	5
1. Absorption.....	5
2. Distribution.....	5
3. Métabolisme .....	5
4. Elimination .....	6
Les différentes spécialités sur le marché.....	8
HOLOXAN® .....	8
IFOSFAMIDE EG®.....	8
Quelles différences existent-il entre les excipients et les conditionnements de ces deux spécialités ? .....	9
A priori les deux spécialités présentent-elles la même sécurité ? .....	9
Préparation d'une chimiothérapie par ifosfamide .....	10
Place de l'ifosfamide au sein de l'arsenal thérapeutique actuel (liste non exhaustive)..	11
1. Utilisation en hématologie :.....	11
2. Utilisation dans le traitement des sarcomes :.....	11
3. Utilisation dans le traitement des tumeurs germinales :.....	12
4. Autres utilisations : .....	12
Neurotoxicité des chimiothérapies.....	13
1. Généralités .....	13
2. Neurotoxicité périphérique .....	13
3. Neurotoxicité centrale de la chimiothérapie .....	14
Encéphalopathie.....	15
1. Etiologies des encéphalopathies.....	15
2. Encéphalopathie induite par la chimiothérapie .....	15
3. Symptomatologie des encéphalopathies toxiques iatrogènes .....	16
4. Bilan lors d'une encéphalopathie :.....	16
5. Gravité des encéphalopathies iatrogènes .....	17
Encéphalopathie à l'ifosfamide.....	18
1. Mécanisme de la toxicité .....	18

2. Facteurs de risque.....	21
Partie expérimentale .....	25
Contexte.....	26
Présentation de l'étude.....	27
Type d'étude.....	27
Objectifs .....	28
1. Objectif principal .....	28
2. Objectifs secondaires.....	28
Matériels et méthodes .....	29
1. Recueil des données.....	29
2. Analyse.....	32
Résultats .....	33
Description de la population étudiée .....	34
1. Répartition des patients par tranche d'âge :.....	35
2. Répartition des patients par pathologie traitée :.....	36
3. Répartition des patients en fonction de leur débit de filtration glomérulaire : .....	36
4. Répartition des patients en fonction de leur Performance Status (PS) : .....	37
5. Différents protocoles et modalités d'administration utilisés :.....	37
6. Symptomatologie présentée par les patients lors des EII :.....	38
Objectif principal : Y a-t-il plus d'encéphalopathies sous IFOSFAMIDE EG® que sous HOLOXAN® ? .....	39
1. Description des deux cohortes .....	39
2. Comparaison des deux cohortes .....	40
3. Comparaison du taux d'encéphalopathies sous HOLOXAN® et sous IFOSFAMIDE EG® .....	45
Objectif secondaire : Identification des facteurs de risque.....	46
1. Description des deux cohortes : .....	46
2. Comparaison de la cohorte encéphalopathie vs non encéphalopathie .....	46
Discussion .....	53
Discussion : Y a-t-il plus d'encéphalopathies sous IFOSFAMIDE EG® que sous HOLOXAN® ? .....	54
1. Peut-on considérer que les deux cohortes étaient comparables vis-à-vis du risque d'EII ? .....	54
2. L'HOLOXAN® et l'IFOSFAMIDE EG® présentent-ils le même risque d'EII pour les patients ? .....	55
Discussion : Quels sont les facteurs de risque identifiés par notre étude ?.....	57
1. Discussion sur l'analyse descriptive .....	57

2. Analyse univariée .....	58
3. Analyse multivariée .....	60
Conclusions .....	64
ANNEXES.....	66
Annexe 1 : répartition encéphalopathie oui/non (1/2).....	67
Annexe 2 : Caractéristiques des principaux protocoles .....	69
Bibliographie.....	70

# Glossaire

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine amino-transférase

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ASAT : Aspartate amino-transférase

CAA : Chloracétaldéhyde

CEA : Chlorethylamine

CLB : Centre Léon Bérard

CMV : Cytomégalovirus

CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CYP : Cytochrome P

DFG: Débit de filtration glomérulaire

ECOG: Eastern cooperative oncology group

EEG : Electroencéphalogramme

EII : Encéphalopathie induite par l'ifosfamide

GGT : Gammaglutamyl-transférases

IHOP : Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de Lyon

IRM : Imagerie par résonance magnétique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAL : Phosphatase alcaline

ppi : Pour préparation injectable

PS : Performance status

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SCMC : S-Carboxyméthylcystéine

SNC : Système nerveux central

TDGA : Acide thioglycolique

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

# Généralités

## Historique de l'ifosfamide

L'ifosfamide est un agent alkylant l'ADN ; il s'agit d'une oxazaphosphorine, molécule appartenant à la famille des moutardes à l'azote.

Durant la première guerre mondiale, la survenue d'aplasies médullaires chez les soldats intoxiqués aux gaz de combat à base de moutardes azotés, a fait émerger l'idée d'utiliser les moutardes à l'azote comme agent anti néoplasique.

Dans les années 1940, la recherche sur les moutardes à l'azote dans le traitement du cancer donne naissance au cyclophosphamide et dans les années 1960 apparaît l'ifosfamide, un isomère du cyclophosphamide.

L'ifosfamide démontre sa supériorité face au cyclophosphamide notamment dans le traitement du sarcome, mais son utilisation est limitée par une toxicité dose dépendante supérieure au cyclophosphamide.

Dans les années 1980, la découverte du mécanisme des cystites hémorragiques, principale toxicité limitante des oxazaphosphorines, donne lieu au développement d'un antidote, le mesna (UROMITEXAN®). Cette découverte va permettre de débiter des essais cliniques utilisant l'ifosfamide à dose plus élevée.

Aujourd'hui l'ifosfamide est inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. Il s'agit d'une molécule qui trouve sa place en première ligne dans le traitement de multiple pathologies malignes.(1)

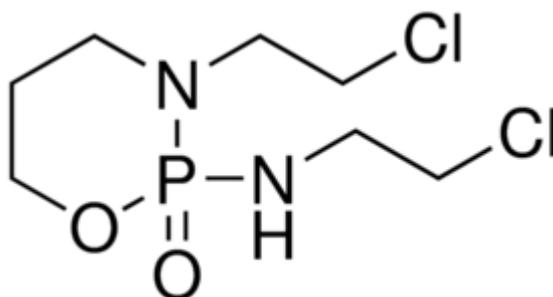


Figure 1 : molécule d'ifosfamide

# Pharmacodynamie

L'ifosfamide est un agent cytotoxique induisant des aberrations au sein de l'ADN. Le principal métabolite responsable de cette cytotoxicité est la moutarde ifosforamide.

La moutarde ifosforamide forme spontanément deux groupements aziridine (ou ion aziridium). Il s'agit de groupements alkyl fortement électrophiles ( $R-CH_3^+$ ). En intra cellulaire ces structures se stabilisent en formant des liaisons covalentes avec préférentiellement les azotes N7 des bases guanines de l'ADN (fortement nucléophile). La moutarde ifosforamide forme deux groupements alkyl-électrophiles, cette réactivité chimique a pour conséquence la création de ponts inter brin au sein de l'ADN. Ces ponts lient de façon covalente les deux brins d'ADN entre eux et empêchent donc leur séparation qui s'avère nécessaire lors des phases de réplication, traduction et réparation. Ces inhibitions du fonctionnement normal de l'ADN aboutissent à un processus oncogénique ou de mort cellulaire. Les cellules cancéreuses se caractérisant par une réplication et une traduction plus intense de l'ADN sont donc plus affectées par l'action de l'ifosfamide que les cellules saines.

D'autres mécanismes cytotoxiques complémentaires pourraient également être à l'œuvre. La réactivité des métabolites chloroacétaldehyde induirait une déplétion en glutathion, notamment au sein des lymphocytes. Le glutathion ayant un rôle important dans la protection de l'ADN, ce mécanisme pourrait renforcer la cytotoxicité de l'ifosfamide.(1,2)

# Pharmacocinétique

## 1. Absorption

L'ifosfamide possède une biodisponibilité orale élevée mais l'incidence des encéphalopathies (jusqu'à 50%) lors des administrations orales rend inenvisageable cette voie d'administration.(3,4)

## 2. Distribution

Le volume de distribution de l'ifosfamide est à peu de chose égale au volume d'eau du patient, l'ifosfamide se fixant très peu aux protéines plasmatiques. Le 4-hydroxyifosfamide (précurseur du métabolite actif) est principalement stocké dans les érythrocytes (70%) et est distribué aux différents tissus par ce biais.

L'ifosfamide, ainsi que son métabolite actif la moutarde ifosforamide, passent facilement la barrière hémato-encéphalique. Les concentrations mesurées dans le liquide céphalo rachidien chez des patients pédiatriques, étaient proches de celles retrouvées dans le compartiment sanguin.(1,4)

## 3. Métabolisme

L'ifosfamide est une prodrogue qui pour être active doit être hydroxylée par les cytochromes P450 en 4-hydroxyifosfamide.(5) Le 4-hydroxyifosfamide est en équilibre tautomérique avec l'aldoifosfamide. L'aldoifosfamide est hydrolysé en moutarde ifosforamide, métabolite actif, et en acroléine, métabolite responsable des cystites hémorragiques.(1)

Parallèlement, l'ifosfamide est pour 25 à 60% hydrolysé en Dechloroethylifosfamide et Chloroacetaldehyde. Le 4-Hydroxyifosfamide est oxydé en 4-Ketoifosfamide et son tautomère l'Aldoifosfamide est réduit en Alcoifosfamide et oxydé en Carboxyifosfamide.(1)

Les cytochromes en jeu dans le métabolisme de l'ifosfamide diffèrent selon qu'il s'agisse de l'énantiomère S ou de l'énantiomère R. Mais l'action conjointe du cytochrome 3A4 et du cytochrome 2B6 semble prédominer dans l'hydroxylation en 4-hydroxyifosfamide et dans la dechloroethylation en Dechloroethylifosfamide.(5) La *figure 2* illustre le métabolisme de l'ifosfamide.

Une particularité du métabolisme de l'ifosfamide est d'être auto inductible. L'ifosfamide voit sa demi-vie diminuer après plusieurs administrations, alors que la formation de ses métabolites et sa clairance s'accélèrent.(3)

#### 4. Elimination

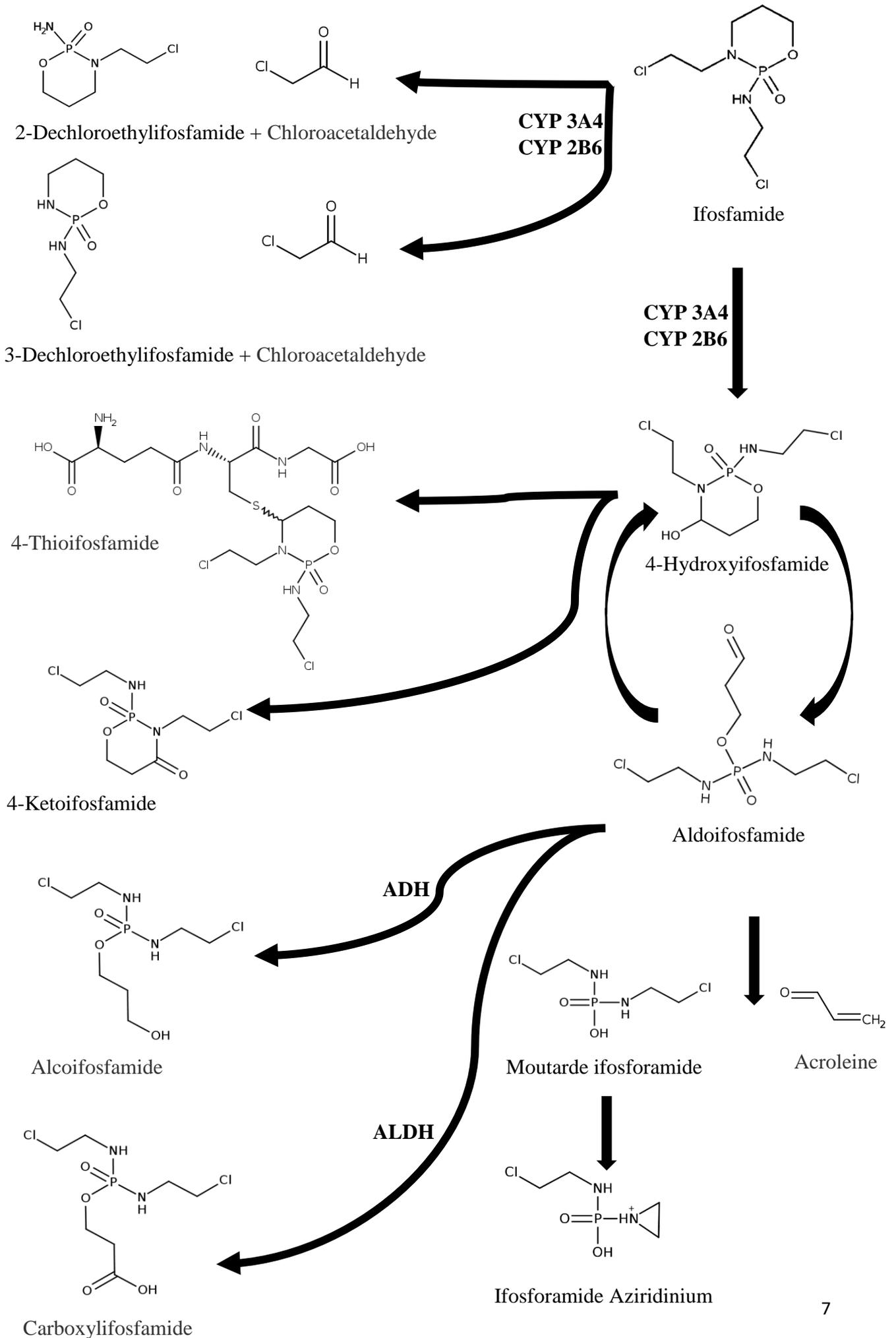
Environ 70% de l'ifosfamide et de ses métabolites sont éliminés par voie rénale. On retrouve 10 à 20 % de forme inchangée dans les urines contre 4% dans la bile, bien que le mode d'élimination principale de l'ifosfamide et de ses métabolites fasse appel au métabolisme hépatique.

A noter que la clairance de l'ifosfamide et de ses métabolites n'augmente pas proportionnellement à l'augmentation du débit de filtration glomérulaire ce qui laisse supposer l'existence d'un mécanisme de réabsorption tubulaire.

La demi-vie d'élimination de l'ifosfamide a été évaluée entre 2 et 8 heures.  
(7,8)

D'après le site GPR, la posologie d'ifosfamide doit être réduite de 25% lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieure à 15 mL/min.(9)

Figure 2 : métabolisme de l'ifosfamide



## Les différentes spécialités sur le marché

### HOLOXAN®

Cette spécialité commercialisée aujourd'hui par le laboratoire BAXTER SAS® dans plus de 80 pays (source ANSM), a obtenu son AMM en 1994.

L'HOLOXAN® est conditionné dans un flacon en verre incolore de type III fermé par un bouchon en bromobutyle. Le flacon renferme l'ifosfamide sous forme de poudre sans aucun excipient. L'HOLOXAN® est disponible en deux dosages, 1 g et 2 g.

L'HOLOXAN® nécessite une étape de reconstitution avant la préparation proprement dite de la chimiothérapie. Pour la voie intra veineuse il est nécessaire de dissoudre l'ifosfamide 1 g ou 2 g avec respectivement 25 ml d'eau ppi par gramme. (10)

### IFOSFAMIDE EG®

Cette spécialité est commercialisée en Allemagne et en France depuis 2012 (source ANSM) par le laboratoire EG LABO® qui a obtenu son AMM en 2005.

L'IFOSFAMIDE EG® est conditionné dans un flacon en verre de type I muni d'un bouchon en chlorobutyle. Le flacon renferme de l'ifosfamide en solution à la concentration de 40 mg/ml. Cette solution est composée outre d'ifosfamide, d'eau ppi, de phosphate disodique dihydrate, de chlorure de sodium et d'acide chlorhydrique. L'IFOSFAMIDE EG® est disponible en flacon de 25 mL ou de 50 mL.

L'IFOSFAMIDE EG® présente l'avantage pratique et économique de ne pas nécessiter d'étape de reconstitution, ce qui peut constituer un argument commercial non négligeable en faveur de cette spécialité.(11)

## Quelles différences existent-il entre les excipients et les conditionnements de ces deux spécialités ?

### HOLOXAN® :

Le verre de type III utilisé pour L'HOLOXAN®, ou verre sodocalcique, est la qualité de verre la plus basse acceptée pour conditionner un produit pharmaceutique. Il peut convenir pour les solutions à usage non parentéral, pour les solutions à usage parentéral dans un véhicule non aqueux et pour les poudres non lyophilisées à usage parentéral. Cette spécialité ne contient pas d'excipient.

### L'IFOSFAMIDE EG® :

Le verre de type I utilisé pour L'IFOSFAMIDE EG®, ou verre borosilicaté, est le verre le plus résistant aux interactions chimiques et ayant la plus grande résistance thermique des verres à usage pharmaceutique. Il s'agit de la qualité de verre adaptée au conditionnement des solutions à usage parentéral. Les excipients de cette spécialité se composent, d'une part, d'eau rendue iso-osmolaire au plasma par ajout de chlorure de sodium et, d'autre part, d'un tampon phosphate (acide chlorhydrique + phosphate disodique).

### A priori les deux spécialités présentent-elles la même sécurité ?

EG LABO® a pris le parti de modifier la forme galénique afin d'apporter un argument de vente supplémentaire à sa spécialité. Un changement de galénique peut potentiellement affecter la stabilité du médicament. Le danger possible lors d'une modification galénique est une dégradation accélérée du principe actif, pouvant être la cause d'une diminution d'efficacité. Cette dégradation accélérée peut également provoquer une augmentation de produit de dégradation potentiellement toxique. Une instabilité augmentée de l'ifosfamide conduirait à une augmentation du chlorethylamine (CEA) produit de dégradation de l'ifosfamide présentant une neurotoxicité.(12) Pour l'attribution d'une AMM à un médicament générique, l'ANSM exige une concentration en impureté similaire à celle retrouvée dans le princeps. En cas de non similarité avec le médicament princeps, la preuve de l'innocuité de cette différence doit être faite.(13)

# Préparation d'une chimiothérapie par ifosfamide

La préparation de l'ifosfamide en vue de son administration a lieu dans une unité centralisée de préparation des cytotoxiques sous la responsabilité d'un pharmacien (décret 24 août 2005). Elle est effectuée dans des locaux à atmosphère contrôlée dans lesquels les contaminations bactériennes et particulaires sont maîtrisées. Des gradients de surpression ainsi que des procédures d'habillement et de décontamination assurent une protection contre les contaminations des « zones propres » par « les zones sales » et doivent réduire la contamination environnementale par les produits cytotoxiques manipulés.

La préparation est effectuée par du personnel formé et entraîné, conformément aux bonnes pratiques de préparation d'un médicament stérile et représentant un risque pour le personnel manipulateur et l'environnement.

Toutes les étapes de préparations ont lieu en classe A (iso 4), soit dans un isolateur en surpression, soit sous hotte à flux laminaire. L'environnement immédiat est une zone au moins de classe D (iso 8) si la préparation est faite sous isolateur et au moins de classe C (iso 7 au repos iso 8 en activité) si la préparation est réalisée sous hotte à flux laminaire.

La préparation doit être réalisée extemporanément dans le respect des données de stabilité. L'ifosfamide peut être dilué dans une solution de glucose 5 % ou une solution de NaCl 0.9 % à une concentration comprise entre 0.6 et 40 mg/ml. Le contenant peut être du verre ou du PVC et il n'est pas nécessaire de protéger la solution de la lumière. Une étude a démontré qu'ainsi préparée, la stabilité physico-chimique est acceptable pour une durée de 96 heures à 4°C. Malgré ces données le RCP de l'IFOSFAMIDE EG® et le dossier du CNIHM précisent que l'ifosfamide doit être utilisé immédiatement après reconstitution, et ne devrait pas être conservé plus de 24 heures à une température de 4°C, et pas plus de 8 heures s'il est mélangé au mesna.(11,14)

# Place de l'ifosfamide au sein de l'arsenal thérapeutique actuel (liste non exhaustive)

## 1. Utilisation en hématologie :

- Rechute de lymphome B agressif :

L'ifosfamide est indiqué chez les patients âgés non greffables en association au rituximab et à l'étoposide (protocole : R-HOLOXAN VP16).

- Lymphome B diffus à grandes cellules cérébral primitif :

En consolidation, associé au rituximab et à l'aracytine (R-HOLOXAN ARACYTINE).

- Rechute lymphome agressif sans facteur de risque :

En première ligne, en association au rituximab, à l'étoposide et au carboplatine (R-ICE).

- Maladie de Hodgkin en rechute sans facteur de risque :

En première ligne en association à l'étoposide et au carboplatine (protocole : ICE), avant collecte et autogreffe.

## 2. Utilisation dans le traitement des sarcomes :

- Sarcome des tissus mous :

L'ifosfamide est utilisé en première ligne dans le traitement des sarcomes des tissus mous, en association avec la doxorubicine (protocole MAI), seul (HOLOXAN seul), en chimiothérapie néo-adjuvante, adjuvante et palliative.

- Rhabdomyosarcome alvéolaire ou embryonnaire :

En première ligne en association à l'adriamycine et à la vincristine (protocole IVA/IVADO).

- Sarcome d'EWING's

En première ligne (protocole EURO-EWING, VIDE, IFOSFAMIDE-ETOPOSIDE).

- Ostéosarcome

En première ligne en association au cisplatine et à la doxorubicine (protocole API-AI) et à l'étoposide chez les mauvais répondeurs (protocole IFOSFAMIDE-ETOPOSIDE).

### 3. Utilisation dans le traitement des tumeurs germinales :

- Cancer du testicule :

Pour une tumeur métastatique de moyen ou mauvais pronostic en cas de contre-indication à la bléomycine. En première ligne en association à l'étoposide et au cisplatine (protocole VIP). En seconde ligne en association au paclitaxel et au cisplatine (protocole TIP) ou en association à la vinblastine et au cisplatine (protocole VEIP).

### 4. Autres utilisations :

- Cancer de la verge :

En première ligne en association au paclitaxel et au cisplatine (protocole TIP).

- Cancer du col utérin :

A un stade avancé en association avec le paclitaxel et au cisplatine (protocole TIP).

- Cancer bronchique à petites cellules à un stade disséminé :

En première ligne en association au cisplatine et à l'étoposide (protocole VIP).

- Tumeur épithéliale du thymus non résécable ou métastatique :

En première ligne en association au cisplatine et à l'étoposide (protocole VIP).

# Neurotoxicité des chimiothérapies

## 1. Généralités

La neurotoxicité est un effet indésirable fréquent des chimiothérapies. Il s'agit du principal effet indésirable limitant des chimiothérapies après la toxicité hématopoïétique. La gravité des neurotoxicités est variable, allant de simple paresthésie au coma voir au décès du patient, et impose fréquemment des réductions de dose, voir un arrêt du traitement. Il s'agit le plus souvent d'une toxicité dose dépendante qui peut toucher le système nerveux périphérique ou le système nerveux central mais qui peut également toucher les deux de manière simultanée.(15)

## 2. Neurotoxicité périphérique

Les neurotoxicités périphériques sont retrouvées principalement avec les Vinca-alcaloïdes, les Taxanes et les sels de platines. Elles sont beaucoup plus fréquentes que les atteintes centrales, sans doute en raison de la protection du système nerveux central par la barrière hémato encéphalique. Elles peuvent se manifester sous forme de myalgie, myopathie, de myasthénie ou de crampe, lorsque le système musculo-squelettique est touché. Une atteinte des nerfs périphériques peut être responsable de paresthésie, d'abolition des réflexes ostéo-tendineux, de neuropathie sensitivomotrice et de neuropathie sensitive. D'autres manifestations sont plus spécifiques de certaines molécules, comme l'ototoxicité du cisplatine ou les atteintes du système nerveux végétatif des Vinca-alcaloïdes.

La neurotoxicité périphérique de certaines molécules est bien établi mais à cela s'ajoute certaines prédispositions ou facteurs favorisant la survenue de ces toxicités. Comme facteur favorisant on retrouve l'âge, la posologie,

l'espacement des cures, la durée du traitement, une radiothérapie associée, la préexistence de neuropathies périphériques.(15)

Le diagnostic d'une neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie doit être mis en balance avec le diagnostic de neuropathie induite par la pathologie cancéreuse elle-même, neuropathie paranéoplasique, par compression, ou infiltration, et avec le diagnostic de l'aggravation d'une neuropathie préexistante ou d'étiologie autre (diabète, alcoolisme, insuffisance rénale chronique...).(16)

### 3. Neurotoxicité centrale de la chimiothérapie

Les atteintes du SNC ayant pour étiologie une toxicité de la chimiothérapie sont de natures et de symptomatologies diverses, mais les plus fréquemment rencontrées sont les encéphalopathies.

Comme atteintes du SNC autres que les encéphalopathies dûes à la chimiothérapie on retrouve l'épilepsie, la survenue de syndromes cérébelleux, d'accidents vasculaires cérébraux, de troubles cognitifs, de méningites aseptiques.(15)

# Encéphalopathie

Le dictionnaire Garnier Delamar définit une encéphalopathie comme un « *Ensemble de troubles cérébraux qui complique parfois certaines infections, certaines altérations de l'état général (métabolique, ionique, ...) ou certaines intoxications (saturnisme) et correspond à des altérations anatomiques sévères et variées, toxiques, anoxiques ou vasomotrices dans lesquelles l'élément inflammatoire ne prédomine pas.* » (17)

## 1. Etiologies des encéphalopathies

Les étiologies sont diverses et nombreuses et comportent notamment les altérations sévères de la fourniture en substrats (anoxie, ischémie, troubles osmolaires et hydro-électrolytiques, carence en vitamine B12, ...), certaines anomalies enzymatiques (mitochondriopathie, maladies lysosomales ou peroxysomales), des étiologies infectieuses (CMV, VIH, virus de la rougeole, virus de l'herpès, encéphalopathies spongiformes) ou inflammatoires (lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose). Les encéphalopathies peuvent également avoir des étiologies toxiques, soit dues à une toxicité endogène (encéphalopathie hépatique, urémique, surcharge en cuivre, en fer, acidocétose, ...) ou à une toxicité exogène (alcool, chimiothérapie, rayonnement ionisant, métaux lourds, monoxyde de carbone, organochlorés et organophosphorés). (18)

## 2. Encéphalopathie induite par la chimiothérapie

Parmi les traitements de chimiothérapie pouvant induire une encéphalopathie on retrouve le cisplatine, l'étoposide, le cyclo-phosphamide, le méthotrexate, le 5-FU, la capécitabine, les Vinca-alcaloïdes, les Taxanes, l'ifosfamide, l'aracytine, la gemcitabine, le bévacizumab et le sorafénib. Selon le traitement utilisé, la fréquence, le délai d'apparition, le mécanisme, la symptomatologie et la gravité de l'encéphalopathie vont varier. L'ifosfamide et le méthotrexate intrathécal sont les plus pourvoyeurs d'encéphalopathie. (15)

Les encéphalopathies induites par la chimiothérapie peuvent être de nature aigüe ou chronique. Au sein des encéphalopathies aigües, les leuco-encéphalopathies postérieures réversibles, peuvent être distinguées des autres encéphalopathies, en raison d'une absence de toxicité directe sur le SNC. La cause de ces encéphalopathies est une dérégulation de la tension artérielle et non une toxicité directe. Ce type d'encéphalopathies est observé notamment dans les pathologies cancéreuses et parfois après administration d'une chimiothérapie. De nombreux médicaments de chimiothérapie sont soupçonnés d'induire des leuco-encéphalopathies postérieures réversibles, dont l'ifosfamide. (15,19,20)

### 3. Symptomatologie des encéphalopathies toxiques iatrogènes

Les encéphalopathies se révèlent souvent par une altération de la conscience le plus fréquemment sous la forme d'une confusion. Sont fréquents : les troubles mnésiques, un ralentissement psychomoteur, les troubles du comportement. Cette altération de la conscience peut, dans les cas les plus graves conduire au coma. Les encéphalopathies médicamenteuses peuvent également être à l'origine de myoclonie. L'asterixis (flapping tremor) qui est un des premiers signes retrouvés dans l'encéphalopathie hépatique, est également un signe très évocateur d'une encéphalopathie médicamenteuse. Les encéphalopathies iatrogènes provoquent peu ou pas de signes de localisation et la présence de ces signes doit faire rechercher un diagnostic différentiel. (21)

### 4. Bilan lors d'une encéphalopathie :

En premier lieu le diagnostic d'encéphalopathie fait appel à un examen neurologique rigoureux :

- Evaluation de la vigilance et des fonctions cognitives.
- Evaluation des fonctions motrices, recherche de trouble de la marche, évaluation de la force et du tonus musculaire.
- Recherche d'une atteinte des nerfs crâniens. (22)

Un bilan biologique à la recherche de causes métaboliques ou infectieuses doit être réalisé et adapté au contexte de survenue de l'encéphalopathie. (21)

Les encéphalopathies toxiques qu'elles soient métaboliques ou médicamenteuses se présentent généralement à l'EEG sous forme d'ondes lentes diffuses à prédominance frontale d'aspect triphasique. Ces ondes peuvent parfois être prises à tort pour un signe d'une activité épileptique et engendrer la mise en place ou le renforcement d'un traitement épileptique conduisant à une majoration de l'encéphalopathie. Dans le cas d'une encéphalopathie ces ondes ne présentent pas de rythmicité contrairement aux états de mal épileptiques. L'IRM présente un intérêt afin d'éliminer ou d'explorer des diagnostics différentiels d'une encéphalopathie iatrogène mais ne permet pas de poser le diagnostic de celle-ci. L'IRM s'avère fondamentale s'il existe des signes de localisation ou en cas d'élévation de la tension artérielle pouvant faire suspecter une leuco-encéphalopathie postérieure réversible. (21)

## 5. Gravité des encéphalopathies iatrogènes

La gravité des encéphalopathies iatrogènes peut être cotée d'après la classification CTAVE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).(23)

Grade 1 : Encéphalopathie légère sans impact sur les activités quotidiennes.

Grade 2 : Encéphalopathie modérée avec une limitation des activités instrumentales quotidiennes (préparation du repas, shopping, utilisation d'un téléphone, gestion d'un budget, etc).

Grade 3 : Encéphalopathie sévère, perte d'autonomie dans les besoins physiologiques.

Grade 4 : Danger vital nécessitant une prise en charge urgente.

Grade 5 : Décès

# Encéphalopathie à l'ifosfamide

L'EII (l'encéphalopathie induite par l'ifosfamide) est un effet secondaire bien connu, dont l'incidence varie de 5 à 30 % selon les études. Les populations étudiées étant variables d'une étude à l'autre, ceci peut expliquer la variabilité de l'incidence observée. L'EII apparaît dans les 12 à 146 heures après la perfusion et est résolutive en 48 à 72 h après arrêt de l'ifosfamide. La sévérité des symptômes est variable et peut entraîner, somnolence, confusion, trouble psychiatrique, syndrome extra pyramidaux, convulsion, coma et rarement le décès. La survenue d'une EII peut être également responsable de l'arrêt du traitement ou d'une diminution de posologie lorsque la symptomatologie a été faible. Il s'agit de la principale toxicité limitante de l'ifosfamide depuis la découverte du mesna, antidote des cystites hémorragique. (24)

## 1. Mécanisme de la toxicité

Le mécanisme exact de la neurotoxicité de l'ifosfamide demeure encore inconnu. En 1986 *Goren et al* publient dans *The Lancet* leur hypothèse quant à la responsabilité du métabolite chloracétaldéhyde (CAA) dans la survenue des encéphalopathies.(25) Aujourd'hui encore, la responsabilité du CAA reste l'hypothèse principale pouvant expliquer les EII. Le CAA présente une structure très proche de l'acétaldéhyde, métabolite toxique de l'éthanol dont la toxicité centrale n'est plus à démontrer.(26) Hormis la toxicité directe du CAA pour le système nerveux central, plusieurs hypothèses ne s'excluant pas les unes des autres ont été émises pour expliquer l'action toxique du CAA. La *figure 3* schématise les différentes voies de toxicité centrale de l'ifosfamide.

### a. Déplétion en glutathion

Le CAA et certain de ses produits de dégradation comme le 2-chloro-ethanol provoque une déplétion en glutathion. Cette déplétion en glutathion a été observée au niveau des lymphocytes, du tissu hépatique et cérébral. Le système nerveux central, n'étant pas aussi riche que le foie en glutathion, serait donc plus susceptible d'être affecté par cette déplétion. Une déplétion en glutathion

diminue les capacités du tissu concerné à se détoxifier et pourrait donc, dans ce cas précis, favoriser les encéphalopathies.(24)

#### b. Inhibition de la carnitine

*Visarius et al* ont démontré que le CAA inhibait le système carnitine de la membrane mitochondriale entraînant une inhibition de l'oxydation des acides gras. Ils montrent également que le bleu de méthylène compense cet effet par un effet opposé. Cette observation justifie l'utilisation du bleu de méthylène comme antidote aux encéphalopathies induites par l'ifosfamide.(26,27)

#### c. Acide-2-chloroacétique

L'acide-2-chloroacétique est produit par oxydation du CAA. Il a pour propriété de se conjuguer à la cystéine pour former le S-Carboxymethylcysteine (SCMC), qui sera à son tour dégradé en acide thioglycolic (TDGA). Le TDGA est comme le CAA un inhibiteur de la carnitine. Le SCMC possède une activité glutaminergique qui lui confère une certaine toxicité centrale. Lorsque le glutathion et la cystéine sont épuisés, alors l'acide-2-chloroacétique s'accumule et exerce une toxicité mitochondriale par inhibition du cycle de Krebs. (24)

#### d. Le chlorethylamine (CEA)

Un autre métabolite de l'ifosfamide est également soupçonné d'être responsable des EII conjointement au CAA, il s'agit du CEA. Le CEA est oxydé en CAA via une monoamine oxydase mitochondrial. En outre le CEA peut se conjuguer à la cystéine pour former la thialysine kétamine qui possède la capacité d'inhiber les flavoprotéines de la chaîne respiratoire mitochondriale. La thialysine kétamine possède aussi une toxicité directe sur le SNC. (12) Le CEA est également un produit de dégradation pouvant se former avant l'administration de l'ifosfamide au patient.

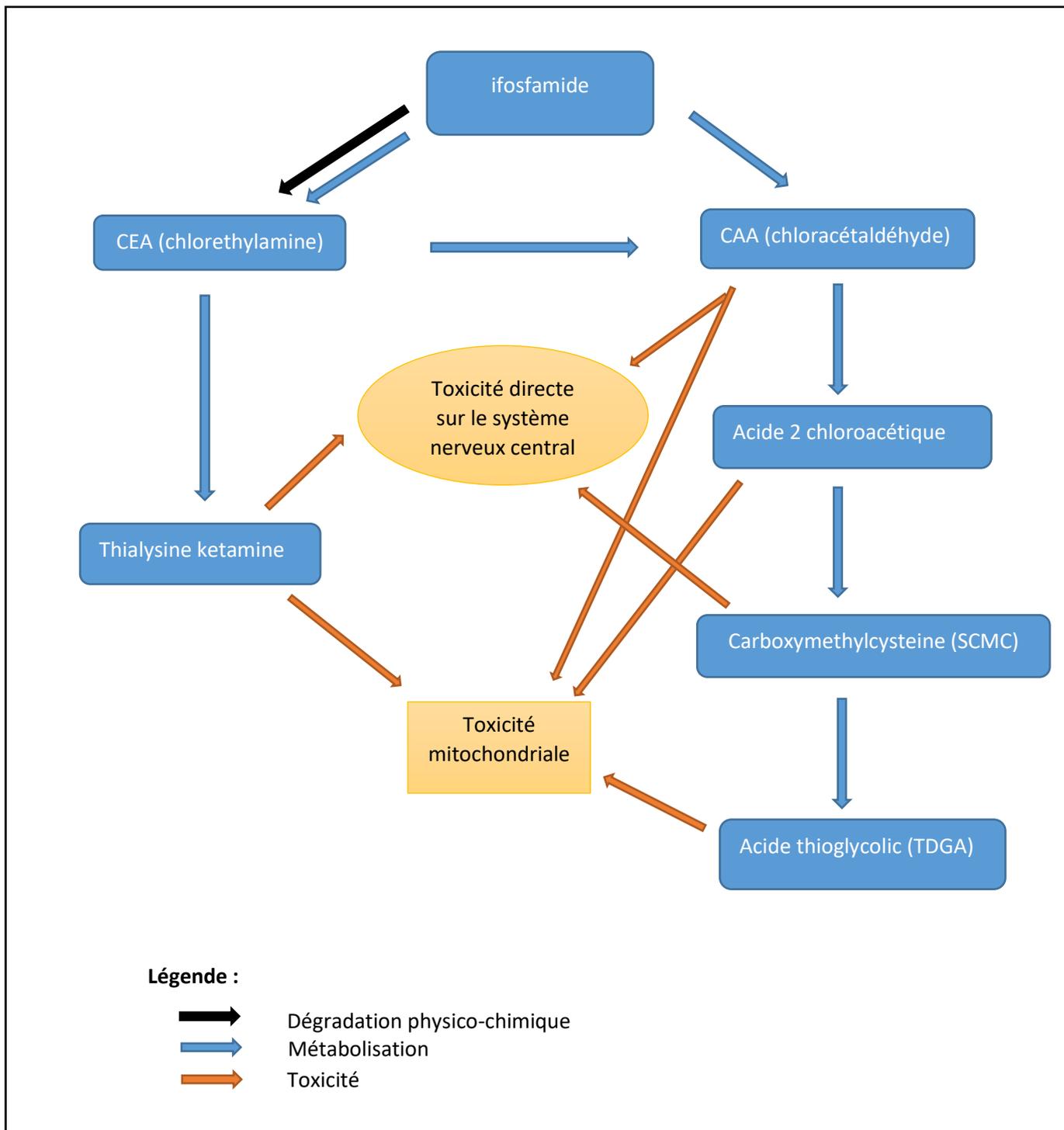


Figure 3: Physiopathologie des encéphalopathies à l'ifosfamide

## 2. Facteurs de risque

De nombreuses études ont été conduites afin d'identifier des facteurs de risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide. L'identification de ses facteurs de risque permet de repérer les patients à risque et permet l'amélioration des protocoles de chimiothérapie afin que ceux-ci soit mieux tolérés. Certains facteurs de risque restent controversés alors que d'autres sont bien identifiés. Le manque d'études réalisées sur des cohortes importantes de patient, et le manque d'analyses multivariées, expliquent le doute qui perdure sur un certain nombre de facteurs de risque.

### a. Sexe féminin

*Sweiss et al* ont décrit une prédominance féminine des encéphalopathies, *Stern et al* ont également fait ressortir le sexe féminin comme un facteur de risque.(28,29) Sur une cohorte de 187 patients dont 8 avaient présenté une encéphalopathie, le sexe féminin est ressorti comme un facteur de risque en analyse univariée (OR= 1.22), mais pas lors de l'analyse multivariée. *Lo et al* n'ont quant à eux pas mis en évidence de différence significative quant à la survenue d'encéphalopathie chez l'homme ou la femme sur une cohorte de 337 patients.(30)

### b. L'hypoalbuminémie

L'hypoalbuminémie a été identifiée très tôt comme étant un facteur de risque d'encéphalopathie. Le rôle favorisant de l'hypoalbuminémie dans la survenue d'encéphalopathie est confirmé par les études récentes, comme celles menées par *Stern et al* (OR=9.79) et *Szabatura et al*, qui montrent une diminution de l'odds ratio de 0.3 point pour une augmentation d'un gramme par décilitre d'albumine.(29,31) L'existence de ce facteur de risque est donc bien établie. L'hypoalbuminémie se retrouve essentiellement chez les patients dénutris ou ayant une fonction hépatique altérée. Plusieurs hypothèses peuvent être faites pour comprendre ce facteur de risque. une altération de la fonction hépatique ou une dénutrition pourraient altérer le métabolisme de l'ifosfamide. L'hypothèse

est qu'une augmentation de la fraction libre de l'ifosfamide ou de l'un de ses métabolites pourrait favoriser leur diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique.

### c. Hyperbilirubinémie

*Floyd et al* suggèrent de réduire la posologie de l'ifosfamide lorsque le taux de bilirubine dépasse 3 mg/dL, ce qui a amené *Lo et al* à rechercher un lien entre l'hyperbilirubinémie et les encéphalopathies. (30,32) Ils ont fait ressortir sur leurs cohortes de 337 patients, qu'un taux de bilirubine > 3 mg/dl apparaissait comme un facteur de risque en analyse univariée (OR= 8.68 [2.08-36.28]) mais l'analyse multivariée a montré qu'il ne s'agissait pas d'un facteur indépendant significatif. (30)

### d. Dégradation de la fonction rénale

Il paraît légitime de s'attendre à une augmentation du risque de toxicité de l'ifosfamide lors d'une dégradation de la fonction rénale ; 70 % de l'ifosfamide et de ses métabolites étant éliminés par cette voie. *David et al* ont mis en évidence par une analyse multivariée sur une cohorte de 237 patients, une augmentation du risque d'encéphalopathie lorsque le taux de créatinine était supérieur à 15 mg/L.(33) Ces résultats ont été confirmés par *Lo et al* qui concluent également à une augmentation du risque lors d'une dégradation de la fonction rénale. (30)

### e. Performance status (PS)

Le performance status est mesuré à l'aide de l'échelle de performance de l'OMS/ECOG (Eastern cooperative Oncology Group). Ce score permet d'évaluer l'état général d'un patient en prenant en compte ses activités quotidiennes. Un score PS de 0 est attribué à un patient ne présentant aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection, un score PS à 4 est attribué à un patient confiné au lit. L'étude la plus récente menée par Stern et al confirme l'augmentation du risque d'encéphalopathie dès lors que le PS est supérieur à 2. (34)

#### f. Traitements concomitants, inhibiteurs/inducteurs CYP 3A4/2B6

Le mécanisme des encéphalopathies à l'ifosfamide n'étant pas encore éclairci avec certitude et sachant que l'ifosfamide est métabolisé en proportion non négligeable par les CYP 450, certains auteurs ont cherché à savoir si les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ces cytochromes pouvaient représenter un facteur de risque d'EII, dès lors qu'ils sont associés avec l'ifosfamide. La formation du 4-hydroxyifosfamide étant catalysé par les CYP 2B6 et CYP 3A4 tout comme les métabolites N-dechloréthylés, (métabolite neurotoxique) une interprétation uniquement théorique apparaît complexe.(35) Des équipes ont émis l'hypothèse que les inducteurs des CYP 450 puissent favoriser la survenue d'EII en catalysant la formation de métabolites toxiques. (36) D'autres ont soupçonné les inhibiteurs et plus particulièrement l'aprépitant, un antagoniste de la substance P. L'aprépitant est un inhibiteur du cytochrome CYP 2B6 et 3A4 et serait également un inducteur du CYP 3A4. C'est autour de ce médicament fréquemment associé à l'ifosfamide, que des soupçons d'interaction majorant le risque d'encéphalopathie se sont particulièrement concentrés.(37,38) Mais plusieurs études montrent qu'il n'y a pas de lien significatif entre l'association à l'aprépitant et la survenue d'encéphalopathie. (31,39,40)

Néanmoins une interaction médicamenteuse basée sur le principe inhibiteur/inducteur/substrat reste théoriquement un potentiel facteur de risque.

#### g. Traitement concomitant par Opioïde

*Szabatura et al* ont montré un lien entre la survenue d'encéphalopathie à l'ifosfamide et un traitement concomitant par Opioïde, mais ils concluent en un facteur indépendant majorant les symptômes de l'encéphalopathie, comme la confusion ou la somnolence.(31)

#### h. Antériorité d'un traitement par cisplatine

Le fait d'avoir été traité antérieurement par cisplatine constituerait un facteur de risque d'EII. Le mécanisme de ce facteur de risque serait lié aux dommages rénaux au niveau tubulaire causés par un traitement antérieur au cisplatine et serait donc lié à une dégradation de la fonction rénale.(31,41)

#### i. Métastases cérébrales

Les métastases cérébrales sont par nature considérées comme facteur de risque d'encéphalopathie.(28) L'étude menée par *Lo et al* n'identifie pas les métastases cérébrales comme facteur de risque, à contrario l'étude menée par *Stern et al* identifie la présence de métastases neuro-méningées comme un facteur de risque (OR=23,56 [2,01–456,80]).(30,34)

#### j. Facteurs de risque liés à la perfusion

Plusieurs facteurs liés aux caractéristiques de la perfusion ont été identifiés, un fractionnement sur 4 à 5 jours (34), une durée de perfusion inférieure à une heure (42), une vitesse de perfusion rapide (43), une dose élevée.(31,44) Les facteurs de risque liés à la perfusion nécessitent des études complémentaires incluant des patients ayant des posologies diverses afin de permettre la comparaison d'un maximum de modalités d'administration.

# Partie expérimentale

## Contexte

Suite à la notification d'un nombre de cas exceptionnellement élevé d'encéphalopathies induites par l'ifosfamide (EII) par les services d'oncopédiatrie de Clermont Ferrand, Montpellier, Rennes et Nantes après changement de marché de ces établissements vers l'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>, une enquête de pharmacovigilance a été ouverte le 27 mars 2015.

En septembre 2015 l'ANSM révèle que le taux de CEA est « anormalement élevé dans la spécialité IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> ». En réponse l'ANSM demande à EG LABO de démontrer que l'augmentation du CEA ne représente pas un risque d'encéphalopathie.(45)

En février 2016, le comité technique de pharmacovigilance conclu à un signal positif avec un risque d'encéphalopathie multiplié par 4 chez l'enfant. Le comité technique de pharmacovigilance demande à ce que des études rétrospectives soient menées sur les EII afin de mieux identifier les facteurs de risque. En réponse à ce signal l'ANSM abaisse la durée de péremption de 24 à 7 mois de l'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> sur la base de données de stabilité montrant un taux de CEA plus important après 7 mois de fabrication. En parallèle l'ANSM a démarré une étude de stabilité sur les deux spécialités d'ifosfamide.(13)

Comme d'autres centres en France notre étude s'inscrit en réponse à la demande d'études rétrospectives formulé par le comité technique de pharmacovigilance. L'avantage que peuvent présenter les études menées par les établissements de santé par rapport aux études menées par les CRPV, est qu'elles ne sont pas impactées par le biais de la notification. Cette étude a également eu pour but de savoir si oui ou non nous pouvons imputer un nombre plus important d'EII, dans nos établissements, à l'utilisation de l'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>. A la différence des CRPV, nous avons élargi notre étude aux patients adultes.

# Présentation de l'étude

Cette étude a été réalisée conjointement sur l'ensemble des services du Centre Régional Léon Bérard (CLB) et de l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de Lyon (IHOP).

Le CLB est reconnu pôle régional de référence en oncologie. Il s'agit d'un établissement privé à but non lucratif, ayant la capacité de prendre en charge l'ensemble des pathologies cancéreuses de l'adulte.

L'IHOP est un centre spécialisé dans les pathologies cancéreuses de l'enfant et géré de façon conjointe par le centre hospitalo-universitaire de Lyon (Hospices Civils de Lyon) et le CLB.

Le service pharmaceutique de ces deux établissements est mutualisé, il existe une unique unité de préparation des cytotoxiques pour les deux établissements.

## Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée auprès de deux groupes de patients ayant été traités par de l'ifosfamide. Le premier groupe est constitué de patients ayant reçu la spécialité IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>, le deuxième groupe ayant reçu l'autre spécialité, l'HOLOXAN<sup>®</sup>.

A l'heure actuelle cette étude est la plus grande étude de ce type jamais réalisée sur l'analyse des facteurs de risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide.

# Objectifs

## 1. Objectif principal

Notre objectif principal a été de répondre à la question : l'IFOSFAMIDE EG® a-t-il été responsable d'une augmentation des cas d'encéphalopathie dans nos établissements ?

La réponse à cette question nous a amené à vouloir estimer et comparer les fréquences de survenue d'encéphalopathie chez les patients traités par HOLOXAN® et chez les patients traités par IFOSFAMIDE EG®, afin de déterminer si le risque de développer une encéphalopathie est plus important avec l'une ou l'autre de ces spécialités, et ainsi répondre à la question ayant motivé la réalisation de cette étude.

Pour répondre au mieux à cette question, nous avons dû nous assurer que les patients que nous allions comparer étaient bien comparables. Ceci passe inévitablement par la recherche de facteurs de risque chez les patients étudiés.

## 2. Objectifs secondaires

Mettre à profit les données générées par cette étude afin de réévaluer les facteurs de risque déjà suspectés par des études précédentes ou d'identifier de nouveaux facteurs de risque de développer une EII.

Ainsi une multitude de potentiels facteurs de risque ont pu être analysés grâce à cette étude : caractéristiques du patient, données biologiques, caractéristiques de la perfusion, traitements concomitants.

# Matériels et méthodes

## 1. Recueil des données

L'ensemble des traitements reçus par un patient au CLB ou à l'IHOP, ainsi que les caractéristiques des traitements, sont implémentés automatiquement dans son dossier médical informatisé. L'ensemble du dossier médical des patients est informatisé. Il regroupe tous les avis et comptes rendus médicaux, résultats d'examens et d'analyses biologiques, même lorsque ces comptes rendus proviennent d'un établissement extérieur. Cette centralisation des données médicales du patient permet un accès rapide et exhaustif à l'historique médical des patients.

La première étape du recueil des données a consisté en une extraction automatisée de tous les numéros de dossier informatisé des patients traités par ifosfamide sur la période définie. Chaque dossier a ensuite été analysé et a fait l'objet d'un recueil de données de façon anonymisé.

### a. Période de recrutement

La période de recrutement s'étend du 01/08/2013 au 22/05/2016. Elle a été déterminée en fonction des dates de changement de spécialité au sein de l'établissement afin d'inclure une proportion la plus équivalente possible de patients traités par HOLOXAN® et par IFOSFAMIDE EG®.

Le premier changement de marché a eu lieu le 24/02/2015, date à laquelle l'HOLOXAN® a été remplacé par l'IFOSAMIDE EG®. Devant la suspicion d'une toxicité plus importante de l'IFOSAMIDE EG® un nouveau changement de marché avec retour à la spécialité HOLOXAN® a eu lieu le 23/05/2016.

Les patients ayant continué à être traités par ifosfamide après la date de fin de recrutement ont fait l'objet d'une analyse de données la plus avancée possible, soit jusqu'à la date de recueil effective des données.

## b. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'études sont ceux ayant reçu un traitement par HOLOXAN® ou IFOSFAMIDE EG® entre le 01/08/13 et le 22/05/16 au Centre Régional Léon Bérard ou à l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique.

## c. Critères d'exclusion

Les patients présentant un ou plusieurs des critères suivants ont été exclus de l'analyse :

-Patients ayant été traités par de l'ifosfamide fourni par le promoteur d'un essai clinique.

-Patients dont le traitement (ou une partie du traitement) par ifosfamide a été préparé et administré dans un autre établissement.

## d. Variables recueillies

En premier lieu, il a été recherché si les patients avaient présenté un épisode d'encéphalopathie. Après un épisode d'encéphalopathie dans le cas où le traitement n'a pas été arrêté, une recherche d'un second épisode après réintroduction a été effectué.

La période à laquelle les paramètres ont été relevés différait selon la survenue ou non d'un épisode d'encéphalopathie :

- soit au moment de l'épisode d'encéphalopathie si un tel événement est survenu ;
- soit lors de la dernière cure comprenant de l'ifosfamide administrée au patient en l'absence d'épisode d'encéphalopathie.

Les caractéristiques suivantes des patients ont été recueillies : sexe, âge, paramètres morphométriques (poids et taille), performance status (PS), métastases cérébrales.

Les pathologies traitées ont été regroupées en quatre catégories : sarcome, cancer hématologique, tumeur germinale et autre.

Les paramètres biologiques suivants ont été recueillis dans les bilans pré cure des patients : bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale), débit de filtration glomérulaire (calculé par CKD-EPI), hémoglobinémie. L'albuminémie n'a pas été recueillie car elle n'est pas systématiquement mesurée avant chaque cure.

Les caractéristiques du traitement recueilli comprenaient : la date de début de traitement par ifosfamide, la date de fin de traitement par ifosfamide, la durée du traitement par ifosfamide, la spécialité(s) d'ifosfamide administrée(s), le type de protocole de chimiothérapie comprenant l'ifosfamide prescrit au patient, la posologie d'ifosfamide, le nombre de cures réalisées, la dose cumulée de la spécialité d'ifosfamide utilisée.

Nous avons déterminé une liste de traitement concomitant à recueillir. Cette liste comprenait des inhibiteurs enzymatiques forts du CYP 3A4 (indinavir, ritonavir, saquinavir, fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, télithromycine, clarithromycine, erythromycine, vérapamil, diltiazem), des inhibiteurs enzymatiques forts du CYP 2B6 (thiotépa, clopidogrel, voriconazole), l'aprépitant, tout traitement opioïde fort ou faible, traitement concomitant ou antécédent de traitement par cisplatine.

## 2. Analyse

### a. Analyse de l'évènement encéphalopathie

Les patients pour lesquels un épisode d'encéphalopathie a été retenu sont les suivants : patients pour lesquels l'analyse du dossier médical retrouve un diagnostic d'encéphalopathie à l'ifosfamide.

Les patients pour lesquels un épisode d'encéphalopathie n'a pas été retenu sont les suivants : patients pour lesquels le diagnostic différentiel fait état de plusieurs étiologies possibles et chez qui il subsiste un doute quant à l'étiologie de l'encéphalopathie.

### b. Cas particulier des patients ayant reçu les deux traitements

Un certain nombre de patients ont été traité à la fois par l'HOLOXAN® et par l'IFOSFAMIDE EG®. Des conventions ont été prises afin d'analyser la survenue d'encéphalopathie chez ces patients.

Dans un premier temps, les données ont été recueillies pour chaque traitement séparément. Si ces patients ont présenté une encéphalopathie sous une spécialité et qu'ils ont ensuite reçu une autre spécialité, alors la seconde spécialité ne sera pas prise en compte dans l'analyse. Les durées des deux traitements sous les deux spécialités s'additionnent si elles ont été administrées avant l'encéphalopathie.

### c. Outils statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS institute). Si les données étaient qualitatives elles ont été comparées à l'aide d'un test du Khi2 ( $n > 5$ ) ou de Fisher ( $n < 5$ ). Si les données étaient quantitatives elles ont été comparées à l'aide du test de Wilcoxon.

Afin de déterminer des facteurs de risque, une analyse par régression logistique univariée puis multivariée avec élimination pas à pas des résultats non significatifs à 5% a été effectuée.

# Résultats

## Description de la population étudiée

Nous avons inclus 496 patients qui avaient reçu un traitement par ifosfamide durant la période de recueil. Parmi ces patients, 257 ont été traités uniquement par HOLOXAN<sup>®</sup>, 166 ont été traités par IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>, 40 ont reçu de l'HOLOXAN<sup>®</sup> puis de l'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>, et 33 ont reçu de l'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> puis de l'HOLOXAN<sup>®</sup>. Enfin 42 patients ont présenté une EII ; 12 sous HOLOXAN<sup>®</sup>, 26 sous IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>, et 4 patients ont présenté une encéphalopathie lors du switch de leur traitement d'HOLOXAN<sup>®</sup> par IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>. La répartition des patients en fonction du traitement reçu et de la survenue ou non d'encéphalopathie est représentée par *la figure 4*.

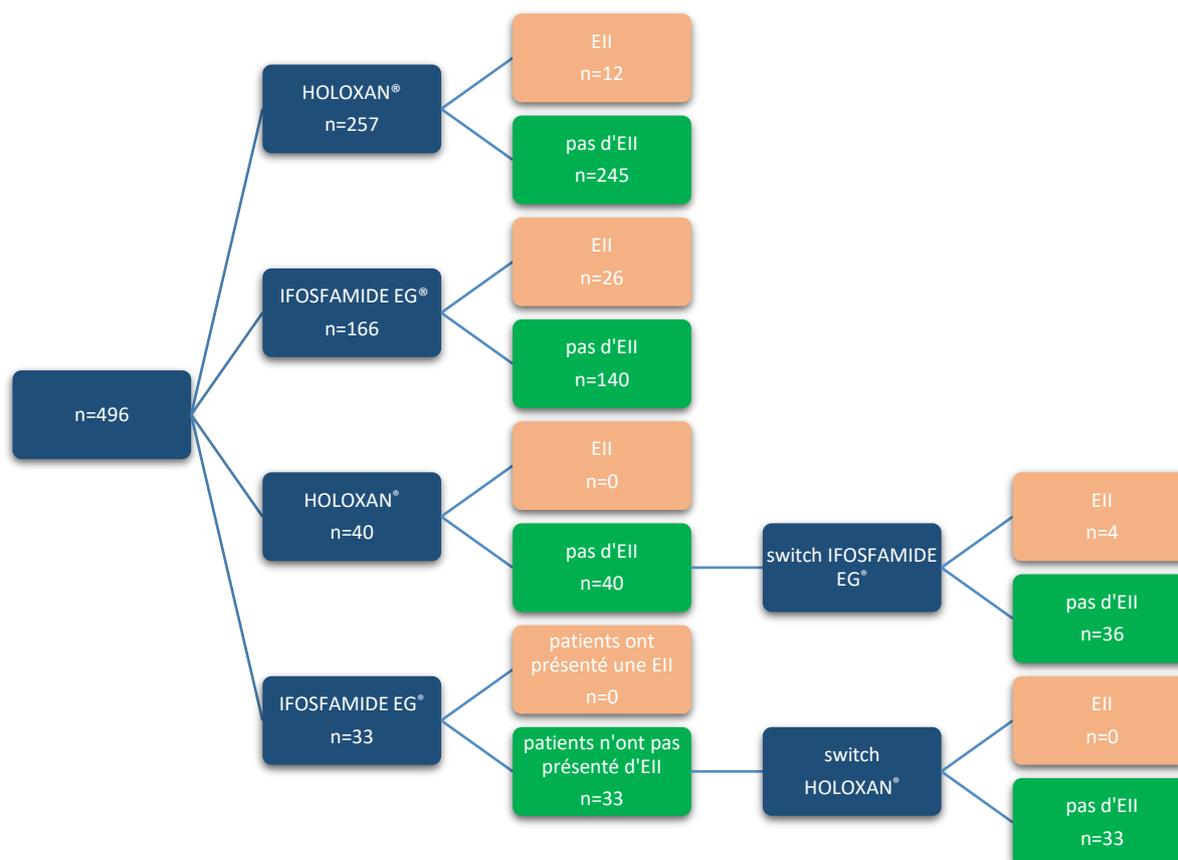
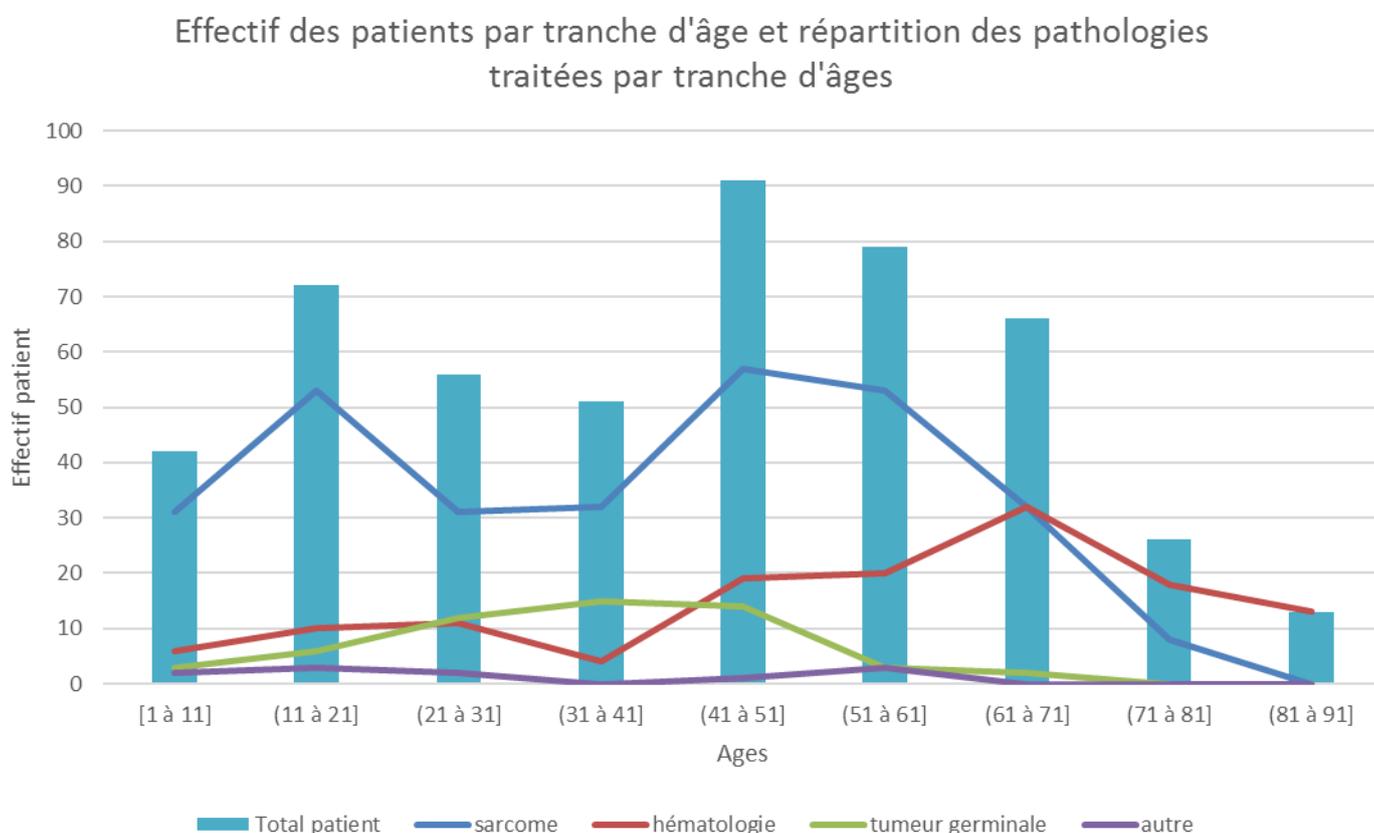


Figure 4 : répartition des patients en fonction du traitement reçu et de la survenue ou non d'encéphalopathie

## 1. Répartition des patients par tranche d'âge :

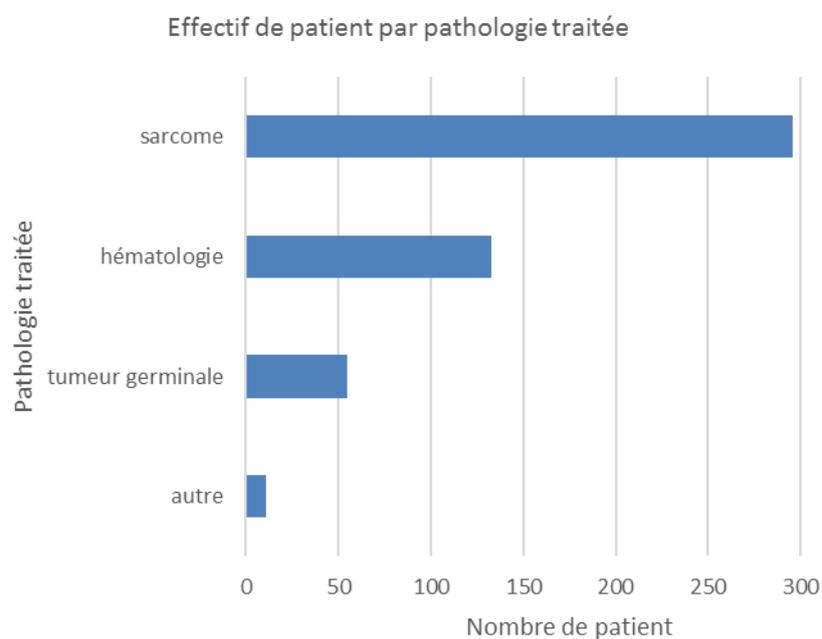
Les patients se répartissent entre 1 et 91 ans, la moyenne d'âge est de 42 ans et la médiane de 45 ans. La représentation de toutes les classes d'âge au sein de la population étudiée permet d'évaluer un éventuel risque augmenté d'EII lié à l'âge des patients. Les patients ayant moins de 61 ans étaient majoritairement traités pour un sarcome, ceux ayant plus de 61 ans pour une hémopathie maligne. Le *graphique 1* représente la répartition des patients inclus par tranche d'âge et la répartition des pathologies traitées par tranche d'âge.



*Graphique 1 : répartition des patients inclus par tranche d'âge et répartition des pathologies traitées par tranche d'âge*

## 2. Répartition des patients par pathologie traitée :

Plus de la moitié des patients inclus était traités pour un sarcome. Les patients traités pour une hémopathie maligne et pour une tumeur germinale sont également représentés dans la population des patients inclus avec des effectifs respectifs de 133 et 55. Le *graphique 2* représente la répartition des patients par pathologie traitée.



*Graphique 2 : répartition des patients par pathologie traitée*

## 3. Répartition des patients en fonction de leur débit de filtration glomérulaire :

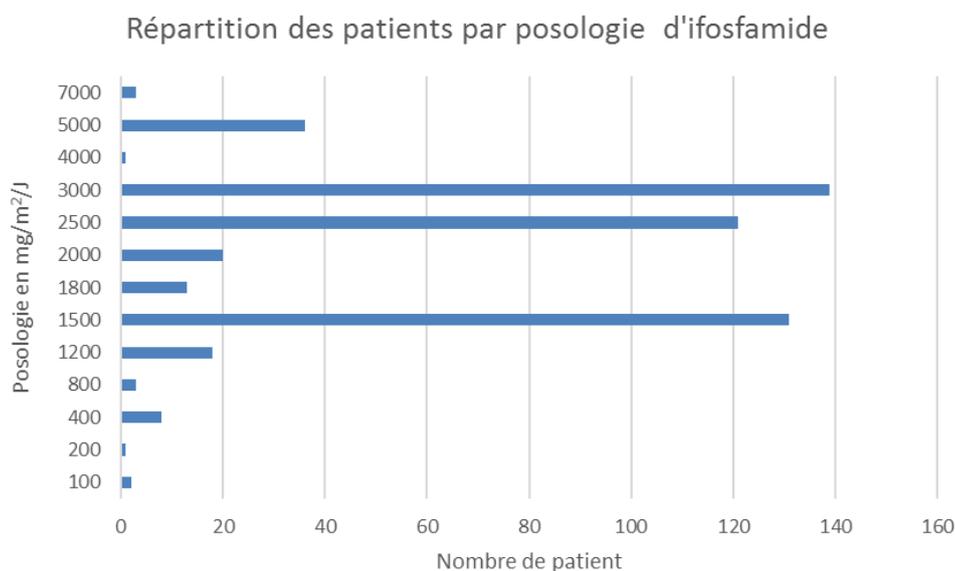
La totalité des patients inclus présentait un DFG, calculé par la formule CKD-EPI, supérieur à 30 mL/min ; 80.1% des patients présentaient un DFG supérieur à 90 mL/min.

#### 4. Répartition des patients en fonction de leur Performance Status (PS) :

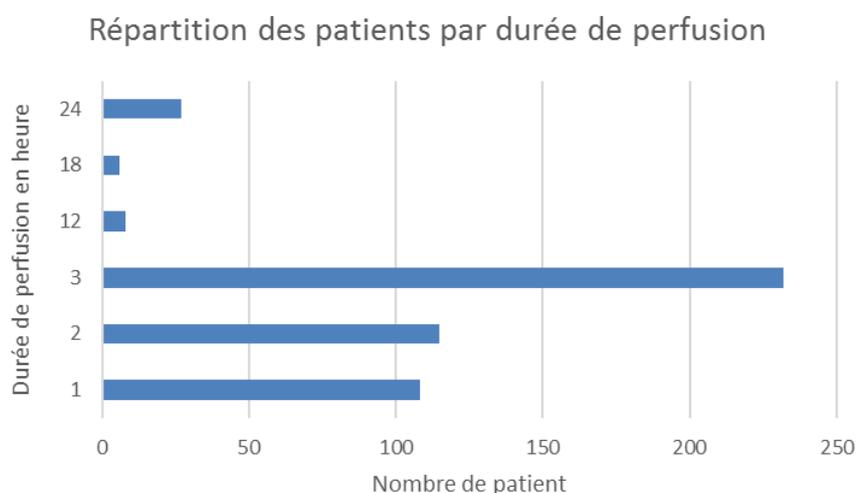
Les patients inclus présentaient pour 82% d'entre eux un PS de 0 ou 1. Les patients ayant un PS plus élevé étaient peu représentés, avec 13.7% de patient présentant un PS à 2, 3.5% un PS à 3 et 0.8% un PS à 4.

#### 5. Différents protocoles et modalités d'administration utilisés :

Au total 55 protocoles d'ifosfamide différents ont été utilisés chez les patients inclus. Les posologies et modalités d'administration de l'ifosfamide ont donc été variables d'un patient à l'autre. Les *graphiques 3 et 4* présentent la répartition des patients par posologie d'ifosfamide et durée de perfusion.



Graphique 3 : répartition des patients par posologie d'ifosfamide



Graphique 4 : répartition des patients par durée de perfusion

On observe une surreprésentation des posologies de 2500 et 3000 mg/m<sup>2</sup>, qui correspondent aux posologies utilisées dans le traitement des sarcomes. La durée de perfusion de 3 heures surreprésentée correspond également à la durée de perfusion utilisée dans les protocoles de traitement des sarcomes. La description des principaux protocoles utilisés est disponible en *annexe 2*.

## 6. Symptomatologie présentée par les patients lors des EII :

Les symptômes présentés par les patients inclus lors de leur EII sont de natures et de gravités variées, allant de la confusion au coma profond. 15 patients ont présenté des hallucinations auditives ou visuelles, 2 patients ont présenté des crises convulsives et 2 patients ont été dans un coma profond. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés, ont été la survenue de troubles psychiatriques, de confusions, de clonies, de troubles musculo squelettiques.

# Objectif principal : Y a-t-il plus d'encéphalopathies sous IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> que sous HOLOXAN<sup>®</sup> ?

## 1. Description des deux cohortes

Au sein de la population précédemment décrite, deux cohortes de patient ont été constituées pour répondre à l'objectif principal de l'étude. Afin d'éviter un biais d'analyse, les patients ayant reçu les deux spécialités de façon alternative n'ont pas été pris en compte dans l'analyse. Seuls les patients ayant reçu l'un ou l'autre des traitements ont été comparés pour répondre à l'objectif principal.

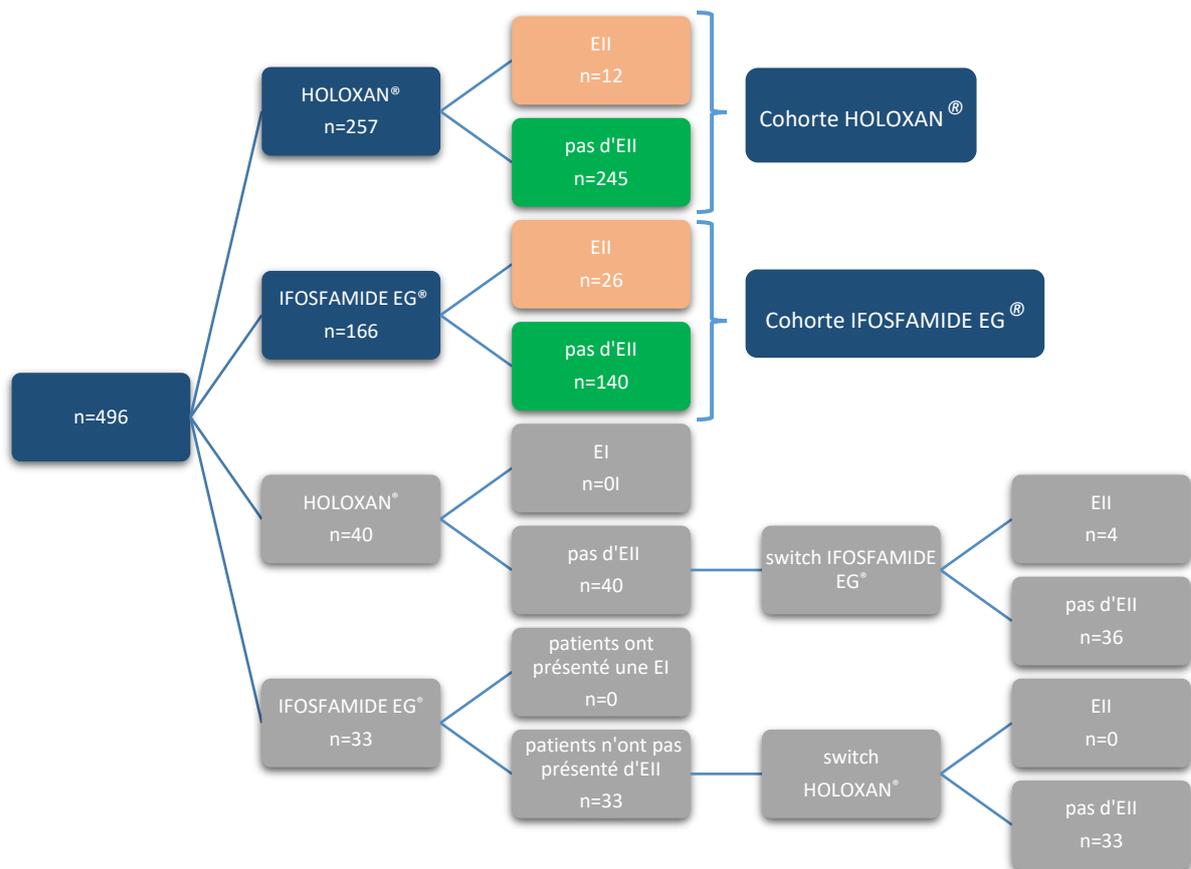


Figure 5 : répartition des patients dans les cohortes HOLOXAN<sup>®</sup> et IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>

## 2. Comparaison des deux cohortes

Nous avons dû nous assurer, dans un premier temps, que les deux cohortes précédemment présentées étaient bien comparables vis-à-vis du risque d'encéphalopathie.

### a. Age, sexe et caractères morphométriques :

Nous n'observons aucune différence significative entre les deux cohortes de patients concernant leur sexe ( $p=0,879$ ), leur âge ( $p=0,932$ ) et leurs caractéristiques morphométriques. Les résultats sont présentés dans le *tableau 1*.

		<b>HOLOXAN®</b> <b>N=257</b>	<b>IFOSFAMIDE EG®</b> <b>N=166</b>	<b>Total</b> <b>N=423</b>	
<b>Age</b>	<i>N</i>	257	166	423	P = 0.932 <sup>b</sup>
	<i>Moyenne (Et)</i>	42.9 (22.7)	43.1 (20.2)	43.0 (21.7)	
	<i>Médiane (min; max)</i>	46.0 (1; 87)	45.5 (1; 91)	46.0 (1; 91)	
<b>Sexe</b>	<i>F</i>	108 (42.0%)	71 (42.8%)	179 (42.3%)	P = 0.879 <sup>c</sup>
	<i>M</i>	149 (58.0%)	95 (57.2%)	244 (57.7%)	
<b>Taille</b>	<i>N</i>	257	166	423	P = 0.215 <sup>b</sup>
	<i>Moyenne (Et)</i>	163.8 (19.9)	167.0 (15.9)	165.1 (18.5)	
	<i>Médiane (min; max)</i>	168.0 (79; 188)	170.0 (79; 195)	168.0 (79; 195)	
<b>Poids</b>	<i>N</i>	257	166	423	P = 0.944 <sup>b</sup>
	<i>Moyenne (Et)</i>	64.2 (21.1)	65.2 (18.1)	64.6 (20.0)	
	<i>Médiane (min; max)</i>	65.0 (9; 127)	65.5 (7; 124)	65.0 (7; 127)	
<b>IMC</b>	<i>N</i>	257	166	423	P = 0.839 <sup>b</sup>
	<i>Moyenne (Et)</i>	23.1 (5.1)	23.0 (4.6)	23.1 (4.9)	
	<i>Médiane (min; max)</i>	23.0 (13; 44)	23.0 (11; 39)	23.0 (11; 44)	

a: Fisher exact, b: Wilcoxon, c: Khi2

Tableau 1 : comparaison des cohortes HOLOXAN® et IFOSFAMIDE EG® : âge, sexe, caractéristiques morphométriques

## b. Performance status et présence de métastases cérébrales

Aucune différence significative concernant l'état de santé général, évalué par le PS ( $p=0.091$ ), et la présence ou non de métastases cérébrales ( $p=0.123$ ) n'a été mise en évidence entre les deux cohortes de patient. Les résultats sont détaillés dans le *tableau 2*.

		<b>HOLOXAN®</b>	<b>IFOSFAMIDE EG®</b>	<b>Total</b>	
		<b>N=257</b>	<b>N=166</b>	<b>N=423</b>	
<b>Métastase cérébrale</b>	<i>Non</i>	210 (81.7%)	145 (87.3%)	355 (83.9%)	P = 0.123 <sup>c</sup>
	<i>Oui</i>	47 (18.3%)	21 (12.7%)	68 (16.1%)	
	<i>Donnée manquante</i>	5	1	6	
<b>PS</b>	<i>0</i>	73 (29.0%)	37 (22.4%)	110 (26.4%)	P = 0.091 <sup>a</sup>
	<i>1</i>	133 (52.8%)	100 (60.6%)	233 (55.9%)	
	<i>2</i>	33 (13.1%)	24 (14.5%)	57 (13.7%)	
	<i>3</i>	12 (4.8%)	2 (1.2%)	14 (3.4%)	
	<i>4</i>	1 (0.4%)	2 (1.2%)	3 (0.7%)	

a: Fisher exact    b: Wilcoxon    c: Khi2

*Tableau 2 : comparaison des cohortes HOLOXAN® et IFOSFAMIDE EG® : PS, métastases cérébrales*

## c. Constantes biologiques :

Concernant les constantes biologiques, on observe des différences significatives entre les deux groupes. En effet, les taux de GGT et de PAL sont plus élevés chez les patients traités par IFOSFAMIDE EG®. Sept patients présentent un taux de PAL supérieur à 2,5 fois la normale contre quatre patients dans le groupe HOLOXAN® ( $p=0.002$ ), et 26 patients traités par IFOSFAMIDE EG®, ont un taux de GGT supérieur à 2,5 fois la normale, contre 16 dans le groupe HOLOXAN® ( $p<0.001$ ). On observe également que les patients du groupe IFOSFAMIDE EG® ont un taux d'hémoglobine plus bas avec une moyenne à 108,2+/-16.5g/L contre 116,7+/-18.1g/L dans le groupe HOLOXAN® ( $p<0.001$ ). Les résultats sont détaillés dans le *tableau 3*.

		<b>HOLOXAN® N=257</b>	<b>IFOSFAMIDE EG® N=166</b>	<b>Total N=423</b>	
<b>ASAT</b>	<i>Donnée manquante</i>	4	0	4	P = 0.851 <sup>a</sup>
	5N - 20N	2 (0.8%)	2 (1.2%)	4 (1.0%)	
	3N - 5N	2 (0.8%)	1 (0.6%)	3 (0.7%)	
	N-3N	17 (6.7%)	14 (8.4%)	31 (7.4%)	
	N	232 (91.7%)	149 (89.8%)	381 (90.9%)	
<b>ALAT</b>	<i>Donnée manquante</i>	4	0	4	P = 0.392 <sup>a</sup>
	> 20N	1 (0.4%)	1 (0.6%)	2 (0.5%)	
	5N - 20N	1 (0.4%)	1 (0.6%)	2 (0.5%)	
	3N - 5N	2 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	
	N-3N	18 (7.1%)	19 (11.4%)	37 (8.8%)	
N	231 (91.3%)	145 (87.3%)	376 (89.7%)		
<b>GGT</b>	<i>Donnée manquante</i>	4	3	7	P = <0.00 1 <sup>a</sup>
	5N - 20N	3 (1.2%)	9 (5.5%)	12 (2.9%)	
	2,5N - 5N	13 (5.1%)	17 (10.4%)	30 (7.2%)	
	N - 2,5N	34 (13.4%)	34 (20.9%)	68 (16.3%)	
	N	203 (80.2%)	103 (63.2%)	306 (73.6%)	
<b>PAL</b>	<i>Donnée manquante</i>	4	9	13	P = 0.002 <sup>a</sup>
	5N - 20N	1 (0.4%)	3 (1.9%)	4 (1.0%)	
	2,5N - 5N	3 (1.2%)	4 (2.5%)	7 (1.7%)	
	N - 2,5N	31 (12.3%)	37 (23.6%)	68 (16.6%)	
	N	218 (86.2%)	113 (72.0%)	331 (80.7%)	
<b>Bilirubine totale</b>	<i>Donnée manquante</i>	7	10	17	P = 0.293 <sup>a</sup>
	> 10N	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.2%)	
	3N - 10N	2 (0.8%)	1 (0.6%)	3 (0.7%)	
	1,5N - 3N	2 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	
	N-1,5N	3 (1.2%)	5 (3.2%)	8 (2.0%)	
	N	243 (97.2%)	149 (95.5%)	392 (96.6%)	
<b>DFG</b>	<i>Donnée manquante</i>	4	0	4	P = 0.706 <sup>c</sup>
	1 (>90)	199 (78.7%)	136 (81.9%)	335 (80.0%)	
	2 (60 à 89)	44 (17.4%)	24 (14.5%)	68 (16.2%)	
	3 (30 à 59)	10 (4.0%)	6 (3.6%)	16 (3.8%)	
<b>Hb</b>	N	256	166	422	P = <0.00 1 <sup>b</sup>
	Moyenne (Et)	116.7 (18.1)	108.2 (16.5)	113.3 (17.9)	
	Médiane (min; max)	118.0 (76; 168)	107.0 (70; 149)	112.5 (70; 168)	

a: Fisher exact, b: Wilcoxon, c: Khi2

Tableau 3 : comparaison des cohortes HOLOXAN® et IFOSFAMIDE EG® : constantes biologiques

#### d. Caractéristiques des protocoles employés :

Mis à part le nombre de cures qui apparait significativement plus grand dans le groupe HOLOXAN® (p=0.038), les deux groupes sont comparables vis-à-vis de la posologie (p=0,291), la durée de perfusion (p=0,084), la vitesse de perfusion (0,612), le nombre de jour d'administration (p=0,351), et la durée d'une cure (p=0,929). Les résultats sont détaillés dans le *tableau 4*.

		HOLOXAN® N=257	IFOSFAMIDE EG® N=166	Total N=423	
<b>Posologie mg/m<sup>2</sup>/J</b>	<i>N</i>	257	166	423	
	<i>Moyenne (Et)</i>	2381.3 (1031.1)	2544.6 (1121.6)	2445.4 (1069.2)	P = 0.291 <sup>b</sup>
	<i>Médiane (min; max)</i>	2500.0 (100; 7000)	2500.0 (400; 7000)	2500.0 (100; 7000)	
<b>Nombre de cures</b>	1	27 (10.5%)	24 (14.5%)	51 (12.1%)	P = 0.038 <sup>a</sup>
	2	58 (22.6%)	35 (21.1%)	93 (22.0%)	
	3	23 (8.9%)	23 (13.9%)	46 (10.9%)	
	4	39 (15.2%)	30 (18.1%)	69 (16.3%)	
	[5-10[	97 (37.7%)	53 (31.9%)	150 (35.5%)	
	10 +	13 (5.1%)	1 (0.6%)	14 (3.3%)	
<b>Dose cumulée</b>	<i>N</i>	257	166	423	
	<i>Moyenne (Et)</i>	47981.9 (41312.9)	40195.4 (31487.7)	44926.2 (37914.7)	P = 0.132 <sup>b</sup>
	<i>Médiane (min; max)</i>	38100.0 (1250; 219400)	32800.0 (1440; 153200)	36500.0 (1250; 219400)	
<b>Durée de perfusion h</b>	1	54 (21.0%)	33 (19.9%)	87 (20.6%)	P = 0.084 <sup>a</sup>
	2	74 (28.8%)	30 (18.1%)	104 (24.6%)	
	3	113 (44.0%)	87 (52.4%)	200 (47.3%)	
	12	1 (0.4%)	3 (1.8%)	4 (0.9%)	
	18	3 (1.2%)	2 (1.2%)	5 (1.2%)	
	24	12 (4.7%)	11 (6.6%)	23 (5.4%)	
<b>Vitesse de perfusion en mg/m<sup>2</sup>/h</b>	<i>N</i>	257	166	423	
	<i>Moyenne (Et)</i>	1014.4 (413.1)	982.6 (424.4)	1001.9 (417.4)	P = 0.612 <sup>b</sup>
	<i>Médiane (min; max)</i>	833.3 (33; 1800)	833.3 (83; 1800)	833.3 (33; 1800)	
<b>Nombre de jour d'administration</b>	1	52 (20.2%)	34 (20.5%)	86 (20.3%)	P = 0.351 <sup>a</sup>
	2	39 (15.2%)	19 (11.4%)	58 (13.7%)	
	3	126 (49.0%)	85 (51.2%)	211 (49.9%)	
	4	16 (6.2%)	5 (3.0%)	21 (5.0%)	
	5	23 (8.9%)	21 (12.7%)	44 (10.4%)	
	14	1 (0.4%)	2 (1.2%)	3 (0.7%)	
<b>durée d'une cure</b>	=<24H	52 (20.2%)	34 (20.5%)	86 (20.3%)	P = 0.929 <sup>c</sup>
	>24H<=72H	165 (64.2%)	104 (62.7%)	269 (63.6%)	
	>72H	40 (15.6%)	28 (16.9%)	68 (16.1%)	

a: Fisher exact

b: Wilcoxon

c: Khi2

Tableau 4 : comparaison des cohortes HOLOXAN® et IFOSFAMIDE EG® : caractéristiques des protocoles

e. Traitements concomitants et antécédents d'exposition au cisplatine :

Les deux groupes apparaissent comme comparables au niveau des traitements concomitants par aprépitant ( $p=0,818$ ) et opioïdes ( $p=0,491$ ), ainsi que vis-à-vis des antécédents d'exposition au cisplatine ( $p=0,143$ ). L'association aux inhibiteurs enzymatiques autres que l'aprépitant n'a pas été prise en compte en raison du faible effectif de patients concernés. Au total, 7 patients ont eu une prescription concomitante d'un inhibiteur puissant des CYP 450 (macrolides, fluconazole, clopidogrel et verapamil), dont un seul patient traité par IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>. Aucun de ces patients n'a fait d'encéphalopathie. Les résultats sont détaillés dans le *tableau 5*.

		<b>HOLOXAN<sup>®</sup></b> <b>N=257</b>	<b>IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup></b> <b>N=166</b>	<b>Total</b> <b>N=423</b>	
<b>aprépitant</b>	<i>Non</i>	87 (33.9%)	58 (34.9%)	145 (34.3%)	P = 0.818 <sup>c</sup>
	<i>Oui</i>	170 (66.1%)	108 (65.1%)	278 (65.7%)	
<b>Opioïdes</b>	<i>Non</i>	145 (56.4%)	88 (53.0%)	233 (55.1%)	P = 0.491 <sup>c</sup>
	<i>Oui</i>	112 (43.6%)	78 (47.0%)	190 (44.9%)	
<b>cisplatine</b>	<i>Non</i>	213 (82.9%)	128 (77.1%)	341 (80.6%)	P = 0.143 <sup>c</sup>
	<i>Oui</i>	44 (17.1%)	38 (22.9%)	82 (19.4%)	

a: Fisher exact    b: Wilcoxon    c: Khi2

*Tableau 5 : comparaison des cohortes HOLOXAN<sup>®</sup> et IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> : traitements concomitants et antécédents de traitement par cisplatine*

### 3. Comparaison du taux d'encéphalopathies sous HOLOXAN® et sous IFOSFAMIDE EG®

Au sein du groupe HOLOXAN®, 4,7 % [2,4% ; 8,0%] des patients ont présenté une EII contre 15,7 % [10,5% ; 22,1%] pour les patients traités par IFOSFAMIDE EG®. Le taux d'encéphalopathie est donc plus de trois fois supérieur dans le groupe IFOSFAMIDE EG® ( $p < 0.001$ ). L'odds ratio calculé est de 3.79 (intervalle de confiance à 95% [1,85 ; 7,75]). Les résultats sont détaillés dans le *tableau 6*.

	<b>HOLOXAN®</b> <b>N=257</b>	<b>IFOSFAMIDE EG®</b> <b>N=166</b>	<b>Test du Khi<sup>2</sup></b>
Nombre Encéphalopathie IFO	12 (4.7%)	26 (15.7%)	p < 0.001
Intervalle de confiance à 95 %	[2.4% ; 8.0%]	[10.5% ; 22.1%]	

*Tableau 6 : Comparaison du taux d'encéphalopathie HOLOXAN VS IFOSFAMIDE EG*

<b>OR= 3,79 ; IC95% [1,85 ; 7,75]</b>
---------------------------------------

# Objectif secondaire : Identification des facteurs de risque

## 1. Description des deux cohortes :

Afin d'identifier des facteurs de risque d'EII, deux cohortes de patients ont été constituées en fonction de la survenue ou non d'une EII. Nous avons inclus 454 patients dans la cohorte des patients n'ayant pas présentés d'encéphalopathie au cours de leur traitement par ifosfamide et 42 patients dans la cohorte des patients ayant présentés un épisode d'encéphalopathie.

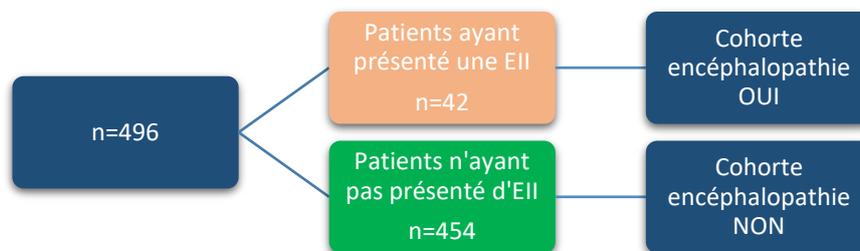


Figure 6 : répartition des patients dans les cohortes encéphalopathie et non encéphalopathie

## 2. Comparaison de la cohorte encéphalopathie vs non encéphalopathie

Des tests statistiques de comparaison ont été appliqués à chacune des variables mesurées afin de faire émerger des différences entre les deux groupes. Le détail de cette analyse est disponible en *annexe 1*.

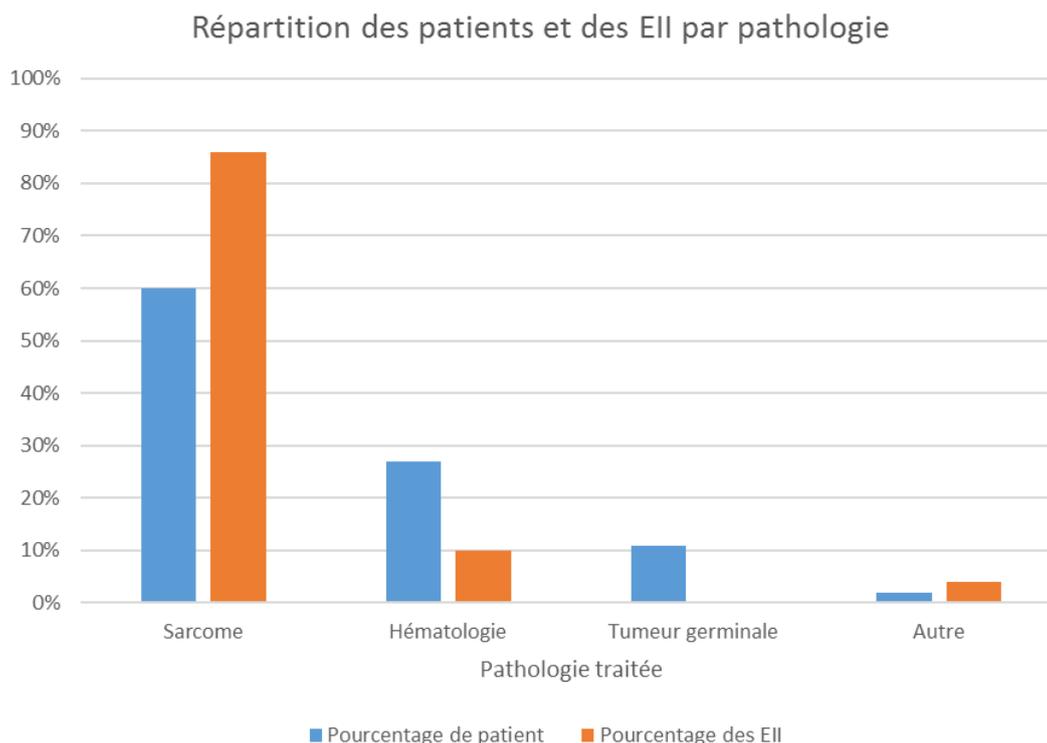
Cette première analyse montre des différences significatives entre les deux cohortes concernant la pathologie traitée ( $p < 0.001$ ), le sexe ( $p = 0.030$ ), le nombre de cures ( $p < 0.001$ ), le traitement opioïde ( $p < 0.001$ ), le taux d'ASAT ( $p < 0.001$ ) et d'ALAT ( $p = 0.018$ ), le taux de GGT ( $p < 0.001$ ) et de PAL ( $p < 0.001$ ), le taux de bilirubine ( $p = 0.006$ ), le taux d'hémoglobine ( $p = 0.028$ ), la posologie ( $p < 0.001$ ) et la durée de perfusion ( $p = 0.019$ ). Les autres variables sont comparables dans les deux groupes.

Afin d'identifier des facteurs de risque en lien avec la survenue d'une EII, les variables significativement différentes entre les deux cohortes ont été testées en analyse univariée. Certaines variables pour lesquelles une régression logistique était impossible n'ont pas fait l'objet d'une analyse univariée. Il s'agit du nombre de cures, du type de protocole et de la pathologie. Ces variables ont fait l'objet d'une analyse descriptive.

a. Analyse descriptive de quelques variables

- Répartition des EII par pathologie traitée :

Une application de la régression linéaire n'a pas été possible concernant la variable pathologie traitée en raison de l'absence de patient dans le groupe encéphalopathie traité pour une tumeur germinale. Une représentation descriptive a donc été faite concernant cette variable (*graphique 5*).

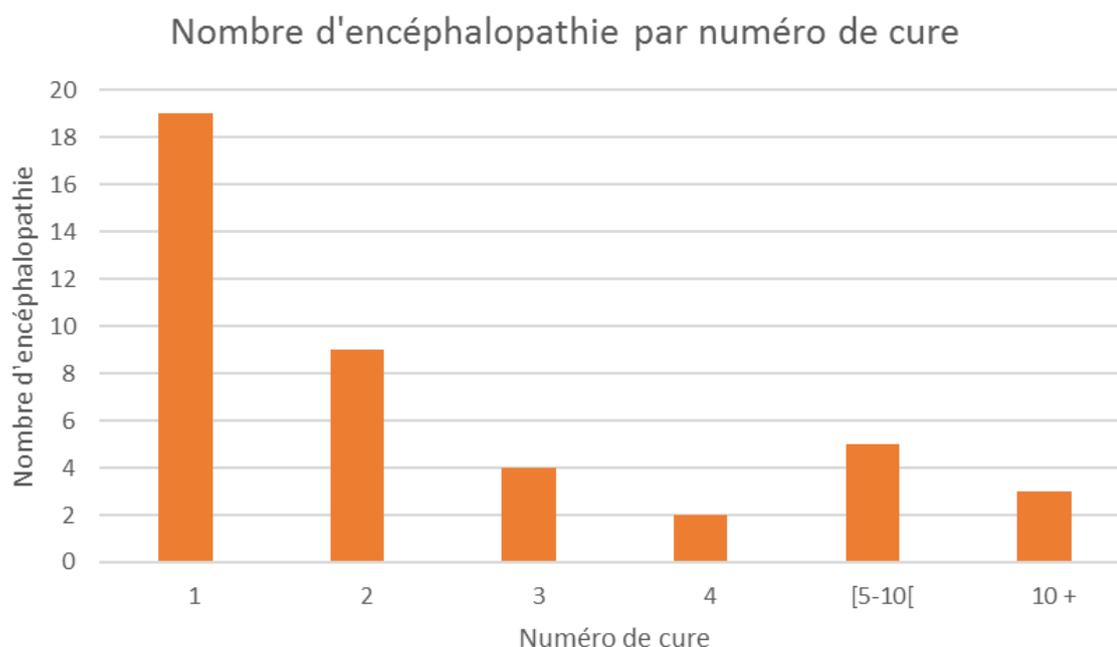


*Graphique 5 : répartition des indications de traitement dans la population étudiée et chez les patients ayant fait une encéphalopathie*

On observe que la majorité des patients ayant présenté une encéphalopathie était traitée pour un sarcome. Les patients traités pour un sarcome représentent 60% de la population étudiée et regroupent 86 % des cas d'EII. A contrario les patients traités pour une indication hématologique représentent 26% des patients traités et regroupent 10% des cas d'EII. Aucun patient traité pour une tumeur germinale n'a développé d'EII. Enfin les 2% des patients ayant été traités pour une indication « autre » (Verge, ovaire, bronchique à petite cellule) regroupent 4% des EII.

- Répartition des EII par numéro de cure :

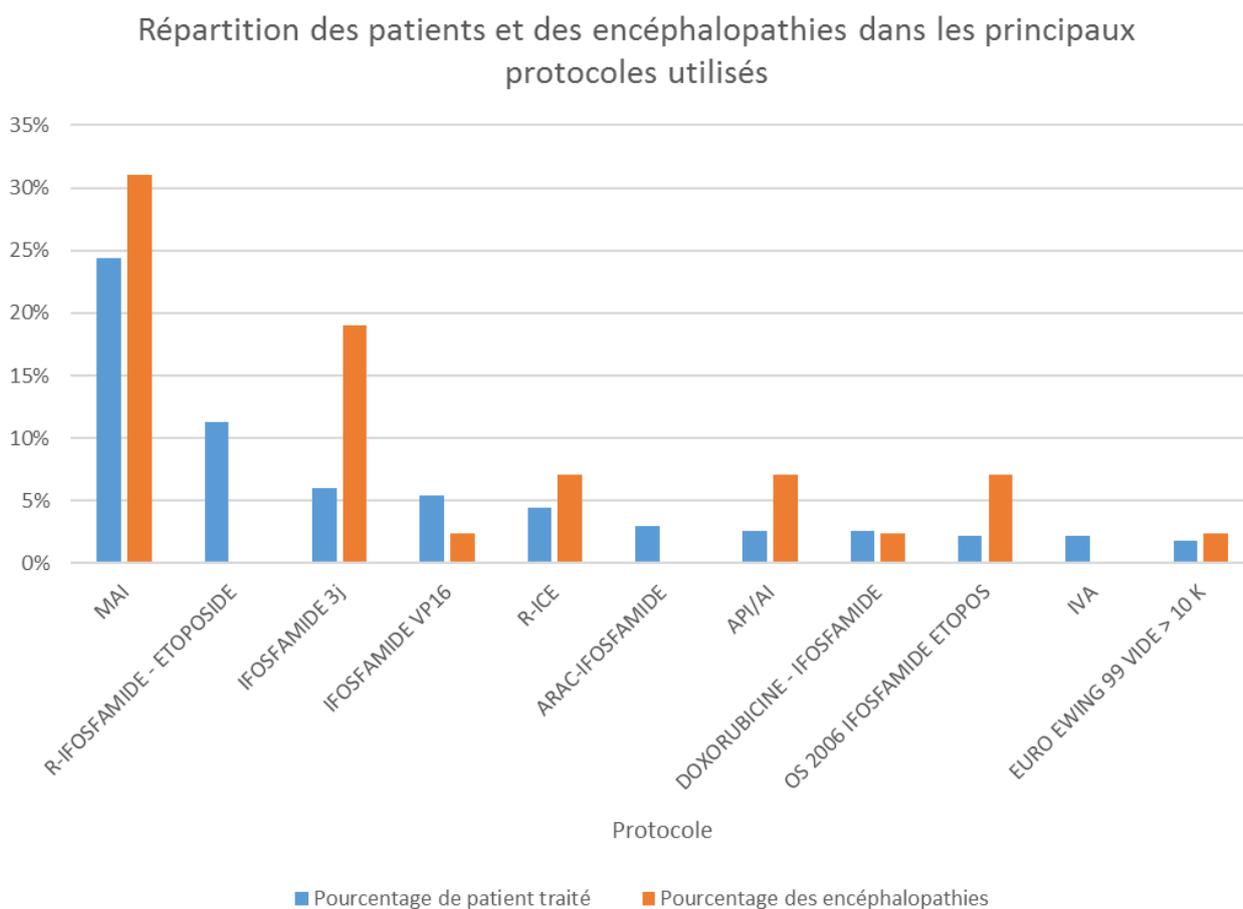
Le nombre de cures n'a pas été intégré à l'analyse des facteurs de risque pour la simple raison qu'un patient ne faisant pas d'EII aura forcément un nombre de cure indiqué plus important. Le relevé s'arrêtant au moment de l'EII, cette donnée ne peut que nous apporter une indication sur le délai d'apparition des EII et a donc un but simplement descriptif. Le *graphique 6* décrit cette donnée chez les patients ayant fait une EII. On observe que 66 % des EII se sont produites à la première ou à la deuxième cure, et que le nombre d'EII diminue au fur et à mesure que l'on avance dans les cures.



*Graphique 6 : Nombre d'encéphalopathie par numéro de cure*

- Répartition des EII par type de protocole :

Enfin, une dernière variable n'a pu être analysée ni par un test statistique simple, ni par régression linéaire ; Il s'agit du type de protocole. En effet, 55 protocoles différents ont été utilisés chez les patients inclus dans cette étude. La description des 11 protocoles les plus utilisés dans cette étude est disponible en *annexe 2*. On observe que les protocoles MAI, IFOSFAMIDE 3j, R-ICE, API/AI, OS 2006 IFOSFAMIDE ETOPOPHOS et EURO EWING concentrent un pourcentage d'encéphalopathie plus élevé que celui rapporté à l'ensemble des patients traités. Mise à part le R-ICE, les autres protocoles précédemment cités sont utilisés dans les traitements des sarcomes. Les protocoles R-ICE, R-IFOSFAMIDE-ETOPOSIDE et le protocole ARAC-IFOSFAMIDE sont utilisés en hématologie. Le graphique 7 représente la répartition des patients et des encéphalopathies dans les principaux protocoles utilisés.



Graphique 7 : Répartition des patients et des encéphalopathies dans les principaux protocoles utilisés

## b. Analyse univariée

En analyse univariée, le sexe féminin ( $p=0.03$ ), la présence d'aprépitant ( $p=0.07$ ), d'opioïde ( $<0.001$ ), une posologie supérieure à 3000 mg/m<sup>2</sup> ( $p=0.04$ ), ainsi qu'une durée de perfusion supérieure à une heure ( $p=0.03$ ), apparaissent comme liés à la survenue d'encéphalopathie au risque alpha de 10%. La survenue d'encéphalopathie apparaît également liée à des taux d'ALAT ( $p=0.03$ ), d'ASAT ( $p<0.001$ ) ou de bilirubine ( $p<0.001$ ) supérieurs aux valeurs normales, au risque 10%. Les résultats de l'analyse univariée sont détaillés dans le *tableau 7*.

Variable		OR	IC 95%	P-value
Sexe	M (Réf.)	1.00		0.03
	F	2.01	[1.06-3.81]	
ASAT	N (Réf.)	1.00		<0.001
	> N	5.28	[2.47-11.28]	
ALAT	N (Réf.)	1.00		0.03
	> N	2.48	[1.12-5.51]	
Bilirubine	N (Réf.)	1.00		<0.001
	>N	6.00	[1.95-18.48]	
EMEND	Non (Réf.)	1.00		0.07
	Oui	1.97	[0.94-4.11]	
Opioïde	Non (Réf.)	1.00		<0.001
	Oui	3.21	[1.63-6.35]	
Posologie	$\leq 3000$ mg/m <sup>2</sup> (Réf.)	1.00		0.04
	>3000 mg/m <sup>2</sup>	2.55	[1.05-6.19]	
Durée de perfusion	$\leq 1$ h (Réf.)	1.00		0.03
	]1 - 3] h	5.76	[1.36-24.37]	
	>3 h	9.08	[1.75-47.07]	

Tableau 7 : Analyse univariée

### c. Analyse multivariée

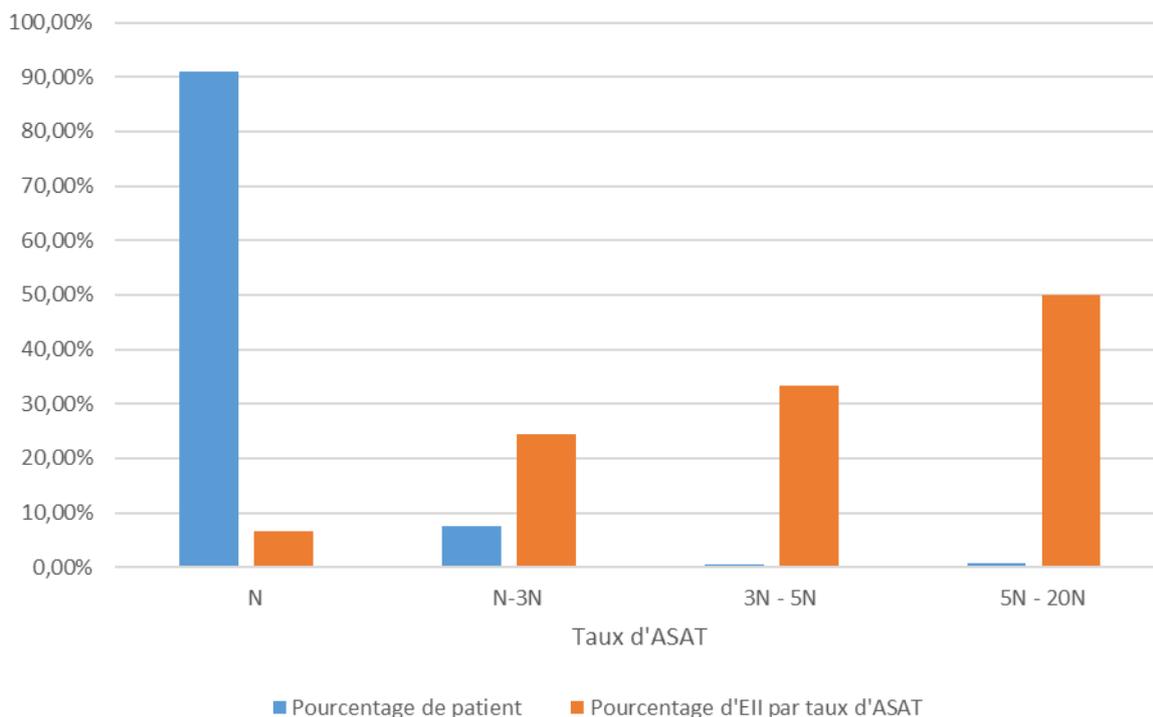
L'analyse multivariée a été menée sur les facteurs de risque identifiés lors de l'analyse univariée. S'agissant d'une analyse multifactorielle, les variables qui ne sont pas indépendantes ont perdu en significativité une fois analysées conjointement avec les autres variables et ont été éliminées. L'élimination des variables a été effectuée pas à pas, en éliminant les variables n'étant pas significatives au risque alpha de 5 %. Dans l'ordre, ont été éliminés : le taux d'ALAT, la posologie, l'aprèpitant et le taux de bilirubine.

Après analyse multivariée le sexe féminin, un taux d'ASAT supérieur à la normal, un traitement concomitant par opioïde et une durée de perfusion supérieure à 3 heures apparaissent comme étant des facteurs de risque d'EII. Les résultats de l'analyse multivariée sont détaillés dans le tableau 9. Le *graphique 8* illustre les taux d'encéphalopathies chez nos patients pour chaque taux d'ASAT. Le *graphique 9* décrit la répartition des patients et le pourcentage d'EII par durée de perfusion.

Variable	OR	CI	P-value	
<b>Sexe</b>	M (Réf.)	1.00	[1.096-4.231]	0.0261
	F	2.153		
<b>ASAT</b>	N (Réf.)	1.00	[2.164-10.971]	0.0001
	> N	4.873		
<b>Opioïde</b>	Non (Réf.)	1.00	[1.667-7.067]	0.0008
	Oui	3.432		
<b>Durée de perfusion</b>	<=1h (Réf.)	1.00	[1.410-26.351]	0.0157
	]1 - 3] h	6.097		
	>3 h	12.237		

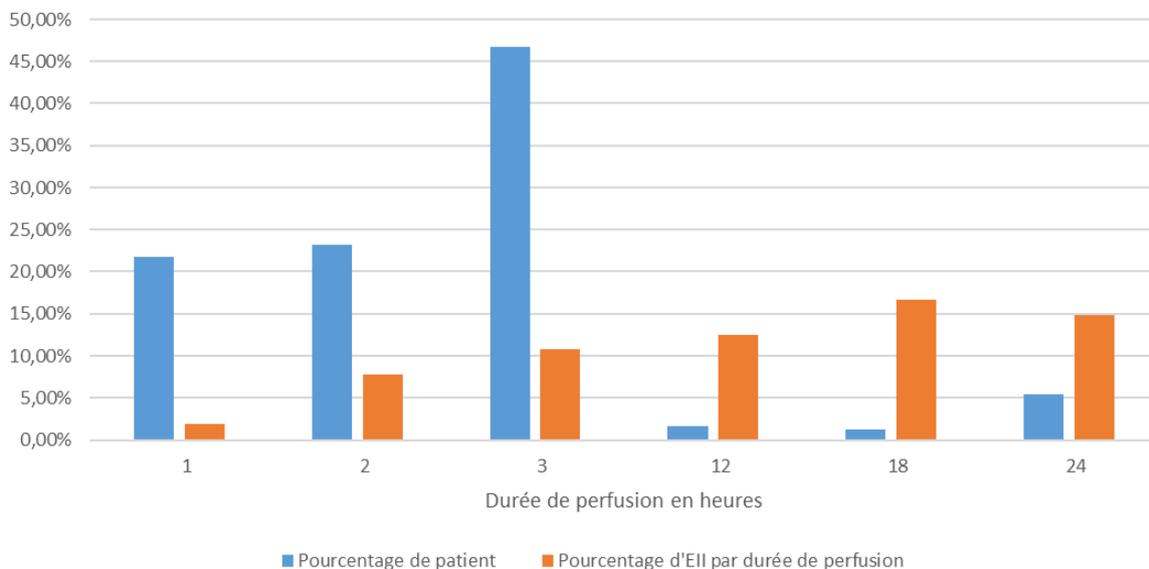
Tableau 8 : Analyse multivariée

### Répartition des patients en fonction de leur taux d'ASAT et pourcentage d'EII par taux d'ASAT



Graphique 8 : Répartition des patients et des encéphalopathies en fonction du taux d'ASAT

### Répartition des patients et pourcentage d'EII par durée de perfusion



Graphique 9 : Répartition des patients et pourcentage d'EII par durée de perfusion

# Discussion

## Discussion : Y a-t-il plus d'encéphalopathies sous IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> que sous HOLOXAN<sup>®</sup> ?

### 1. Peut-on considérer que les deux cohortes étaient comparables vis-à-vis du risque d'EII ?

Les cohortes HOLOXAN<sup>®</sup> et IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> différaient par le nombre de cures d'ifosfamide administrées aux patients. Cette différence peut s'expliquer par le fait que l'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> n'a été utilisé que durant 15 mois au CLB et à l'IHOP, alors que l'HOLOXAN<sup>®</sup> a été utilisé durant plusieurs années. Une autre explication serait que l'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> nécessiterait plus fréquemment d'interrompre le traitement. Le nombre de cures différent entre les deux cohortes ne peut donc pas être interprété comme une différence vis-à-vis du risque d'EII. En revanche le nombre de cure moins important pour la cohorte IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> peut être un signe d'un profil de tolérance moins bon avec cette spécialité.

Les deux cohortes différaient également par des taux de GGT et PAL plus élevés dans la cohorte IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> en comparaison à la cohorte HOLOXAN<sup>®</sup>. A notre connaissance, aucune étude antérieure n'a mis en évidence que l'augmentation des taux de GGT et de PAL favorisait la survenue d'EII. *Szabatura et al*, *Lo et al* et *Stern et al* n'ont pas analysé ces deux paramètres biologiques.(29–31)

Concernant le taux d'hémoglobine, il était plus faible dans la cohorte IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> que dans la cohorte HOLOXAN<sup>®</sup> (108,2+/-16.5g/L vs 116,7+/-18.1g/L). Sur une cohorte de 19 patients dont 8 avaient développé une EII *Sweiss et al* ont décrit un taux d'hémoglobine plus élevé chez ces derniers (105+/-15g/L vs 124+/-17g/L). Aucune autre étude à notre connaissance n'a suspecté qu'une variation du taux d'hémoglobine représentait un facteur de risque d'EII. *Sweiss et al* n'ont pas procédé à une analyse statistique et émettent leur hypothèse uniquement sur une observation faite sur une cohorte de 19 patients. En se basant sur cette observation les patients de la cohorte HOLOXAN<sup>®</sup> seraient davantage prédisposés à déclencher une EII que les patients de la cohorte IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>.

Tous les principaux facteurs de risque retrouvés dans la littérature ont été recherchés chez les patients inclus, à l'exception de l'albuminémie. Une diminution de l'albuminémie est bien identifiée comme un facteur de risque d'encéphalopathie, mais sa mesure n'étant pas systématiquement effectuée dans les bilans biologiques des patients nous n'avons pas pu l'intégrer à notre analyse. Néanmoins, le fait que l'indice de masse corporel soit comparable entre les deux cohortes (23.1+/-5.1 vs 23.0+/-4.6,  $p=0.944$ ) peut être le signe d'un état nutritionnel comparable. La dénutrition étant la principale cause d'hypoalbuminémie, on peut supposer que l'absence de différence de l'IMC mesurée entre les deux cohortes laisse présager d'une absence de différence d'albuminémie.

## 2. L'HOLOXAN<sup>®</sup> et l'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> présentent-ils le même risque d'EII pour les patients ?

Notre étude a démontré que le risque de développer une encéphalopathie est significativement augmenté lorsque les patients sont traités par IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> plutôt que par HOLOXAN<sup>®</sup> avec un OR= 3,79 ; IC95% [1,85 ; 7,75]. S'agissant d'une augmentation non négligeable du risque d'encéphalopathie, le profil de sécurité n'est donc pas équivalent entre ces deux spécialités. Ces résultats sont en accord avec l'étude de *Filhon et al* qui ont observé une augmentation du risque d'encéphalopathie avec la spécialité IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> sur une cohorte de 55 patients et la thèse de *Viard Gaudin* qui a observé une augmentation du risque d'encéphalopathie avec la spécialité IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> (RR= 17,6 ; IC95% [4,5-69,6]) sur une cohorte de 99 patients.(46)

L'hypothèse la plus probable pour expliquer la majoration de ce risque est une augmentation de la dégradation de l'ifosfamide lorsque celui-ci est mis en solution, comme c'est le cas pour la spécialité IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>. Un des produits issus de la dégradation de l'ifosfamide est le Chlorethylamine (CEA) qui est fortement soupçonné d'être impliqué dans la survenue des EII. Cette hypothèse ne pourrait être confirmée que par des études toxicologiques et de stabilité.

L'ANSM a évoqué des taux très variables en CEA d'un lot à l'autre d'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> ainsi que des concentrations plus importantes après 7 mois de fabrication, ce qui a motivé l'ANSM à raccourcir la date de péremption de 24 mois à 7 mois pour l'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>. On peut aujourd'hui se demander si les taux de CEA sont toujours aussi variables entre les lots ? Le taux de CEA est-il équivalent entre les deux spécialités depuis la décision de l'ANSM ? Les taux de CEA tolérés par les fabricants sont-ils suffisamment bas pour assurer un taux d'encéphalopathie minimum ?

Au-delà de la gravité de la symptomatologie rencontrée par les patients présentant une EII, c'est l'interruption de l'ifosfamide après la survenue d'une EII qui pourrait être le plus dommageable aux patients. L'ifosfamide est présent dans les protocoles de chimiothérapie de première ligne du traitement des sarcomes. On peut donc légitimement se poser la question de savoir si la survie des patients traités par IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> ou l'HOLOXAN<sup>®</sup> est comparable. La suite de cette étude devrait donc s'orienter vers la comparaison de la survie des patients qui ont été traité par IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> ou l'HOLOXAN<sup>®</sup>.

L'exemple des encéphalopathies sous ifosfamide devrait nous amener à être plus prudent lors de la commercialisation de médicaments génériques utilisant la reformulation comme un argument commercial. Une surveillance plus étroite des effets indésirables de ces nouveaux médicaments lors des débuts de leur commercialisation pourrait sans doute permettre de réduire le risque d'exposer les patients à un risque non justifié.

La principale limite de notre étude réside dans son caractère rétrospectif, mais une étude prospective est inenvisageable pour comparer l'HOLOXAN<sup>®</sup> à l'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>, car non acceptable d'un point de vue éthique. Enfin l'absence de l'albuminémie ne permet pas d'être totalement sûr que nos deux cohortes étaient totalement comparables au regard des connaissances actuelles sur les facteurs de risque d'encéphalopathie.

## Discussion : Quels sont les facteurs de risque identifiés par notre étude ?

### 1. Discussion sur l'analyse descriptive

- Pathologie et protocole :

Nous avons observé que la majorité des cas d'EII sont survenus chez les patients atteints de sarcome. Nous avons également observé que les protocoles les plus impliqués dans la survenue d'EII étaient les protocoles utilisés dans le traitement du sarcome. Cette observation est en concordance avec les résultats obtenus par *Szabatura et al*, qui ont retrouvé dans une étude incluant 200 patients, une proportion plus importante d'EII chez les patients atteints de sarcome en comparaison aux patients atteints de lymphome (24 vs 5 patients,  $p < 0.001$ ).<sup>(31)</sup> Mais nos observations ne permettent ni de conclure, ni de soupçonner davantage la pathologie que les protocoles employés pour la traiter.

- Nombre de cures :

On observe que 66 % des EII se sont produites à la première ou à la deuxième cure et que le nombre d'EII diminue au fur et à mesure que l'on avance dans les cures. Cette observation est identique à celle faite par *Szabatura et al*.<sup>(31)</sup>

Nous pourrions émettre deux hypothèses pour expliquer ces observations. La première étant, que les patients ayant une susceptibilité accrue à développer une EII, arrêteraient leur traitement tôt en raison de l'apparition d'EII et n'iraient pas jusqu'aux cures suivantes. La seconde serait l'existence d'un mécanisme de tolérance vis-à-vis de l'EII, ce mécanisme rendrait la probabilité de développer une EII de plus en plus faible, de cure en cure. Nous savons déjà que le métabolisme de l'ifosfamide est auto inductible et donc que de cure en cure le patient métabolise de plus en plus fortement l'ifosfamide.<sup>(3)</sup> Une augmentation du métabolisme de l'ifosfamide diminuerait-elle le risque d'EII ? Cette dernière hypothèse pourrait être rapprochée des soupçons de majoration du risque d'EII portant sur les inhibiteurs enzymatiques. <sup>(37,38)</sup>

## 2. Analyse univariée

A ce stade de l'analyse, certaines variables ne peuvent pas être considérées comme des facteurs de risque chez nos patients.

- Débit de filtration glomérulaire

Il n'y a pas de lien entre la fonction rénale et le risque d'encéphalopathie chez nos patients, or il s'agit d'un facteur de risque identifié lors de précédentes études.(30,33) Mais seulement 3% de nos patients présentaient un DFG inférieur à 60 mL/min. Notre étude n'est donc sans doute pas en mesure d'étudier ce facteur de risque.

- Performance status

Il en est de même pour le PS qui ne nous apparaît pas comme un facteur de risque alors que d'autres études montrent bien une augmentation du risque d'encéphalopathie lorsque le PS est supérieur à 2.(30,34) Mais seulement huit de nos patients présentaient un PS supérieur à 2, les oncologues évitant de préférence de prescrire de l'ifosfamide chez ces patients affaiblis. Nous ne sommes donc pas en mesure d'évaluer correctement ce facteur de risque.

- Fractionnement des cures

Nous excluons une augmentation du risque dû à des cures ou les administrations sont fractionnées sur plus de 72 heures. Cette observation est en contradiction avec *Stern et al* qui montrent dans une étude incluant 187 patients atteints d'un sarcome, une augmentation du risque d'EII dès lors que les cures sont fractionnées sur plus de 72 heures (OR=6,00 ; [1,40–25,60]).(34) A la différence de *Stern et al*, nos cohortes de patients n'incluent pas uniquement des patients atteints de sarcome. Le panel des protocoles avec leurs variétés de modalités d'administration est par conséquent plus important dans notre étude, ce qui pourrait expliquer cette contradiction.

- Vitesse de perfusion

La vitesse de perfusion ne ressort pas dans notre étude comme étant significativement liée au risque d'EII. Le lien entre EII et vitesse de perfusion n'a pas été recherché dans les principales études portant sur les facteurs de risque

d'EII. *Perrent et al* ont soupçonné qu'une perfusion de 5g/m<sup>2</sup> d'ifosfamide sur 6 heures au lieu de 24 heures pouvait présenter un risque majoré d'encéphalopathie, mais ils n'ont pas effectué de test statistique afin de mettre en évidence cette différence de risque.(43) Cependant rien ne permet d'affirmer qu'une vitesse de perfusion plus rapide que la vitesse maximale retrouvée chez nos patients (1800 mg/m<sup>2</sup>/heure) ne puisse pas majorer le risque d'EII.

- Age

Nous excluons l'âge comme étant un facteur de risque ce qui est en accord avec les études de *Lo et al* et *Szabatura et al*.(30,31) A notre connaissance aucune étude n'a démontré une influence de l'âge sur la survenue des EII.

- Métastase cérébrale

Nous ne retenons pas dans notre cohorte la présence de métastases cérébrales comme étant un facteur de risque d'EII (OR=0.4 [0.12-1.33]). Cette observation est en accord avec *Lo et al* qui n'identifie pas les métastases cérébrales comme facteur de risque (OR=1,24 [0,41-3,75]). À contrario l'étude menée par *Stern et al* identifie la présence de métastases neuro-méningées comme un facteur de risque en analyse multivariée, mais avec un intervalle de confiance très élevé (OR=23,56 [2,01–456,80]).(29,30)

- Antécédent d'exposition au cisplatine

Enfin nous n'avons pas retenu les antécédents d'exposition au cisplatine comme étant un facteur de risque d'EII chez nos patients. Cette observation est en accord avec l'étude menée par *Filhon et al*.(42) Le mécanisme suspecté de ce facteur de risque est l'existence de séquelles d'une toxicité rénale au cisplatine. Notre observation est donc à rapprocher de notre précédente observation quant à la bonne fonction rénale de nos patients.

### 3. Analyse multivariée

#### a. Facteurs de risque non retenus

- Taux d'ALAT

L'élimination du taux d'ALAT lors de l'analyse multivariée confirme l'analyse faite par *Lo et al* qui ont éliminé l'augmentation de l'ALAT en analyse multivariée. (30)

- Posologie

Nous excluons la posologie comme étant un facteur de risque indépendant. *Tajino et al* avaient montré qu'une posologie supérieure à 9 g/m<sup>2</sup> constituait un facteur de risque d'EII.(43) Notre analyse multivariée ne montre pas de sur risque d'EII lorsque la posologie est supérieure à 3 g/m<sup>2</sup>. Seulement 40 de nos patients ont reçu une dose supérieure à 3 g/m<sup>2</sup> et la dose maximale reçue par 4 de nos patients a été de 7 g/m<sup>2</sup>. Notre étude n'est donc pas comparable à celle menée par *Tajino et al*; elle n'exclut pas le fait que la posologie à des doses supérieures à 9g/m<sup>2</sup> soit un potentiel facteur de risque. L'exclusion de la posologie comme facteur de risque indépendant est en accord avec *Szabatura et al*, *Lo et al*, *Filhon et al* et *Stern et al*. (30,31,34,42)

- Aprépitant

Nous ne retenons pas l'aprépitant comme étant un facteur de risque indépendant. L'aprépitant est un facteur de risque controversé. Les dernières études parues sur les facteurs de risque liés au EII, obtiennent le même résultat que nous et ne retiennent pas l'association à l'aprépitant comme un facteur de risque indépendant.(31,39,40) Le fait que l'aprépitant ressorte comme un facteur de risque en analyse univariée doit nous amener à comprendre en quoi ce facteur de risque n'est pas indépendant. L'aprépitant serait-il plus souvent prescrit chez des patients à risque ? Avec des protocoles plus à risque d'encéphalopathie ? Il paraît important d'exclure ce facteur de risque s'il n'est pas justifié afin de ne pas priver des patients d'une trithérapie anti émétique efficace lorsque celle-ci est nécessaire. Un des objectifs de la poursuite de ce travail sera donc d'éclaircir le lien entre présence d'aprépitant et survenue d'une EII.

Enfin nous ne retenons pas un taux élevé en bilirubine comme étant un facteur de risque d'EII. Nos résultats sont en accord avec *Lo et al* qui ont fait ressortir sur leurs cohortes de 337 patients, qu'un taux de bilirubine > 3 mg/dl apparaissait comme un facteur de risque en analyse univariée (OR= 8.68 [2.08-36.28]) mais que l'analyse multivariée ne retrouvait pas comme étant un facteur indépendant significatif.(30)

b. Facteurs de risque retenus :

- Le sexe féminin

Comme nous l'avons vu, le sexe féminin a été cité à plusieurs reprises comme étant un facteur de risque et parfois exclu des facteurs de risque. (28–30) Nous sommes la première équipe à retrouver ce facteur de risque après régression paramétrique multivariée. Néanmoins l'élévation de l'odds ratio reste faible dans notre étude et l'intervalle de confiance à 95 % frôle une valeur de 1 (OR=2.153 [1.096-4.231]). Ce facteur de risque apparaît donc comme faible. Au sujet de ce facteur de risque *Martin-Liberal et al* ont émis l'hypothèse que le risque supérieur d'EII chez les femmes est en lien avec la différence de métabolisme lié au CYP 3A4 lié au sexe.(47) En effet les femmes métabolisent plus fortement les médicaments par le biais de ce cytochrome que les hommes.(48) *Schmidt et al* ont mis en évidence que cette différence inter-sexe de métabolisme n'avait pas d'impact sur la 4-hydroxylation de l'ifosfamide, mais augmentait de façon significative la N-dechloroethylation, ayant pour conséquence une augmentation des métabolites neurotoxiques.(49)

- Taux d'ASAT

Le taux d'ASAT est apparu comme un facteur de risque avec un OR = 4.8 [2.164-10.917] (P-value = 0.0001). *Lo et al* ont montré une différence entre le taux d'ASAT des patients ayant eu une EII et ceux n'en ayant pas eu, cette différence n'était pas présente pour les ALAT. Mais en analyse univariée ils ont comparé le taux d'ALAT ou d'ASAT comme une même unité et n'ont pas mis en évidence une augmentation de l'odds ratio significative. En analyse multivariée, ils ont analysé l'accroissement d'une UI/L d'ASAT, et l'odds ratio n'était que de 1.01 (1.00-1.02). A la différence de *Lo et al* nous avons comparé un taux normal

à un taux supérieur à la normale. En analyse multivariée nous retrouvons qu'une valeur supérieure à la normale expose bien à un risque plus élevé d'EII (OR=5.28 ; [2.47-11.28]).

L'ASAT à la différence de l'ALAT n'est pas uniquement un marqueur de cytolysé hépatique. Une atteinte cardiaque, musculaire ou cérébrale peut également provoquer l'augmentation de son taux sanguin. Les atteintes musculaires que l'on retrouve dans les sarcomes peuvent être à l'origine d'une augmentation des ASAT. Comme nous l'avons vu précédemment, une majorité des EII survient chez les patients atteints de sarcome.(50) Ce facteur de risque ne pourrait-il pas être lié à un risque augmenté d'EII chez les patients atteints d'un sarcome ? Ou à un risque majoré par la nature des protocoles utilisés dans le traitement des sarcomes ? Les variables pathologie et protocole n'ayant pas pu être intégrées à l'analyse multivariée, le lien possible entre ses trois variables n'a pas pu être mis en évidence lors de l'analyse multivariée.

- Traitement opioïde

Nous concluons après analyse multivariée que l'association de l'ifosfamide à un traitement opioïde augmente le risque d'encéphalopathie (OR=3.432 [1.667-7.067]). *Szabatura et al* concluaient à propos de ce facteur de risque en une possible majoration des symptômes de l'EII, ce qui rendrait des EII pauci symptomatiques détectables sous Opioïde.(31) Cette hypothèse paraît plausible par majoration des troubles cognitifs et psychiatriques sous opioïdes.

- Temps de perfusion

A notre connaissance il s'agit de la première étude à montrer que le temps de perfusion s'il est trop élevé constitue un facteur de risque d'EII. Le risque d'EII nous apparaît augmenté lorsque la perfusion est supérieure à 1 heure (OR=6.09 ; [1.41-26.35]), le risque étant encore majoré si la perfusion dépasse 3 heures (OR=12.24 [2.22-67.45]).

Ce résultat est en contradiction avec l'observation de *Filhon et al* qui ont observé une proportion significativement plus élevée de perfusion inférieure ou égale à 1 heure chez les patients pédiatriques ayant développé une encéphalopathie. A la différence de *Filhon et al* notre étude n'était pas restreinte à une population pédiatrique, la variété des protocoles étudiés était donc sans doute plus élevée. De plus *Filhon et al* ont utilisé un test statistique simple pour mettre en évidence cette différence et n'ont pas procédé à une régression logistique. (42) *Martin-Liberal et al* ont étudié l'efficacité et la tolérance d'une perfusion continue sur 14 jours, versus administrations fractionnées de 4h dans le traitement du sarcome des tissus mous. La tolérance était équivalente excepté concernant le taux d'EI1 qui était augmenté chez les patients recevant la perfusion continue. Un temps de perfusion élevé exposerait-il l'ifosfamide à une dégradation plus importante ? Un temps de perfusion plus long favoriserait-il une plus forte diffusion de l'ifosfamide et de ses métabolites à travers la BHE ?

# Conclusions

## CONCLUSIONS

**Mémoire soutenu par : BOISRAME Jonathan**

L'étude que nous avons menée sur le centre Léon Berard et l'institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Lyon, a confirmé le risque augmenté d'encéphalopathie induite par l'ifosfamide avec la spécialité IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>. L'hypothèse la plus probable est l'augmentation d'un produit de dégradation neurotoxique, le chlorethylamine.

Nous avons observé que les encéphalopathies surviennent essentiellement chez les patients atteints d'un sarcome, pathologie où l'ifosfamide est en première ligne de chimiothérapie. Les patients les plus touchés sont donc ceux pour qui la survenue d'une encéphalopathie aura potentiellement un impact important sur la survie. La poursuite de notre étude devra de ce fait consister à déterminer si l'utilisation de l'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> a eu un impact sur la survie des patients traités.

L'exemple de l'ifosfamide devrait encourager l'agence nationale de sécurité du médicament à accorder d'avantage d'importance à la stabilité des génériques mis sur le marché, surtout lorsque leur formulation est radicalement différente du princeps. Une surveillance renforcée des effets indésirables lors de la mise sur le marché de nouvelles formulations aurait sans doute pu permettre de détecter la toxicité supérieure de l'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> plus précocement.

Enfin, nous avons déterminé que le sexe féminin, un traitement concomitant par opioïde, une durée de perfusion longue et un taux d'ASAT augmenté étaient significativement liés à la survenue d'encéphalopathie induite par l'ifosfamide.

Le Président du Jury,  
(Nom et Signature)

*S. Guillon*

VU ET PERMIS D'IMPRIMER, Lyon, le 21 août 2017



Vu, la Directrice de l'ISPB - Faculté de Pharmacie de  
Lyon Pour le Président de l'Université Claude Bernard

*Vinciguerra*

Professeur Christine VINCIGUERRA

# ANNEXES

## Annexe 1 : répartition encéphalopathie oui/non (1/2)

		Encephalopathie				Total		Test
		NON N=454		OUI N=42		N=496		
<b>Indication</b>	Autre	10	(2.2%)	2	(4.8%)	12	(2.4%)	P = <0.001 <sup>a</sup>
	Hématologie	129	(28.4%)	4	(9.5%)	133	(26.8%)	
	Sarcome	260	(57.3%)	36	(85.7%)	296	(59.7%)	
	Tumeur germinale	55	(12.1%)	0	(0.0%)	55	(11.1%)	
<b>Age</b>	N	454		42		496		P = 0.586 <sup>b</sup>
	Moyenne (Et)	42.0 (22.2)		43.6 (19.5)		42.2 (21.9)		
	Médiane (min; max)	45.0 (1; 91)		49.5 (9; 77)		45.0 (1; 91)		
<b>Sexe</b>	F	181	(39.9%)	24	(57.1%)	205	(41.3%)	P = 0.030 <sup>c</sup>
	M	273	(60.1%)	18	(42.9%)	291	(58.7%)	
<b>Taille</b>	N	454		42		496		P = 0.851 <sup>b</sup>
	Moyenne (Et)	164.5 (20.0)		168.3 (11.0)		164.9 (19.4)		
	Médiane (min; max)	169.0 (74; 195)		167.5 (140; 192)		169.0 (74; 195)		
<b>Poids</b>	N	454		42		496		P = 0.769 <sup>b</sup>
	Moyenne (Et)	65.1 (22.4)		64.9 (15.5)		65.1 (21.9)		
	Médiane (min; max)	65.0 (7; 210)		63.0 (32; 93)		65.0 (7; 210)		
<b>IMC</b>	N	454		42		496		P = 0.748 <sup>b</sup>
	Moyenne (Et)	23.3 (5.5)		22.8 (4.5)		23.2 (5.5)		
	Médiane (min; max)	23.0 (11; 58)		22.5 (15; 32)		23.0 (11; 58)		
<b>Nombre de cure</b>	1	32	(7.0%)	19	(45.2%)	51	(10.3%)	P = <0.001 <sup>a</sup>
	2	88	(19.4%)	9	(21.4%)	97	(19.6%)	
	3	49	(10.8%)	4	(9.5%)	53	(10.7%)	
	4	81	(17.8%)	2	(4.8%)	83	(16.7%)	
	[5-10[	187	(41.2%)	5	(11.9%)	192	(38.7%)	
	10 +	17	(3.7%)	3	(7.1%)	20	(4.0%)	
<b>dose cumulée</b>	N	454		42		496		P = 0.057 <sup>b</sup>
	Moyenne (Et)	48047.9 (38631.5)		41675.7 (45422.8)		47508.3 (39240.5)		
	Médiane (min; max)	40550.0 (1250; 219400)		25100.0 (2520; 199600)		39600.0 (1250; 219400)		
<b>Durée du traitement en mois jusqu'à l'évènement</b>	N	0		42		42		
	Moyenne (Et)	. (.)		1.5 (2.3)		1.5 (2.3)		
	Médiane (min; max)	. (. ; .)		0.7 (0; 10)		0.7 (0; 10)		
<b>PS</b>	Donnée manquante	7		0		7		P = 0.051 <sup>a</sup>
	0	120	(26.8%)	6	(14.3%)	126	(25.8%)	
	1	250	(55.9%)	25	(59.5%)	275	(56.2%)	
	2	61	(13.6%)	6	(14.3%)	67	(13.7%)	
	3	13	(2.9%)	4	(9.5%)	17	(3.5%)	
	4	3	(0.7%)	1	(2.4%)	4	(0.8%)	
<b>aprépitant</b>	Non	173	(38.1%)	10	(23.8%)	183	(36.9%)	P = 0.066 <sup>c</sup>
	Oui	281	(61.9%)	32	(76.2%)	313	(63.1%)	
<b>Opiode</b>	Non	268	(59.0%)	13	(31.0%)	281	(56.7%)	P = <0.001 <sup>c</sup>
	Oui	186	(41.0%)	29	(69.0%)	215	(43.3%)	
<b>cisplatine</b>	Non	360	(79.3%)	34	(81.0%)	394	(79.4%)	P = 0.799 <sup>c</sup>
	Oui	94	(20.7%)	8	(19.0%)	102	(20.6%)	
<b>DFG</b>	Donnée manquante	3		1		4		P = 0.322 <sup>a</sup>
	1 (>90)	359	(79.6%)	35	(85.4%)	394	(80.1%)	
	2 (60 à 89)	78	(17.3%)	4	(9.8%)	82	(16.7%)	
	3 (30 à 59)	14	(3.1%)	2	(4.9%)	16	(3.3%)	
<b>ASAT</b>	Donnée manquante	4		0		4		P = <0.001 <sup>a</sup>
	5N - 20N	2	(0.4%)	2	(4.8%)	4	(0.8%)	
	3N - 5N	2	(0.4%)	1	(2.4%)	3	(0.6%)	
	N-3N	28	(6.2%)	9	(21.4%)	37	(7.5%)	
	N	418	(92.9%)	30	(71.4%)	448	(91.1%)	
<b>ALAT</b>	Donnée manquante	4		0		4		P = 0.028 <sup>a</sup>
	> 20N	1	(0.2%)	1	(2.4%)	2	(0.4%)	
	5N - 20N	1	(0.2%)	1	(2.4%)	2	(0.4%)	
	3N - 5N	3	(0.7%)	0	(0.0%)	3	(0.6%)	
	N-3N	40	(8.9%)	7	(16.7%)	47	(9.6%)	
	N	405	(90.0%)	33	(78.6%)	438	(89.0%)	

a: Fisher exact b: Wilcoxon

c: Khi2

BOISFRAME  
(CC BY-NC-ND 2.0)

## Répartition encéphalopathie oui/non (2/2)

		Encephalopathie				Total		Test
		NON N=454		OUI N=42		N=496		
<b>GGT</b>	Donnée manquante	6		1		7		P = <0.001 <sup>a</sup>
	5N - 20N	8	(1.8%)	4	(9.8%)	12	(2.5%)	
	2,5N - 5N	29	(6.5%)	7	(17.1%)	36	(7.4%)	
	N - 2,5N	75	(16.7%)	11	(26.8%)	86	(17.6%)	
	N	336	(75.0%)	19	(46.3%)	355	(72.6%)	
<b>PAL</b>	Donnée manquante	12		3		15		P = <0.001 <sup>a</sup>
	5N - 20N	0	(0.0%)	4	(10.3%)	4	(0.8%)	
	2,5N - 5N	5	(1.1%)	2	(5.1%)	7	(1.5%)	
	N - 2,5N	71	(16.1%)	11	(28.2%)	82	(17.0%)	
	N	366	(82.8%)	22	(56.4%)	388	(80.7%)	
<b>Bilirubine totale</b>	Donnée manquante	15		2		17		P = 0.006 <sup>a</sup>
	> 10N	1	(0.2%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)	
	3N - 10N	2	(0.5%)	1	(2.5%)	3	(0.6%)	
	1,5N - 3N	2	(0.5%)	0	(0.0%)	2	(0.4%)	
	N-1,5N	5	(1.1%)	4	(10.0%)	9	(1.9%)	
	N	429	(97.7%)	35	(87.5%)	464	(96.9%)	
<b>Hg</b>	N	453		42		495		P = 0.028 <sup>b</sup>
	Moyenne (Et)	113.0	(17.5)	106.1	(17.7)	112.4	(17.6)	
	Médiane (min; max)	111.0	(70; 168)	106.0	(78; 145)	111.0	(70; 168)	
<b>Posologie en mg/m2/J</b>	N	454		42		496		P = <0.001 <sup>b</sup>
	Moyenne (Et)	2383.7	(1034.1)	3090.5	(1116.4)	2443.5	(1058.6)	
	Médiane (min; max)	2500.0	(100; 7000)	3000.0	(1500; 7000)	2500.0	(100; 7000)	
<b>Durée de perfusion en heure</b>	1	106	(23.3%)	2	(4.8%)	108	(21.8%)	P = 0.019 <sup>b</sup>
	2	106	(23.3%)	9	(21.4%)	115	(23.2%)	
	3	207	(45.6%)	25	(59.5%)	232	(46.8%)	
	12	7	(1.5%)	1	(2.4%)	8	(1.6%)	
	18	5	(1.1%)	1	(2.4%)	6	(1.2%)	
	24	23	(5.1%)	4	(9.5%)	27	(5.4%)	
<b>Vitesse de perfusion en mg/m2/h</b>	N	454		42		496		P = 0.642 <sup>b</sup>
	Moyenne (Et)	1007.6	(421.8)	1003.2	(453.5)	1007.2	(424.1)	
	Médiane (min; max)	1000.0	(33; 1800)	1000.0	(83; 1800)	1000.0	(33; 1800)	
<b>Nombre de jour d'administration</b>	1	102	(22.5%)	4	(9.5%)	106	(21.4%)	P = 0.080 <sup>a</sup>
	2	65	(14.3%)	5	(11.9%)	70	(14.1%)	
	3	217	(47.8%)	27	(64.3%)	244	(49.2%)	
	4	23	(5.1%)	3	(7.1%)	26	(5.2%)	
	5	45	(9.9%)	2	(4.8%)	47	(9.5%)	
	14	2	(0.4%)	1	(2.4%)	3	(0.6%)	
<b>Durée du protocole en heures</b>	=<24H	102	(22.5%)	4	(9.5%)	106	(21.4%)	P = 0.119 <sup>c</sup>
	>24H<=72H	282	(62.1%)	32	(76.2%)	314	(63.3%)	
	>72H	70	(15.4%)	6	(14.3%)	76	(15.3%)	
<b>Métastase cérébrales</b>	Non	381	(83.9%)	39	(92.9%)	420	(84.7%)	P = 0.124 <sup>c</sup>

## Annexe 2 : Caractéristiques des principaux protocoles

Protocole	POSOLOGIE mg/m <sup>2</sup> /J	Durée de perfusion (heure)	Vitesse de perfusion mg/m <sup>2</sup> /H	Nombre de jour d'administration	Durée du protocole (heure)
API/AI	5000	3	1666,7	2	>24H<=72H
ARAC-IFOSFAMIDE	1500	2	750,0	3	>24H<=72H
DOXORUBICINE - IFOSFAMIDE	3000	3	1000,0	3	>24H<=72H
EURO EWING 99 VIDE > 10 Kg OU > 1 AN	3000	3	1000,0	3	>24H<=72H
IFOSFAMIDE 3j	3000	2	1500,0	3	>24H<=72H
IFOSFAMIDE VP16	1500	1	1500,0	1	=<24H
IVA	3000	3	1000,0	2	>24H<=72H
MAI	2500	3	833,3	3	>24H<=72H
OS 2006 IFOSFAMIDE ETOPOSIDE	3000	3	1000,0	4	>72H
R-ICE	5000	24	208,3	1	=<24H
R-IFOSFAMIDE - ETOPOSIDE	1500	1	1500,0	1	=<24H

# Bibliographie

1. 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*. 2001 Jan 1;40(1):41–62.
2. Deans AJ, West SC. DNA interstrand crosslink repair and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011 Jun 24;11(7):467–80.
3. Lind MJ, Margison JM, Cerny T, Thatcher N, Wilkinson PM. Comparative Pharmacokinetics and Alkylating Activity of Fractionated Intravenous and Oral Ifosfamide in Patients with Bronchogenic Carcinoma. *Cancer Res*. 1989 Feb 1;49(3):753–7.
4. Lewis LD, Meanwell CA. Ifosfamide pharmacokinetics and neurotoxicity. *The Lancet*. 1990 Jan 20;335(8682):175–6.
5. Kivistö KT, Kroemer HK, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1995 Dec;40(6):523–30.
6. Roy P, Tretyakov O, Wright J, Waxman DJ. Stereoselective Metabolism of Ifosfamide by Human P-450s 3A4 and 2B6. Favorable Metabolic Properties of R-Enantiomer. *Drug Metab Dispos*. 1999 Nov 1;27(11):1309–18.
7. Kerbusch T. Clinical pharmacology of ifosfamide and metabolites [thèse]. [Utrecht]: Universiteit Utrecht, Faculteit Farmacie; 2000.
8. Zhang J, Tian Q, Zhou S-F. Clinical pharmacology of cyclophosphamide and ifosfamide. *Curr Drug Ther*. 2006;1(1):55–84.
9. Rein - adaptation posologique [Internet]. SiteGPR. [cited 2016 Dec 22]. Available from: <http://sitegpr.com/fr/rein/recherche-par-medicaments/>
10. Résumé des caractéristiques du produit - HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 Jan 8]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61848140&typedoc=R>
11. Résumé des caractéristiques du produit - IFOSFAMIDE EG 40 mg/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 Jan 8]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60292267&typedoc=R>
12. Highley MS, Momerency G, Sawyers D, Bruijn EAD, Prenen H, Guetens G, et al. The Neurotoxicity and Pharmacokinetics of Oral Ifosfamide. *J Anal Oncol*. 2015 Feb 12;4(1):13–23.
13. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016023.pdf [Internet]. [cited 2017 Apr 14]. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ba63e84fef265d1eb5a6f068485ee3ec.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ba63e84fef265d1eb5a6f068485ee3ec.pdf)

14. ifosfamide dossier du CNHIM.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 26]. Available from: <http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%20001%20n%B01-2.pdf>
15. Psimaras D, Leclercq D, Dehais C, Ricard D. Complications neurologiques des chimiothérapies. *Lett Cancérologue* [Internet]. 2009 [cited 2017 Jan 3];18(7). Available from: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/15525.pdf>
16. diagnostic\_neuropathies\_peripheriques\_recommandations.pdf [Internet]. [cited 2017 Jan 7]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic\\_neuropathies\\_peripheriques\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic_neuropathies_peripheriques_recommandations.pdf)
17. Delamare J. dictionnaire illustré des termes de médecine. 29th ed. 2006. 280 p.
18. Vion-Dury J, Salvan AM, Cozzone PJ. Encéphalopathie, troubles cognitifs et spectroscopie de résonance magnétique cérébrale du proton. 1999 [cited 2017 Jan 7]; Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1379>
19. Mohebbiamoli A, Megarbane B, Chabriat H. La leucoencéphalopathie postérieure réversible. *Réanimation*. 2007 Oct;16(6):490–7.
20. Stone JB, DeAngelis LM. Cancer Treatment-Induced Neurotoxicity: A Focus on Newer Treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Feb;13(2):92–105.
21. Quirins M, Weiss N. Encéphalopathies médicamenteuses, une approche pratique pour le clinicien. *Prat Neurol - FMC*. 2014 Feb;5(1):39–48.
22. Kim Y, Kim JW. Toxic Encephalopathy. *Saf Health Work*. 2012 Dec;3(4):243–56.
23. CTCAE\_4.03\_2010-06-14\_QuickReference\_5x7.pdf [Internet]. [cited 2017 Jan 8]. Available from: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
24. Nicolao P, Giometto B. Neurological Toxicity of Ifosfamide. *Oncology*. 2003 Nov 1;65(Suppl. 2):11–6.
25. Goren MP, Wright RK, Pratt CB, Pell FE. DECHLOROETHYLATION OF IFOSFAMIDE AND NEUROTOXICITY. *The Lancet*. 1986 Nov 22;328(8517):1219–20.
26. Lokiec F. Ifosfamide: pharmacokinetic properties for central nervous system metastasis prevention. *Ann Oncol*. 2006 May 1;17(suppl 4):iv33-iv36.
27. 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*. 1999;289(2):820–824.
28. Sweiss KI, Beri R, Shord SS. Encephalopathy after high-dose Ifosfamide: a retrospective cohort study and review of the literature. *Drug Saf*. 2008;31(11):989–96.
29. Stern N, Sakji I, Defachelles A-S, Lervat C, Ryckewaert T, Marliot G, et al. Incidence et facteurs de risque de l'encéphalopathie à l'ifosfamide chez les patients suivis pour un sarcome. *Bull Cancer (Paris)*. 2017 Mar;104(3):208–12.

30. Lo Y, Shen L-J, Chen W-H, Dong Y-H, Wu F-LL. Risk factors of ifosfamide-related encephalopathy in adult patients with cancer: A retrospective analysis. *J Formos Med Assoc.* 2016 Sep;115(9):744–51.
31. 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.* 2015 Jun 1;21(3):188–93.
32. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol.* 2006 Feb;33(1):50–67.
33. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol.* 2005 Jun;28(3):277–80.
34. Stern N, Sakji I, Defachelles A-S, Lervat C, Ryckewaert T, Marliot G, et al. [Incidence and risk factors for ifosfamide-related encephalopathy in sarcoma patients]. *Bull Cancer (Paris).* 2017 Mar;104(3):208–12.
35. Huang Z, Roy P, Waxman DJ. Role of human liver microsomal CYP3A4 and CYP2B6 in catalyzing N-dechloroethylation of cyclophosphamide and ifosfamide. *Biochem Pharmacol.* 2000 Apr 15;59(8):961–72.
36. Ghosn M, Carde P, Leclercq B, Flamant F, Friedman S, Droz JP, et al. Ifosfamide/mesna related encephalopathy: a case report with a possible role of phenobarbital in enhancing neurotoxicity. *Bull Cancer (Paris).* 1988;75(4):391–2.
37. Séjourné A, Noal S, Boone M, Bihan C, Sassier M, Andrejak M, et al. Two Cases of Fatal Encephalopathy Related to Ifosfamide: An Adverse Role of Aprepitant? *Case Rep Oncol.* 2014 Sep 25;7(3):669–72.
38. Jarkowski A. Possible contribution of aprepitant to ifosfamide-induced neurotoxicity. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2008 Dec 1;65(23):2229–31.
39. 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.* 2008 Sep;14(3):157–62.
40. Michael K. K. Wong MD. The Risk of Neurotoxicity with Concomitant Use of Aprepitant and Ifosfamide. 2011 Jun 8 [cited 2017 Apr 10]; Available from: <http://jhonline.com/jhop-issue-archive/2011-issues/june-vol-1-no-2/14265-top-14265>
41. Goren MP, Wright RK, Pratt CB, Horowitz ME, Dodge RK, Viar MJ, et al. Potentiation of ifosfamide neurotoxicity, hematotoxicity, and tubular nephrotoxicity by prior cis-diamminedichloroplatinum(II) therapy. *Cancer Res.* 1987 Mar 1;47(5):1457–60.
42. 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.* 2016 Feb;63(2):372–3.
43. Perren TJ, Turner RC, Smith IE. ENCEPHALOPATHY WITH RAPID INFUSION IFOSFAMIDE/MESNA. *The Lancet.* 1987 Feb 14;329(8529):390–1.

44. Tajino T, Kikuchi S-I, Yamada H, Takeda A, Konno S-I. Ifosfamide encephalopathy associated with chemotherapy for musculoskeletal sarcomas: incidence, severity, and risk factors. *J Orthop Sci.* 2010 Jan 1;15(1):104–11.
45. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015083.pdf [Internet]. [cited 2017 Apr 13]. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/4e258cb7442dbac55e6caefc90339158.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e258cb7442dbac55e6caefc90339158.pdf)
46. Gwendal Viard Gaudin. La spécialité Ifosfamide EG engendre-t-elle plus d'encéphalopathie que la spécialité Holoxan ? Etude au CHU de Grenoble.pdf [Internet]. [cited 2017 Aug 5]. Available from: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01432515/document>
47. Martin-Liberal J, Alam S, Constantinidou A, Fisher C, Khabra K, Messiou C, et al. Clinical Activity and Tolerability of a 14-Day Infusional Ifosfamide Schedule in Soft-Tissue Sarcoma. *Sarcoma* [Internet]. 2013 [cited 2017 Apr 13];2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867825/>
48. Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatol Baltim Md.* 2003 Oct;38(4):978–88.
49. Schmidt R, Baumann F, Hanschmann H, Geissler F, Preiss R. Gender difference in ifosfamide metabolism by human liver microsomes. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2001 Sep;26(3):193–200.
50. Buswell L, Stalder H. N 25: ELEVATION DES TRANSAMINASES (AMINOPEPTIDASES). [cited 2017 Apr 12]; Available from: [http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine\\_de\\_premier\\_recours/documents/infos\\_soignants/25-pdf.pdf](http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/25-pdf.pdf)

**BOISRAME Jonathan**

**Comparaison du risque d'encéphalopathie sous deux spécialités pharmaceutiques différentes d'ifosfamide et réévaluation des facteurs de risque d'encéphalopathies induites par l'ifosfamide. Etude de cohorte rétrospective.**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2017, 73 p.

**RESUME**

L'encéphalopathie induite par l'ifosfamide est un effet indésirable fréquent. Outre la gravité que peuvent présenter ces encéphalopathies au niveau clinique, leurs survenues entraînent dans la majorité des cas une interruption de traitement et par conséquent une perte de chance pour les patients traités. En France l'ifosfamide est disponible sous deux formes pharmaceutiques ; la plus ancienne est une poudre sans excipient (HOLOXAN<sup>®</sup>), la seconde est une solution (IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>). Dès 2015 la spécialité IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> a été soupçonnée d'induire davantage d'encéphalopathies que la spécialité HOLOXAN<sup>®</sup>

Afin de comparer le risque d'encéphalopathies induites par l'ifosfamide sous ses deux spécialités, nous avons mené une étude de cohorte rétrospective incluant 257 patients ayant été traités par HOLOXAN<sup>®</sup> et 166 ayant été traités par IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup>. Les caractéristiques morphométriques, les bilans biologiques pré-cure, le type de pathologie traitée, les traitements concomitants et les caractéristiques des protocoles utilisés ont été relevés dans les dossiers médicaux informatisés des patients. Les données recueillies ont été mises à profit afin de réévaluer des facteurs de risque d'encéphalopathie soupçonnés par de précédentes études et afin d'en détecter de nouveaux. Des régressions logistiques multivariées ont été effectuées afin d'identifier les facteurs de risque indépendants.

Nos résultats montrent que le risque de développer une encéphalopathie à l'ifosfamide est significativement augmenté avec l'IFOSFAMIDE EG<sup>®</sup> (OR= 3,79 [1,85 ; 7,75]). Le sexe féminin, un taux d'ASAT supérieur à la normale, un traitement concomitant par opioïde, ainsi qu'une durée de perfusion longue apparaissent comme des facteurs de risque significatifs de développer une encéphalopathie induite par l'ifosfamide.

**MOTS CLES**

Ifosfamide  
Encéphalopathie  
Effet indésirable  
Chimiothérapie

**JURY**

Pr Jérôme GUITTON, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Dr Nathalie MARQUES, Docteur en Médecine  
Dr Bertrand FAVIER, Docteur en Pharmacie  
Pr Valérie SAUTOU, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Dr François LEMARE, Maitre de conférences – Praticien Hospitalier

**DATE DE SOUTENANCE**

Vendredi 8 septembre 2017

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

56, rue du Lac, 69003 Lyon

