



**HAL**  
open science

# La spécialité Ifosfamide EG® engendre-t-elle plus d'encéphalopathie que la spécialité Holoxan®? Étude au CHU de Grenoble

Gwendal Viard Gaudin

► **To cite this version:**

Gwendal Viard Gaudin. La spécialité Ifosfamide EG® engendre-t-elle plus d'encéphalopathie que la spécialité Holoxan®? Étude au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01432515

**HAL Id: dumas-01432515**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01432515>**

Submitted on 11 Jan 2017

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

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

## AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

**UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2016

N°

**LA SPECIALITE IFOSFAMIDE EG® ENGENDRE-T-ELLE PLUS  
D'ENCEPHALOPATHIE QUE LA SPECIALITE HOLOXAN®? ETUDE AU CHU DE  
GRENOBLE**

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

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de  
**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Gwendal VIARD GAUDIN**

*[Données à caractère personnel]*

MEMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 10/06/2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Pr. RIBUOT Christophe

Membres :

Dr VILLIER Céline

Dr LEMOIGNE Aude

Dr BOULIN Matthieu

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen : SEVE Michel  
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
MOINARD	Christophe	LABFA (U Inserm 1055)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES

CALOP	Jean
GRILLOT	Renée
ROUSSEL	Anne-Marie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

**MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

BEDOUCHE	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

**PROFESSEURS CERTIFIES**

FITE	Andrée
GOUBIER	Laurence

**PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)**

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

**PROFESSEURS AGREGES (PRAG)**

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

---

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

## REMERCIEMENTS

Au Professeur Ribuoat Christophe, merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. C'est un honneur pour moi de vous avoir comme président, car vous faites partie des professeurs ayant marqués mes années d'études à la faculté de Grenoble. Avec toute ma considération.

Au Docteur Céline Villier, merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse ainsi que pour ta disponibilité, ta bonne humeur, c'était un plaisir de travailler avec toi. Depuis le début de mon internat, j'ai souhaité que tu sois ma directrice de thèse, car j'ai beaucoup de respect pour toi et ton travail. J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes.

Aux Docteurs Aude Lemoigne et Boulin Matthieu, merci de l'intérêt que vous témoignez pour mon travail en acceptant de faire partie de mon jury.

A mes amis :

- Tom et piépié, pour la passion que l'on partage, pour les bons moments passés ensemble, pour votre soutien quand j'en avais besoin. J'espère que l'on continuera à gravir les sommets de nos rêves tout en gardant notre humilité face à la Montagne.
- A mes cointernes de Grenoble, Béné, Beubeu, Chaf, Thibal, Némoz, Marine D, Clémence, Maelle, Aurélie\*2, Bastien, Matthieu, Michou, Vincent, Claire. Pour tous les souvenirs avec vous, bringues, sorties, restau, escalade, rando...
- Aux amis de la fac, pour tous ces bons moments passés ensemble.
- Aux internes d'Aubenas, pour les grandes rigolades, les week-ends passés ensemble, votre soutien. Aux pharmaciens d'Aubenas, Alain et Jean Claude, pour tout ce que vous m'avez apporté et surtout pour votre bonne humeur.
- A Gaël, mon ami depuis 27 ans maintenant... On a tout fait ensemble (sauf tu sais quoi), tu as toujours été là pour moi, dans les bons comme dans les mauvais moments. S'il y a une chose dont je suis sûr, c'est que notre amitié est éternelle.

A Marine, pour les bons moments, pour ta présence et pour m'avoir épaulé pendant la réalisation de ma thèse.

A ma famille :

- A mon frère Erwann, pour ton soutien, surtout dans les moments difficiles et pour m'avoir toujours poussé à aller jusqu'au bout des choses.
- A mes oncles et mes tantes, d'être venus aujourd'hui pour ce moment important de ma vie, pour votre bonne humeur et votre gentillesse.
- A mes cousins, pour votre présence et votre soutien.

Pour finir, à mes parents, à qui je dois tout. Merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces années, de m'avoir transmis vos valeurs de travail et de réussite, d'être toujours présents dans les moments importants. Avec les années, je me rends compte que j'ai beaucoup de chance de vous avoir et je ne pourrai jamais vous remercier à la hauteur de tout ce que vous avez fait pour moi, et pour tout ce que vous m'avez apporté...

## TABLE DES MATIERES

<i>Remerciements</i> .....	5
<i>Table des matières</i> .....	7
<i>Liste des figures</i> .....	8
<i>Liste des tableaux</i> .....	8
<i>Introduction</i> .....	10
<i>Matériel et méthode</i> .....	24
<i>Résultats</i> .....	27
<i>Discussion</i> .....	37
<i>Conclusion</i> .....	43
<i>Bibliographie</i> .....	44
<i>Annexes</i> .....	49

## LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1: Structure chimique de l'ifosfamide (Zhang and al. 2006)</u> .....	10
<u>Figure 2: Métabolisme de l'ifosfamide (Highley and al. 2015)</u> .....	15
<u>Figure 3: Physiopathologie de l'encéphalopathie sous ifosfamide (Ajithkumar and al.2007)</u>	20

## LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1: Caractéristiques des patients</u> .....	27
<u>Tableau 2: Répartition des indications</u> .....	28
<u>Tableau 3: Répartition des indications chez les enfants</u> .....	28
<u>Tableau 4: Répartition des indications chez les adultes</u> .....	29
<u>Tableau 5: Caractéristiques des patients ayant présenté une encéphalopathie sous IFOSFAMIDE EG</u> .....	29
<u>Tableau 6: Tableau de contingence</u> .....	30
<u>Tableau 7: Tableau de contingence chez les enfants</u> .....	31
<u>Tableau 8: Tableau de contingence chez les adultes</u> .....	31
<u>Tableau 9 : Répartition de la sévérité des encéphalopathies</u> .....	32
<u>Tableau 10: Répartition du nombres d'encéphalopathies par cure</u> .....	33
<u>Tableau 11: Date de péremption et encéphalopathie</u> .....	34
<u>Tableau 12: Numéro de lot et encéphalopathie</u> .....	35

## Liste des annexes

Annexe 1 : Caractéristiques des différentes présentations d'ifosfamide

### Liste des abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

BHE : Barrière hémato encéphalique

BNPV : Base nationale de pharmacovigilance

CAA : Chloroacétaldehyde

CEA : Chloroethylamine

CRPV : Centre régionale de pharmacovigilance

CYP : Cytochrome

DICE : Dichloroéthyle ifosfamide

EI : Encéphalopathie à l'ifosfamide

IFO= Ifosfamide

IPM : Isophosphoramide

OXA :3-oxazolidine-2-one

SCMC : S carboxyméthylcystéine

SNC : Système nerveux centrale

TDGA : Thioglycolique acide

## INTRODUCTION

L'ifosfamide ou le (N,3-(bis(2-chloroethyl)-tetrahydro-2H-1,3,2 oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide), est un agent alkylant oxazaphosphoré, appartenant à la famille des moutardes azotées. Ce dernier a été développé dans le milieu des années 1960 et a été introduit dans la pratique clinique dans les années 70. Il possède une analogie structurale avec le cyclophosphamide, plus connu sous le nom d'Endoxan®. L'ifosfamide (IFO) agit directement sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Cette liaison entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN, ainsi que la formation de ponts alcoyles intrabrin ou interbrins, avec comme conséquence, une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN, aboutissant à la destruction cellulaire.

Cette action cycle dépendante de l'ifosfamide respecte les cellules en G0.(1)

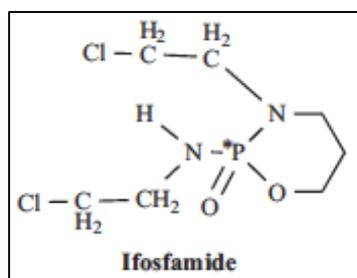


Figure 1: Structure chimique de l'ifosfamide (Zhang and al. 2006)

## 1) INDICATIONS, POSOLOGIE, FORMES PHARMACEUTIQUE :

L'IFO est utilisé dans plusieurs indications de cancérologie : sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte, les lymphomes non hodgkiniens, lymphomes hodgkiniens, les cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules, cancer du col utérin métastatique, cancer du sein métastatique, cancer de la sphère ORL en rechute ou métastatique, cancer de l'ovaire en rechute, leucémie aiguë lymphoblastique et les carcinomes testiculaires.

La posologie de l'IFO est fonction de l'indication thérapeutique. Il est généralement utilisé en association avec d'autres anticancéreux avec des doses qui varient entre 1,5 et 3 g/m<sup>2</sup> par jour avec des cycles de 3 à 5 jours, renouvelables toutes les 3 à 4 semaines. Les doses totales par cycle recherché sont de 5 à 10g/m<sup>2</sup>. En perfusion continue de 24 heures, la posologie recommandée varie de 5 à 8 g/m<sup>2</sup>/jour maximum. En administrations répétées sur 5 jours, la dose maximale tolérée journalière est de 3,2 g/m<sup>2</sup>.

Les fortes doses sont administrées en perfusion continue de 24 heures. Quand les doses sont réparties sur plusieurs jours, les perfusions sont administrées sur 30 minutes à 8 heures. La voie d'administration la plus couramment utilisée est la perfusion intraveineuse, mais la voie artérielle peut également être utilisée.

En France, il existe deux formes pharmaceutiques de l'IFO qui sont commercialisées :

- HOLOXAN® 1000 et 2000mg, qui est une poudre à reconstituer dans de l'eau pour préparation injectable.

- IFOSFAMIDE EG® 40mg/ml qui est une solution pour perfusion à reconstituer dans de l'eau pour préparation injectable.

Une fois reconstitués, les 2 produits doivent être dilués dans un liquide de perfusion comme une solution isotonique de glucose ou de chlorure de sodium. Dans tous les cas, la concentration de l'IFO de doit pas dépasser 4%.

A cause de l'urotoxicité, il est recommandé d'associer systématiquement la prise de mesna et/ou d'assurer une hydratation suffisante lors de l'administration d'IFO. Afin de faciliter l'administration, le mesna peut être administré conjointement à l'IFO dans le même liquide de perfusion.

## II) PHARMACOCINETIQUE DE L'IFOSFAMIDE :

### 1- Distribution de l'IFO et de ses métabolites

La distribution de l'IFO est importante et possède une faible liaison avec les protéines plasmatiques (ses métabolites le sont davantage). Son métabolite actif (4-hydroxi-IFO) et lui même peuvent passer la barrière hémato encéphalique (BHE) et se retrouver dans le liquide céphalo rachidien. Les concentrations de l'IFO dans le liquide céphalorachidien sont presque aussi élevées que celles dans le plasma et la majorité de ses métabolites peuvent être mesurés

dans le liquide céphalo-rachidien(2,3). L' IFO et ses métabolites actifs sont fortement liés par les érythrocytes, qui peuvent donc servir de transporteur. On pense que l'IPM est la forme principale de transport de l'IFO par les érythrocytes, car l'activité antitumorale et la sélectivité de l'IPM étaient comparables à celles du 4-hydroxy-IFO(4). Les érythrocytes de patients traités par IFO contiennent 77% du contenu total d'IPM dans le sang total(5).

## **2- Métabolisation de l'IFO :**

### **2.1 Foie, cytochromes, autoinduction**

L'ifosfamide est activé par métabolisme hépatique grâce au système d'oxydase à fonction mixte du réticulum endoplasmique lisse. Cette activation est déclenchée par l'hydroxylation au niveau du carbone en position 4 sur le noyau. L'ouverture du noyau provoque la formation de l'aldo-ifosfamide, le tautomère de l'hydroxy-4-ifosfamide. L'aldoifosfamide se décompose spontanément pour former le moutarde isophosphoramide (IPM), l'agent actif alkylant de l'ADN. L'IPM peut être converti en chloroéthylamine (CEA), qui à son tour génère le 3-oxazolidine-2-one (OXA) en présence de bicarbonate. La N-dechloroéthylation de l'ifosfamide entraîne une inactivation de ce dernier et conduit à la formation de 2 et 3 dichloroéthyle ifosfamide (2-DICE et 3- DCEI) et de chloroacétaldéhyde(CAA), métabolite responsable de la neurotoxicité.(6)(7) L'hydroxylation et la déchloroéthylation de l'ifosfamide est réalisé par les cytochromes P450, principalement par le CYP3A4 et le CYP 2B6(8)(9). Le foie est le principal organe du métabolisme de l'IFO, à travers lequel il est activé et éliminé, mais le métabolisme peut se produire dans d'autres sites, y compris les globules rouges(10), les reins(11) et la tumeur elle-

même(12). A noter que le métabolisme rénal par les cytochromes est considéré comme associé à la neurotoxicité de l'IFO(11).

Le métabolisme de l'ifosfamide est un procédé enzymatique auto inductible (par augmentation de l'expression des CYP3A4 et CYP2B6), qui entraîne une clairance accrue au fil du temps(13). Cette auto-induction est variable selon les patients et après administration répétée de 12 à 24 heures d'intervalle, diminue la demie vie d'élimination et entraîne une augmentation de production de métabolites 4-OH(14)(8). Enfin, en fonction de la durée d'administration, cette dernière joue également un rôle sur le taux métabolique de l'IFO. En effet, le taux d'IFO est 52% inférieure avec une longue perfusion (24-72 heures) par rapport à une perfusion courte (1-4 heures)(15). La coadministration de certains médicaments peut moduler cette auto-induction. Par exemple, la carbamazépine augmente significativement la clairance de l'IFO dans la population pédiatrique(16)

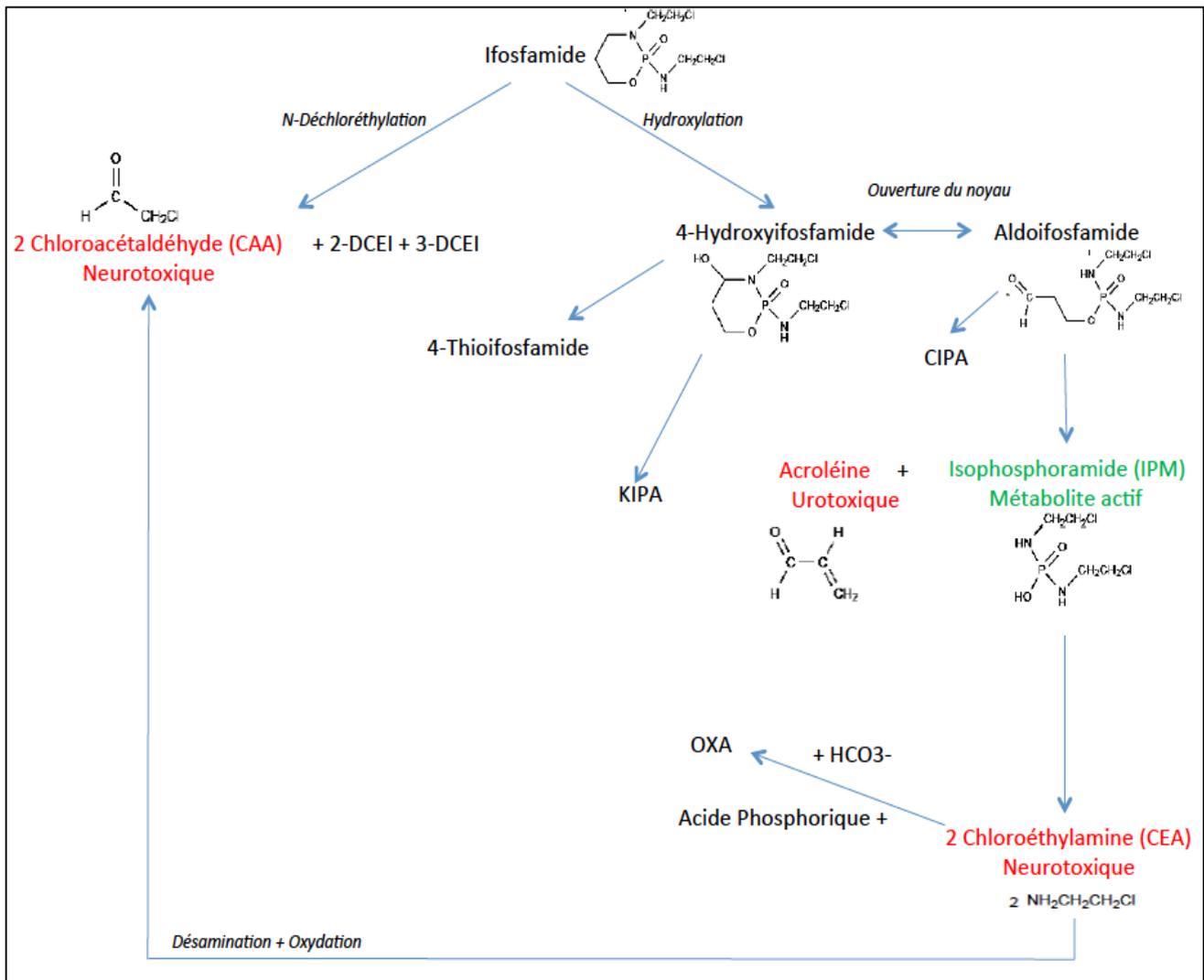


Figure 2: Métabolisme de l'ifosfamide

### 3- Élimination : inchangée, rein, bile/fécès

L'IFO est principalement excrétée dans l'urine (70%) sous forme de métabolites et dans une moindre mesure, dans les matières fécales(14). Cependant, seulement 10-20% est excrété sous forme inchangée dans les urines(17) et seulement 4% est excrété dans la bile après administration IFO.

Deux métabolites stables, le céto-4-ifosfamide et le carboxy-4-ifosfamide, se retrouvent dans l'urine. Toutefois, ils n'ont aucune activité cytotoxique. On y trouve également l'acide phosphorique N,N'-bis (chloroéthyl-2) diamide et l'acroléine(18), responsable de l'urotoxicité de l'ifosfamide (qui peut être limité en utilisant du mesna en préventif(19)).

### III) ENCEPHALOPATHIE A L'IFOSFAMIDE

L'ifosfamide est pourvoyeur de plusieurs effets indésirables dont les plus connus sont la toxicité vésicale, l'hématotoxicité, la néphrotoxicité mais également sa neurotoxicité(20).

#### **1. Clinique :**

En effet, la neurotoxicité de l'ifosfamide se traduit cliniquement par une encéphalopathie avec apparition d'une somnolence, d'une vision floue, de confusion, désorientation et dans les cas graves par un coma, épilepsie,...(21) . C'est cette neurotoxicité qui limite les doses en IFO (quand des mesures sont prises pour limiter l'urotoxicité). Les symptômes apparaissent généralement dans les 48h du début de la cure et disparaissent dans les 48 à 72h après l'arrêt de l'ifosfamide.

#### **2. Doses et fréquence:**

L'incidence des encéphalopathies sous ifosfamide varie selon les études entre 10 et 30%.(22)

L'encéphalopathie sous ifosfamide est un effet indésirable connu de la molécule

anticancéreuse et bien décrit dans la littérature. En effet, dès les premiers essais cliniques avec l'IFO, des confusions mentales ont été retrouvées chez 7 des 31 patients (22,6%) traités(23). Très rapidement, les études ont montrés que l'administration par voie orale majorait la survenue d'effets neurologiques même à des doses inférieures à 2g/j. Un effet dose a été retrouvé dans l'article de Manegold(24), où quatre schémas de traitement fractionné associant l'IFO et mesna en administration orale à des doses totales/cycle de 3 ;6 ;7,5 et 10g/m<sup>2</sup> (équivalent à des doses journalières de 750mg, 1000mg ou 1250mg) ont été donnés. Une neurotoxicité de grade 1 ou 2 a été retrouvée dans respectivement 13%, 42%, 35% et 57% des patients traités. Du fait de cette majoration nette des cas d'encéphalopathies, la voie intra veineuse a été préférée.

### **3. Hypothèses physio pathologiques :**

L'étiologie exacte de l'encéphalopathie sous ifosfamide n'est pas entièrement connue, mais la participation des métabolites inactifs de l'ifosfamide est fortement suspectée(25) dont le plus connu est le chloroacetaldehyde (CAA). En 1986, Goren and al. commence à suspecter le rôle du CAA dans la survenue de ces encéphalopathies(26). Ils sont partis du principe que le cyclophosphamide est peu pourvoyeur de neurotoxicité (cet effet existe mais reste rare). Donc une différence dans le métabolisme de ces deux molécules fournit un indice sur le métabolite neurotoxique responsable. Le cyclophosphamide est métabolisé en acroleine et en IPM principalement. Alors que l'IFO peut être déchloroéthylé en CAA entre 25 et 50 % en proportion. De plus, l'IFO est administré à des doses bien plus élevées que celles du cyclophosphamide donc cela laisse penser que l'IFO peut libérer des quantités de métabolites déchloroéthylés bien supérieur au cyclophosphamide.

### **3.1 Le chloroacetaldehyde (CAA).**

Environ 45% de l'ifosfamide est métabolisé en CAA par le 3A4 et le 2B6 et il semblerait être impliqué dans l'apparition des encéphalopathies(27) en passant la barrière hémato encéphalique. Plusieurs hypothèses ont été avancées sur le rôle du CAA dans la survenue de cet effet neurologique. La première est une déplétion intracellulaire en glutathion, entraînant un défaut de détoxification au niveau cérébral(28)(29,30). La seconde hypothèse est une inhibition de l'oxydation des acides gras à chaîne longue en interférant avec la stimulation du système carnitine mitochondrial qui permet l'activation et/ou le transfert des acides gras à travers les membranes mitochondriales(31). A noter que le bleu de méthylène, utilisé comme antidote de l'encéphalopathie sous ifosfamide, permet d'activer l'oxydation des acides gras à chaînes longues. En outre, le CAA est oxydé en acide 2-chloroacétique, et conjugué à la cystéine, donne le S-carboxyméthylcystéine (SCMC), qui est dégradé en acide thioglycolique (TDGA), qui inhibe l'oxydation des acides gras carnitine-dépendant dans les mitochondries de rat(32,33). Quand le glutathion et la cystéine sont épuisés, l'acide 2-chloroacétique entraîne une altération mitochondriale par l'interruption du cycle de Krebs, au niveau de la formation de chlorocytrate(34). De plus, la structure étroite du SCMC avec l'acide glutamique, un neurotransmetteur excitateur, pourrait avoir des effets sur les neurones glutamatergiques.(35) A noter que le CAA possède une similarité structurale avec les métabolites de l'éthanol (acétaldehyde) et l'hydrate de chloral (trichloroacétaldéhyde) connus pour être neurotoxique. Une étude(36) en 1996 a montré qu'après une administration intraveineuse continue d'IFO, les taux plasmatiques de 2-DCEI et 3-DCEI (normalement équimolaires au CAA) étaient beaucoup plus élevés chez un patient ayant présenté une neurotoxicité (>40µg/ml) comparativement à ceux qui n'en n'avaient pas présentée (<14µg/ml). Cela reflète donc une accumulation de CAA.

### **3.2 La 2-chloroéthylamine (CEA)**

Pour finir, un autre métabolite pourrait avoir un rôle dans la neurotoxicité de l'ifosfamide. Deux publications(6,37) évoquent une contribution de la 2-chloroéthylamine (CEA) dans la neurotoxicité induite par l'ifosfamide. La CEA se formerait par métabolisation de l'ifosfamide (oxydation du cycle central). La CEA subirait ensuite une oxydation au niveau des crêtes mitochondriales via la monoamine oxydase conduisant à la formation de CAA (voir schéma ci-dessous). La CEA peut également se conjuguer à une cystéine conduisant à la production de thialysine qui est ensuite métabolisée pour former un dérivé de la kétamine. Le CAA et le dérivé de la kétamine inhiberaient le transfert des électrons par la flavoprotéine au niveau de la chaîne mitochondriale et/ou agirait directement au niveau du système nerveux central. Par ailleurs, la présence anormale d'acide glutarique dans les urines des patients ayant développé une encéphalopathie sous ifosfamide a été identifiée(38). Une relation entre une acidurie glutarique et la CEA a été mise en évidence chez le rat.

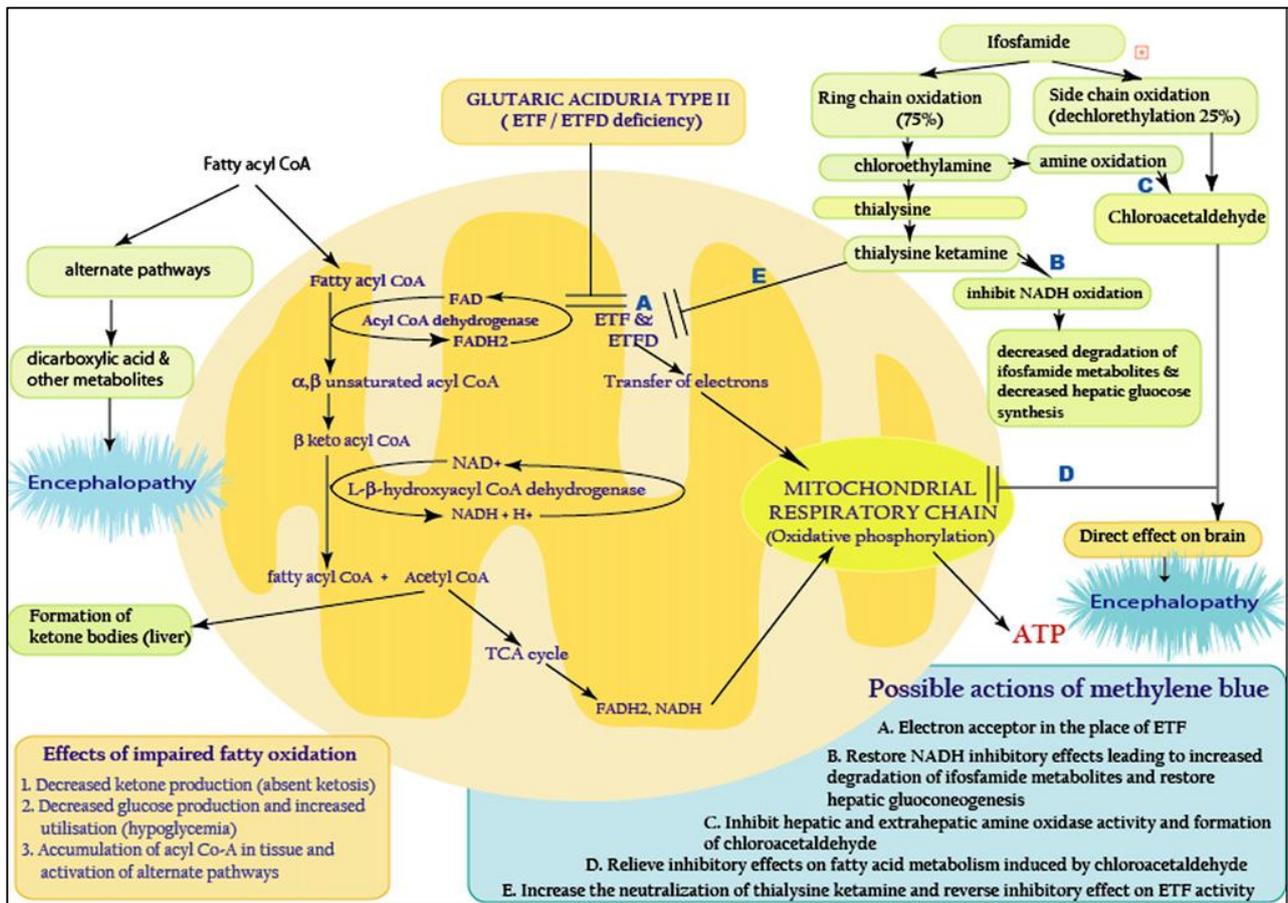


Figure 3: Physiopathologie de l'encéphalopathie sous ifosfamide

(Ajithkumar and al.2007)

#### 4. Facteurs favorisants

Des facteurs de risques ont été mis en avant par une étude dès 1992(39). Ainsi, l'insuffisance rénale ou hépatique, l'hypoalbuminémie, l'âge, les métastases cérébrales, irradiation antérieure du système nerveux centrale, cotraitement par cisplatine ont été retrouvés.

#### **4.1 Insuffisance rénale**

Il semblerait que l'insuffisance rénale peut augmenter le risque de neurotoxicité en raison d'une désactivation plus importante de l'IFO du fait d'une diminution de l'excrétion rénale. L'insuffisance rénale peut réduire la clairance des métabolites de l'IFO, conduisant à leur accumulation dans le corps. La réduction de dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale a donc été proposée(40).

#### **4.2 Interactions**

Récemment, il a été introduit dans le référentiel des interactions médicamenteuses de l'ANSM(41), une interaction médicamenteuse à prendre en compte avec l'aprepitant, avec un risque d'augmentation de la neurotoxicité de l'ifosfamide. Il s'agirait d'une interaction pharmacocinétique par l'intermédiaire du cytochrome 3A4 dont ces deux médicaments sont des substrats. L'aprepitant interférerait avec le métabolisme de l'IFO en jouant le rôle d'inhibiteur du CYP3A4 mais il pourrait également l'induire de façon dose dépendante. Sur le plan clinique, son rôle est controversé car une étude(42) montre que l'ajout d'aprepitant augmente le risque de neurotoxicité alors qu'une autre montre l'inverse(43).

#### **4.3 Chiralité**

La chiralité de l'IFO est aussi un facteur influençant la neurotoxicité. En effet, une étude montre que le racémique R-IFO est moins neurotoxique que le racémique S-IFO et garde une efficacité anti tumorale(44).

## **5 Traitement**

Les encéphalopathies sous ifosfamide peuvent être traitées par bleu de méthylène qui agit en inhibant l'activité des amines oxydases empêchant donc la formation de CAA à partir du CEA et en stimulant l'oxydation des acides gras à longues chaînes(33). Il peut également être utilisé en préventif avant administration d'ifosfamide pour diminuer le risque de neurotoxicité(45).

### IV) CONTEXTE :

Lors du comité technique de pharmacovigilance du 15 avril 2014, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Clermont-Ferrand a rapporté 6 cas (dont 4 survenus en service d'oncopédiatrie) de troubles neurologiques à type d'encéphalopathie sous IFOSFAMIDE EG® sur une période de 7 mois sur leur CHU. Cinq autres cas similaires avec le même médicament avaient été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) par les CRPV de Lyon et Montpellier.

En parallèle, une augmentation du nombre de cas d'encéphalopathie sous IFO a été notée par les services d'oncologie thoracique adulte et d'Oncopédiatrie, depuis le changement de marché pour l'IFOSFAMIDE EG® (le 1 janvier 2013), avec une augmentation des notifications au CRPV de Grenoble.

Une première analyse de la BNPV a été réalisée par le CRPV de Clermont Ferrand portant sur les cas évoquant une encéphalopathie sous ifosfamide. Cette analyse a retrouvé une fréquence de notification plus élevée avec la spécialité IFOSFAMIDE EG® par rapport à

l'HOLOXAN®. Ces effets étaient plus fréquents chez l'enfant et survenaient plus rapidement avec la spécialité EG®.

C'est dans ce contexte, que l'ANSM a décidé de faire une étude rétrospective pour évaluer la différence de fréquence de survenue entre chaque spécialité dans chaque CHU, mais uniquement dans la population pédiatrique. Au même moment, nous avons décidé de réaliser une étude rétrospective identique au niveau du CHU de Grenoble, mais chez les adultes et chez les enfants.

## MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective des prescriptions d'ifosfamide sur 4 ans et demi. La cohorte était constituée avec un bras de patient ayant été exposé à l'Holoxan® et un autre bras de patient exposé à la spécialité Ifosfamide EG®.

Nous avons choisi d'inclure les patients traités par ifosfamide durant la période entre le 1er janvier 2011 et le 30 juin 2015, en utilisant la base Infocentre de Cristalnet® comme source d'extraction de données informatiques, pour récupérer le nom des patients adultes ayant eu une prescription d'Holoxan® ou d'Ifosfamide EG®. Notre base d'extraction de données informatiques ne contenait que des données à partir du 01/01/2011 donc il a été décidé de commencer à partir de cette date pour commencer l'inclusion des patients. Concernant les services non informatisés (principalement la pédiatrie), nous avons extrait les données de prescription manuellement à partir de l'ordonnancier papier de la PUI depuis janvier 2011.

Après avoir extrait une liste exhaustive des patients ayant été exposés à l'ifosfamide, nous avons extrait tous les numéros de lots reçus par les patients à partir des dossiers de traçabilité de lots papier, afin de connaître de façon certaine si le patient a reçu la spécialité Holoxan® ou IFOSFAMIDE EG®.

Tous les dossiers des patients ont été analysés afin de recenser le nombre de cas d'encéphalopathies dans chaque bras. Les patients ayant été traités successivement par HOLOXAN® puis IFOSFAMIDE EG® ont été exclus de l'étude.

Le but a été d'évaluer l'incidence des EI sous Holoxan® et l'incidence sous la spécialité Ifosfamide EG® et d'identifier les différences entre les patients ayant présenté une

encéphalopathie et ceux qui n'en ont pas eue. Nous avons évalué si cette incidence est la même entre la population adulte et chez les enfants.

Nous avons également relevé dans les dossiers des patients plusieurs informations (voir ci-dessous) afin de mettre en avant un ou plusieurs éventuels facteurs de risques d'encéphalopathies, en s'appuyant sur les données de la littérature :

- L'indication de l'ifosfamide
- L'âge du patient : selon certaines études, le risque d'EI est accru dans la population pédiatrique
- Localisation de la tumeur et de métastases éventuelles : la localisation cérébrale augmente le risque d'EI(46)
- Antécédents neurologiques
- Consommation chronique d'alcool
- Irradiation cérébrale
- Hypoalbuminémie(46)
- Posologie et dose cumulée en ifosfamide
- Utilisation concomitante d'aprepitant(47), d'inducteur enzymatique (phénobarbital, vemurafenib...)
- Prise chronique de médicaments ayant une toxicité mitochondriale car ils peuvent entraîner des encéphalopathies (metformine, antirétroviraux, phénytoïne, acide valproïque, paracétamol, aspirine, statines, fluoroquinolones,...)(48)

- Pré exposition au cisplatine(22)
- Anticancéreux neurotoxiques associés(49)
- Dépresseurs du système nerveux central (neuroleptiques, antidépresseur, opioïdes, atropiniques, benzodiazepine, corticoïdes)
- Recherche d'une insuffisance rénale, troubles hépatiques, anémie, hyponatrémie, hypocalcémie, d'une hypoxie

Nous avons également relevé les numéros de lots que les patients ont reçus pour mettre en avant si certains lots entraînaient plus d'EI que d'autres.

La sévérité des EI a été gradée en s'appuyant sur les critères de la National Cancer Institute's

Toxicity criteria for neurological side effects(50) :

Grade 0 : pas d'encéphalopathie

Grade 1 : Somnolence / Agitation légère

Grade 2 : Somnolence / Agitation modérée

Grade 3 : Somnolence / Agitation sévère, confusion, désorientation, hallucinations

Grade 4 : coma, convulsion, « psychose toxique ».

## RESULTATS

Au total, 99 patients ont été traités par ifosfamide durant la période entre le 1/01/2011 et le 30/06/2015 sur le CHU de Grenoble. Pour le bras Holoxan®, il y a eu 57 patients traités (dont 18 enfants) et pour le bras Ifosfamide EG®, 42 patients (dont 13 enfants). L'âge moyen des patients est de 36 ans (33 ans pour le bras HOLOXAN® et 39 ans pour IFOSFAMIDE EG®).

	HOLOXAN	IFOSFAMIDE EG
Total Nombre de patients	57	42
Nombre d'hommes	38	31
Nombre de femmes	19	11
Nombre d'enfants	18	13
Total Nombre d'encéphalopathies	1	13
Age moyen (ans)	32,9	39,3
Dose journalière moyenne (g/m <sup>2</sup> )	2,24	2,66
Dose cumulée moyenne (g/m <sup>2</sup> )	26,5	22,6

Tableau 1: Caractéristiques des patients

I) REPARTITION DES INDICATIONS :

Indication	IFOSFAMIDE EG	HOLOXAN
Sarcome	23	28
Leucémie/lymphome	11	20
Cancer germinale	5	7
Autres	3	2

Tableau 2: Répartition des indications

→ Chez les enfants :

Indication	IFOSFAMIDE EG	HOLOXAN
Sarcome	7	12
Leucémie/lymphome	3	4
Cancer germinale	1	1
Autres	2	1

Tableau 3: Répartition des indications chez les enfants

→ Chez les adultes :

Indication	IFO EG	HOLOXAN
Sarcome	16	16
Leucémie/lymphome	8	16
Cancer germinale	4	6
Autres	1	1

**Tableau 4: Répartition des indications chez les adultes**

Nous avons recensé 1 patient ayant développé une EI dans le groupe HOLOXAN® contre 13 patients pour le groupe IFOSFAMIDE EG®.

Encéphalopathie sous Ifosfamide EG	
Nombre de patients	13
Nombre d'hommes	7
Nombre de femmes	6
Nombre d'enfants	5
Age moyen (ans)	42
Dose journalière moyenne (g/m <sup>2</sup> )	2,72
Dose cumulée moyenne (g/m <sup>2</sup> )	22,8
Délai apparition moyen en nombre de cure	2,1

**Tableau 5: Caractéristiques des patients ayant présenté une encéphalopathie sous IFOSFAMIDE EG**

## II) TABLEAUX DE CONTINGENCE :

	Encéphalopathie	Pas d'encéphalopathie	Total
IfosfamideEG®	13	29	42
Holoxan®	1	56	57
Total	14	85	99

Tableau 6: Tableau de contingence

Nous avons donc :

- Fréquence de survenue dans le groupe Holoxan® : 1 cas pour 57 patients soit 1,7% IC95[0,3-9,1]
- Fréquence de survenue dans le groupe Ifosfamide EG® : 13 cas pour 42 patients soit 31% IC95[19,1-46]
- Risque relatif = 17,6 IC95[4,5-69,6]

→ Chez les enfants :

	Encéphalopathie	Pas d'encéphalopathie	Total
IfosfamideEG®	5	8	13
Holoxan®	0	18	18
Total	5	26	31

Tableau 7: Tableau de contingence chez les enfants

- Aucun cas dans le groupe Holoxan®

- Fréquence de survenue dans le groupe Ifosfamide EG® : 38% IC95[11,6-64,4] soit 5 cas pour 13 patients

- Risque relatif impossible à calculer statistiquement (car il y a une valeur à 0)

→ Chez les adultes :

	Encéphalopathie	Pas d'encéphalopathie	Total
IfosfamideEG®	8	21	29
Holoxan®	1	38	39
Total	9	59	68

Tableau 8: Tableau de contingence chez les adultes

- Fréquence de survenue dans le groupe Holoxan® : 2,6% IC95[ -2,4-7,6] soit 1 cas pour 39 patients

- Fréquence de survenue dans le groupe Ifosfamide EG® : 27,6% IC95[11.3-43.9] soit 8 cas pour 29 patients

- Risque relatif = 10,8 IC95 [2,3-51,1]

### III) SEVERITE DES EI

La sévérité des EI est majoritairement de grade 2 et de grade 3.

Grade	Nombre EI	Nombre EI
	EG	HOLOXAN
1	0	0
2	5	0
3	8	1
4	0	0

Tableau 9 : Répartition de la sévérité des encéphalopathies

Parmi les 13 patients ayant développé une EI, il y a eu au total 23 épisodes d'encéphalopathies car certains patients ont développé des EI sur plusieurs cures. Le seul patient ayant eu un trouble neurologique sous HOLOXAN® a développé l'EI à la première cure (puis absence de

récidive durant les prochaines cures du fait du fractionnement des doses sur 5 jours au lieu de 3 avec perfusion sur 24h).

**Nombre d'EI par numéro de cure :**

Numéro de cure	Nombre sous IFOSFAMIDE EG®	d'EI
1	6	
2	8	
3	4	
4	0	
5	2	
6	2	
7	2	

**Tableau 10: Répartition du nombre d'encéphalopathies par cure**

On remarque que parmi les 14 patients ayant développé une EI (HOLOXAN® et IFOSFAMIDE EG®), 13 avaient un sarcome (1 avait un cancer germinale) donc on ne recense aucun cas d'EI dans les indications de leucémies et de lymphomes.

#### IV) ENCEPHALOPATHIE ET DATE DE PEREMPTION/NUMERO DE LOT :

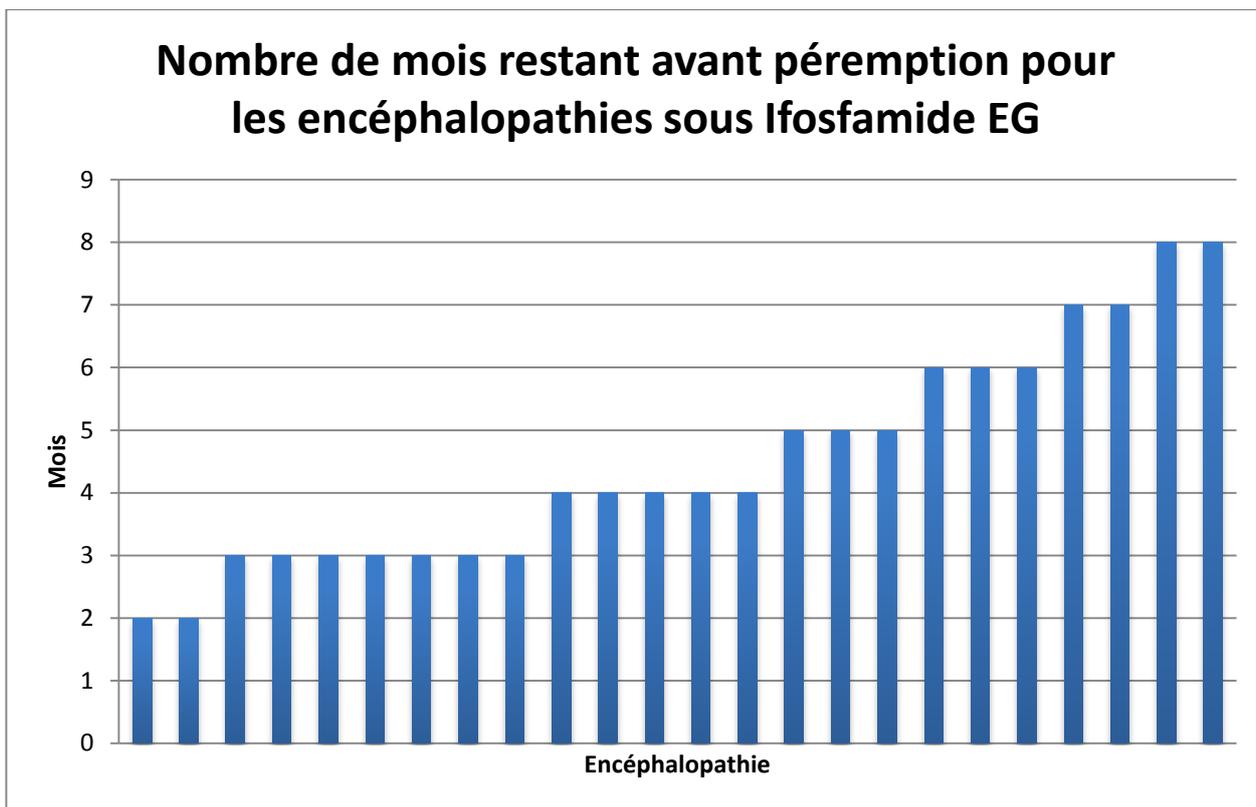


Tableau 11: Date de péremption et encéphalopathie

Les encéphalopathies sous IFOSFAMIDE EG® se sont produites 2 à 8 mois avant la date de péremption du flacon, soit 4,5 mois en moyenne. En partant du principe que les durées de péremptions peuvent être situées entre 18 et 24 mois, nous pouvons donc estimer que les encéphalopathies sont apparues avec des produits possédant une durée de conservation après fabrication entre 10 et 22 mois.

## Répartition des encéphalopathies en fonction des numéros de lots (Ifosfamide EG)

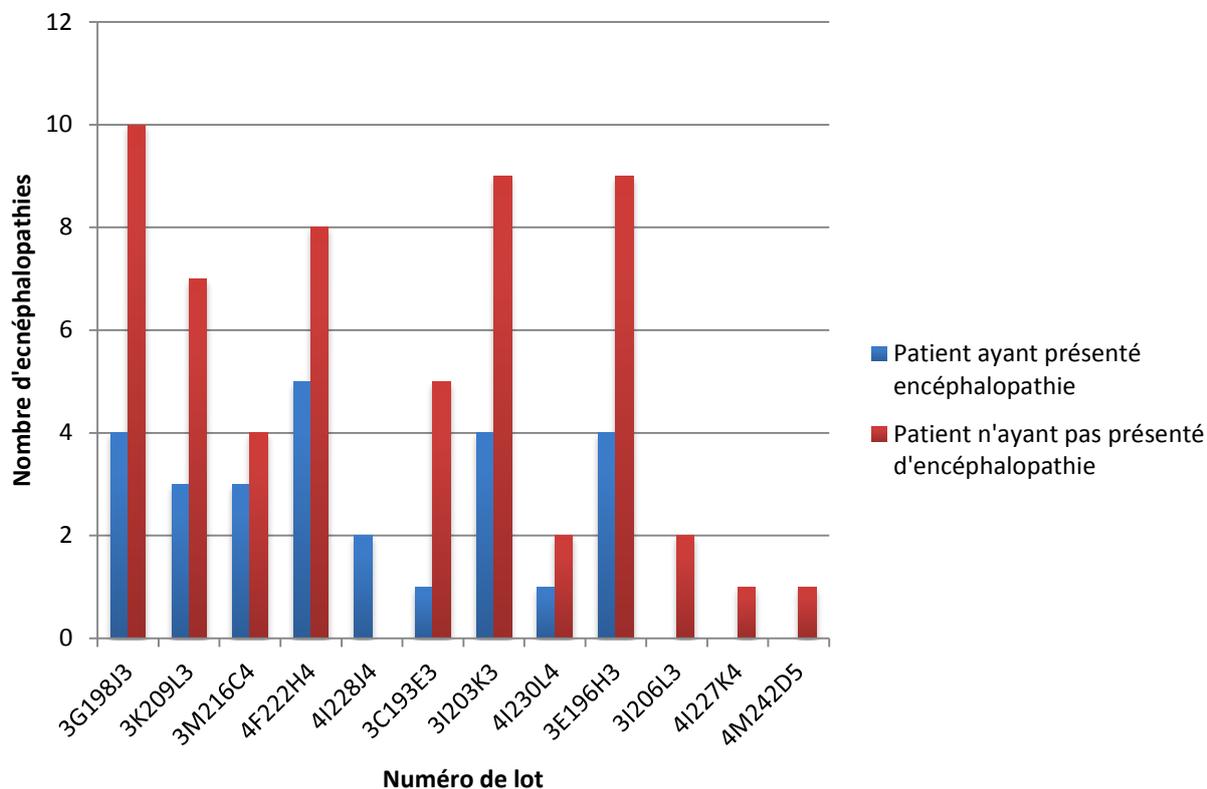


Tableau 12: Numéro de lot et encéphalopathie

D'après le graphique, on remarque que 9 lots sur 12 ont engendré au moins une encéphalopathie chez un patient. Par ailleurs, les 3 lots n'ayant pas engendré de troubles neurologiques (3I206L3, 4I227K4, 4M242D5), étaient des lots disponibles à la fin de notre période de recueil, donc peu de patients ont été traité avec ces derniers (1 ou 2 patients), ce qui n'est pas représentatif.

## V) FACTEURS DE RISQUES :

Parmi les valeurs biologiques étudiées, nous retrouvons :

- 3 patients avec des transaminases élevées
- 1 patient avec une insuffisance rénale
- 6 patients avec une hypoalbuminémie
- 4 patients avec une hyponatrémie
- 3 patients avec une hypocalcémie
- 13 patients avec une anémie

## DISCUSSION

Parmi les 99 patients de notre cohorte rétrospective, 14 ont présenté une neurotoxicité à l'ifosfamide dont 13 sous IFOSFAMIDE EG® et un seul sous HOLOXAN®. Au total, les patients traités par le IFOSFAMIDE EG® ont environ 18 fois plus de risque de développer une encéphalopathie par rapport aux patients traités par HOLOXAN® avec une fréquence de 31% dans le groupe IFOSFAMIDE EG® et une fréquence de 1,7% dans le groupe HOLOXAN®. Ce résultat confirme clairement le risque plus élevé de développer une encéphalopathie sous IFOSFAMIDE Eg® par rapport à l'HOLOXAN®.

**Concernant les adultes**, nous trouvons que les patients traités par IFOSFAMIDE Eg® ont environ 11 fois plus de risque d'avoir une encéphalopathie en comparaison à ceux traités par le HOLOXAN®. Nous avons trouvé dans la population adulte une fréquence de 27,6% dans le groupe IFOSFAMIDE EG® et une fréquence de 2,6% dans le groupe HOLOXAN®.

Il serait sans doute intéressant de compléter l'étude nationale multicentrique par une évaluation spécifique des adultes.

**Concernant les enfants**, il n'y a pas eu de cas de neurotoxicité sous HOLOXAN® dans notre cohorte, nous ne pouvons donc pas calculer de risque relatif pour cette population. Cependant, nous trouvons une fréquence de survenue de 38% dans le groupe IFOSFAMIDE EG®, ce qui laisse penser que les enfants ont plus de risque de développer une encéphalopathie sous IFOSFAMIDE EG®. L'étude nationale montre que 5,9 fois plus d'enfants ont eu un épisode d'encéphalopathie avec EG.

**Concernant un éventuel effet lié à l'âge**, on observe que le taux de survenue est plus important chez les enfants (38%) que chez les adultes (27,6%). Cette différence peut s'expliquer d'un point de vue physiopathologique car les enfants possèdent une barrière hémato encéphalique plus perméable par rapport aux adultes, une sensibilité plus importante à l'inhibition de la respiration mitochondriale et au blocage des voies de la glycolyse et un volume de distribution total inférieur à celui de l'adulte, ce qui les rend plus sensible aux composés neurotoxiques(51).

**Concernant le délai de survenue**, nous remarquons que parmi les 23 épisodes d'EI, 18 ont eu lieu durant les trois premières cures donc relativement précocement. Cependant, nos résultats montrent qu'une neurotoxicité demeure possible après plusieurs cures sans trouble neurologique.

**Concernant les indications de traitements** par ifosfamide, nous remarquons qu'aucun cas de neurotoxicité n'a été recensé dans la population traitée pour un lymphome ou une leucémie. Cela peut s'expliquer par l'utilisation de posologie plus faible dans ce type d'indication, ce qui corrobore l'idée que cette neurotoxicité est dose dépendante.

**Concernant les facteurs de risque**, nous ne pouvons pas dans notre étude, évaluer leur poids respectif du fait du faible nombre de cas observés avec HOLOXAN®. Mais nous remarquons que tous les patients ayant subi une EI avaient une anémie et la moitié avait une hypoalbuminémie, ce qui confirme les données de la littérature sur les facteurs de risque d'EI. Pour ce qui est des interactions médicamenteuses ou des médicaments possiblement

neurotoxiques associés, on ne retrouve pas de différence entre les patients ayant eu une EI et ceux qui n'en n'ont pas eu. En effet, pour le groupe IFOSFAMIDE EG®, il y avait environ 3,3 médicaments/patient pour ceux qui n'ont pas eu d'EI et 4 médicaments/patients pour ceux qui ont présenté des troubles neurologiques.

Cependant, nous pouvons raisonnablement avancer que le médicament en lui-même est le principal facteur de risque de développer une encéphalopathie.

Les limites de l'étude, sont le faible effectif de notre cohorte (n=99), qui ne nous permet pas de faire des comparaisons reposant sur des tests statistiques, notamment sur le risque relatif d'EI chez les enfants et sur les différents facteurs de risque.

### **Comment expliquer une telle différence ?**

Lors du comité technique de pharmacovigilance du 16 février 2016 étudiant le signal de pharmacovigilance d'encéphalopathies sous Ifosfamide EG® au niveau pédiatrique, le groupe d'étude a mis en avant une augmentation des cas d'encéphalopathie pour les lots d'une péremption supérieure à 7 mois. Dans notre étude, nous n'avons pas pu récupérer les dates de fabrications des différents numéros de lots ayant engendré une encéphalopathie dans notre cohorte de patients. Cependant, nous avons pu, à partir des dates de péremption des lots incriminés, estimer les dates de fabrications et nous avons trouvé que les cas d'encéphalopathies sont apparus avec des flacons ayant une péremption comprise entre 10 et 22 mois. Nous confirmons donc les données de l'étude nationale car les lots incriminés possédaient une péremption supérieure à 7 mois. D'après nos résultats, tous les lots ont entraîné au moins une encéphalopathie chez les patients traités par Ifosfamide Eg® (sauf 3

mais ces lots étaient disponibles seulement à la fin de notre période de recueil donc très peu de patients ont été exposés). Il n'y a donc pas d'argument pour penser que certains lots entraînent plus d'encéphalopathie que d'autres.

Concernant la spécialité Ifosfamide EG®, il existe des spécifications relatives à la teneur en impuretés, dont la principale est la 2-chloroéthylamine. Cette dernière est contrôlée en routine à libération et à péremption. La limite maximale est de 1% (soit 10 mg par gramme d'IFO). La pharmacopée européenne donne comme taux maximal de 0,25%. Le laboratoire EG et le laboratoire Baxter, du fait d'un changement de technique de dosage (argument des laboratoires) annoncent un taux d'impuretés de CEA de 1% et 0,5% respectivement. Comme nous l'avons vu précédemment à la rubrique pharmacocinétique, le CEA est aussi un métabolite neurotoxique (2) résultant de la N-déchloréthylation du métabolite actif (le CEA peut aussi être dégradé en CAA par les amines oxydases). Une des différences majeure entre l'HOLOXAN® et IFOSFAMIDE EG® Eg® est que le premier est une poudre à reconstituer, avec une durée maximale d'utilisation de quatre jours après reconstitution, alors que le second est sous forme liquide prête à l'emploi avec une durée de péremption de 24 mois, passée récemment à 18 mois (juillet 2014). L'ifosfamide en milieu liquide, a une capacité de dégradation en des métabolites, qui augmentent au cours du temps(52) (comme le CEA). De plus, l'IFO possède une sensibilité à la variation de température, notamment au dessus de 8°C. Dans les spécifications de différents lots demandés en janvier 2015 par l'Agence Nationale de Santé et du Médicament au laboratoire EG®, il en ressort une grande variabilité des taux d'impuretés selon les lots et en fonction du temps et de la température. Toutes les impuretés présentes dans la poudre et les solutions liquides d'ifosfamide ne sont pas mesurées exactement et peuvent aller (à la délivrance du produit) jusqu'à un maximum de 2% dans forme

en solution (versus 1% dans la forme en poudre). Ce taux pourrait même atteindre 2,5% (soit 25mg par gramme d'IFO) à péremption (source ANSM).

Pendant longtemps, la responsabilité du CAA a été mise en avant pour expliquer les EI. Peu de données existent concernant le CEA, mais on sait que c'est un métabolite neurotoxique et néphrotoxique(6). En effet, dans une étude publiée en 2015, Highley a combiné des explorations cliniques (gradation clinique de l'encéphalopathie selon les critères de l'institut national du cancer, tracé d'EEG, tests psychométriques) et pharmacocinétique (évolution des concentrations d'IFO et de ses métabolites dont le CEA) chez des patients traités par IFO pendant 14 jours. Il a montré une augmentation de la Cmax de CEA entre le premier et le 14<sup>ème</sup> jour qui était associé à une diminution des ondes alpha à l'EEG et une augmentation de la neurotoxicité clinique.

La CEA est donc certainement impliquée dans la neurotoxicité de l'ifosfamide soit par un effet propre, soit parce que qu'elle est métabolisée en CAA soit par formation d'un dérivé de la kétamine agissant directement et/ou indirectement sur le système nerveux central. Notre hypothèse est donc que l'administration intraveineuse de métabolites neurotoxiques supplémentaire pour l'IFOSFAMIDE Eg® par rapport à l'HOLOXAN® entrainerait une augmentation du passage de ces métabolites au niveau du système nerveux central, donc engendrerait un risque plus important d'encéphalopathie.

Pour information, suite à l'identification du sur-risque, 8 CHU/15 ont changé leur marché de EG vers Holoxan ® début 2016 et l'ANSM a décidé une mesure conservatoire immédiate à partir

de février 2016 à l'encontre du laboratoire EG réduisant la durée de conservation à 7 mois seulement. Le problème est donc en voie de résolution.

**THESE SOUTENUE PAR** : VIARD GAUDIN Gwendal

**TITRE** : LA SPECIALITE IFOSFAMIDE EG® ENGENDRE-T-ELLE PLUS D'ENCEPHALOPATHIE QUE LA SPECIALITE HOLOXAN®? ETUDE AU CHU DE GRENOBLE

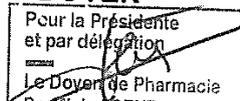
**CONCLUSION** :

Notre étude au niveau local a permis de confirmer le risque plus important de développer une encéphalopathie avec la spécialité IFOSFAMIDE EG® par rapport à la spécialité HOLOXAN®. L'augmentation de la formation du produit de dégradation 2-chloroéthylamine est très certainement l'agent causal de ce problème de neurotoxicité, avec un risque significativement augmenté 7 mois après la date de fabrication. Des études complémentaires apparaissent nécessaires pour qualifier ce produit de dégradation de la substance active de l'ifosfamide, définir un seuil de toxicité et une limite maximale (actuellement NMT 1,0%) dans le produit fini et après dilution.

Concernant les médicaments prêts à l'emploi, dans quelles mesures d'autres médicaments de ce type n'auront pas le même problème ? In fine, est-ce une bonne stratégie de mettre ce type de médicaments en milieu aqueux ? Les agences de surveillance devraient certainement être plus regardantes sur ce sujet.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le : 17/05/16

**LE DOYEN**

Pour la Présidente  
et par délégation  
  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SEVE  
Pr. Michel SEVE

**LE PRESIDENT DE LA THESE**

  
Pr. Christophe RIBUOT

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ifosfamide - Vidal.fr [Internet]. [cité 14 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/1850/ifosfamide/>
2. Yule SM, Price L, Pearson AD, Boddy AV. Cyclophosphamide and ifosfamide metabolites in the cerebrospinal fluid of children. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* nov 1997;3(11):1985- 92.
3. Kaijser GP, De Kraker J, Bult A, Underberg WJ, Beijnen JH. Pharmacokinetics of ifosfamide and some metabolites in children. *Anticancer Res.* juin 1998;18(3B):1941- 9.
4. Struck RF, Dykes DJ, Corbett TH, Suling WJ, Trader MW. Isophosphoramidate mustard, a metabolite of ifosfamide with activity against murine tumours comparable to cyclophosphamide. *Br J Cancer.* janv 1983;47(1):15- 26.
5. Highley MS, Schrijvers D, Van Oosterom AT, Harper PG, Momerency G, Van Cauwenberghe K, et al. Activated oxazaphosphorines are transported predominantly by erythrocytes. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* nov 1997;8(11):1139- 44.
6. Highley M, Momerency G, Sawyers D, Bruijn E, Prenen H, Guetens G, et al. The Neurotoxicity and Pharmacokinetics of Oral Ifosfamide. *J Anal Oncol.* 12 févr 2015;4(1):13- 23.
7. Allen LM, Creaven PJ. Pharmacokinetics of ifosfamide. *Clin Pharmacol Ther.* avr 1975;17(4):492- 8.
8. Kerbusch T, de Kraker J, Keizer HJ, van Putten JW, Groen HJ, Jansen RL, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ifosfamide and its metabolites. *Clin Pharmacokinet.* janv 2001;40(1):41- 62.
9. Preiss R, Schmidt R, Baumann F, Hanschmann H, Hauss J, Geissler F, et al. Measurement of 4-hydroxylation of ifosfamide in human liver microsomes using the estimation of free and protein-bound acrolein and codetermination of keto- and carboxyifosfamide. *J Cancer Res Clin Oncol.* juill 2002;128(7):385- 92.
10. Dockham PA, Sreerama L, Sladek NE. Relative contribution of human erythrocyte aldehyde dehydrogenase to the systemic detoxification of the oxazaphosphorines. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* déc 1997;25(12):1436- 41.
11. Aleksa K, Matsell D, Krausz K, Gelboin H, Ito S, Koren G. Cytochrome P450 3A and 2B6

in the developing kidney: implications for ifosfamide nephrotoxicity. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. juill 2005;20(7):872- 85.

12. Schwartz PS, Chen C-S, Waxman DJ. Sustained P450 expression and prodrug activation in bolus cyclophosphamide-treated cultured tumor cells. Impact of prodrug schedule on P450 gene-directed enzyme prodrug therapy. *Cancer Gene Ther*. août 2003;10(8):571- 82.

13. 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;49(3):753- 7.

14. Boddy AV, Yule SM. Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines. *Clin Pharmacokinet*. avr 2000;38(4):291- 304.

15. Kerbusch T, Mathôt RA, Keizer HJ, Kaijser GP, Schellens JH, Beijnen JH. Influence of dose and infusion duration on pharmacokinetics of ifosfamide and metabolites. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. juill 2001;29(7):967- 75.

16. Boddy AV, Cole M, Pearson AD, Idle JR. The kinetics of the auto-induction of ifosfamide metabolism during continuous infusion. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1995;36(1):53- 60.

17. Fasola G, Lo Greco P, Calori E, Zilli M, Verlicchi F, Motta MR, et al. Pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide for bone marrow transplantation. *Haematologica*. avr 1991;76(2):120- 5.

18. Information produit Baxter.

19. Brock N, Pohl J. Prevention of urotoxic side effects by regional detoxification with increased selectivity of oxazaphosphorine cytostatics. *IARC Sci Publ*. 1986;(78):269- 79.

20. Klastersky J. Side Effects of Ifosfamide. *Oncology*. 2003;65(Suppl. 2):7- 10.

21. Nicolao P, Giometto B. Neurological Toxicity of Ifosfamide. *Oncology*. 2003;65(Suppl. 2):11- 6.

22. Szabatura AH, Cirrone F, Harris C, McDonnell AM, Feng Y, Voit D, et al. An assessment of risk factors associated with ifosfamide-induced encephalopathy in a large academic cancer center. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. juin 2015;21(3):188- 93.

23. J J Van Dyk HCF. Unexpected toxicity in patients treated with lphosphamide. *Cancer Res*. 1972;32(5):921- 4.

24. Manegold C, Bischoff H, Fischer JR, Löchner S, Peukert M, Schmähl A, et al. Oral

ifosfamide-mesna: a clinical investigation in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. nov 1992;3(9):723- 6.

25. Lokiec F. Ifosfamide: pharmacokinetic properties for central nervous system metastasis prevention. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. mai 2006;17 Suppl 4:iv33- 6.

26. Goren MP, Wright RK, Pratt CB, Pell FE. Dechloroethylation of ifosfamide and neurotoxicity. *Lancet Lond Engl*. 22 nov 1986;2(8517):1219- 20.

27. Nelson RL, Creaven PJ, Cohen MH, Fossieck BE. Phase I clinical trial of a 3-day divided dose schedule of ifosfamide (NSC 109724). *Eur J Cancer*. mars 1976;12(3):195- 8.

28. Issels RD, Meier TH, Müller E, Multhoff G, Wilmanns W. Ifosfamide induced stress response in human lymphocytes. *Mol Aspects Med*. janv 1993;14(3):281- 6.

29. Sood C, O'Brien PJ. Molecular mechanisms of chloroacetaldehyde-induced cytotoxicity in isolated rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol*. 2 nov 1993;46(9):1621- 6.

30. Sood C, O'Brien PJ. Chloroacetaldehyde-induced hepatocyte cytotoxicity. Mechanisms for cytoprotection. *Biochem Pharmacol*. 30 août 1994;48(5):1025- 32.

31. Visarius TM, Stucki JW, Lauterburg BH. Inhibition and stimulation of long-chain fatty acid oxidation by chloroacetaldehyde and methylene blue in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. mai 1999;289(2):820- 4.

32. Hofmann U, Eichelbaum M, Seefried S, Meese CO. Identification of thiodiglycolic acid, thiodiglycolic acid sulfoxide, and (3-carboxymethylthio)lactic acid as major human biotransformation products of S-carboxymethyl-L-cysteine. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. févr 1991;19(1):222- 6.

33. Visarius TM, Bähler H, Küpfer A, Cerny T, Lauterburg BH. Thiodiglycolic acid is excreted by humans receiving ifosfamide and inhibits mitochondrial function in rats. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. mars 1998;26(3):193- 6.

34. Peters RA. Croonian Lecture: Lethal Synthesis. *Proc R Soc B Biol Sci*. 28 févr 1952;139(895):143- 70.

35. Chatton JY, Idle JR, Vågbø CB, Magistretti PJ. Insights into the mechanisms of ifosfamide encephalopathy: drug metabolites have agonistic effects on alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)/kainate receptors and induce cellular acidification in mouse cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. déc 2001;299(3):1161- 8.

36. Kaijser GP, Keizer HJ, Beijnen JH, Bult A, Underberg WJ. Pharmacokinetics of ifosfamide, 2- and 3-dechloroethylifosfamide in plasma and urine of cancer patients treated with a 10-day continuous infusion of ifosfamide. *Anticancer Res.* oct 1996;16(5B):3247- 57.
37. Ajithkumar T, Parkinson C, Shamshad F, Murray P. Ifosfamide Encephalopathy. *Clin Oncol.* 1 mars 2007;19(2):108- 14.
38. Küpfer A, Aeschlimann C, Wermuth B, Cerny T. Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene-blue. *Lancet Lond Engl.* 26 mars 1994;343(8900):763- 4.
39. Cerny T, Küpfer A. The enigma of ifosfamide encephalopathy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* nov 1992;3(9):679- 81.
40. Wagner T. Ifosfamide clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* juin 1994;26(6):439- 56.
41. ANSM. *Thesaurus des interactions médicamenteuses.* 2016.
42. Hansen Ho null, Yuen C. Aprepitant-associated ifosfamide neurotoxicity. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* juin 2010;16(2):137- 8.
43. Howell JE, Szabatura AH, Hatfield Seung A, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* sept 2008;14(3):157- 62.
44. Williams ML, Wainer IW. Cyclophosphamide versus ifosfamide: to use ifosfamide or not to use, that is the three-dimensional question. *Curr Pharm Des.* août 1999;5(8):665- 72.
45. Aeschlimann C, Küpfer A, Schefer H, Cerny T. Comparative pharmacokinetics of oral and intravenous ifosfamide/mesna/methylene blue therapy. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* sept 1998;26(9):883- 90.
46. 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.
47. Durand J-P, Gourmel B, Mir O, Goldwasser F. Antiemetic neurokinin-1 antagonist aprepitant and ifosfamide-induced encephalopathy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* avr 2007;18(4):808- 9.
48. Neustadt J, Pieczenik SR. Medication-induced mitochondrial damage and disease. *Mol Nutr Food Res.* juill 2008;52(7):780- 8.
49. Magge RS, DeAngelis LM. The double-edged sword: Neurotoxicity of chemotherapy. *Blood*

Rev. mars 2015;29(2):93- 100.

50. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events [Internet]. 2010. Disponible sur: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)

51. Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B. Incorporating pharmacokinetic differences between children and adults in assessing children's risks to environmental toxicants. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 juill 2004;198(2):164- 83.

52. Gilard V, Martino R, Malet-Martino M, Niemeyer U. STABILITY OF COMMERCIAL FORMULATIONS AND AQUEOUS SOLUTIONS OF IFOSFAMIDE A Reply. *Drug Metab Dispos.* 1 août 1997;25(8):927- 31.

## Annexe 1 : Caractéristiques des différentes présentations d'ifosfamide

	PRINCEPS	AUTRE SPECIALITE
Nom commercial	HOLOXAN 1000 mg HOLOXAN 2000 mg	IFOSFAMIDE EG 40 mg/ml
DCI	Ifosfamide	
Excipient(s) à effet notoire	aucun	aucun Autres excipients : phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, eau pour préparations injectables.
Forme pharmaceutique et dosage	poudre pour solution injectable 1000 et 2000 mg	Solution pour perfusion
Classe pharmacologique	Antinéoplasique et immunomodulateur : • Agent alkylant • Moutarde à l'azote	
Indication(s)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte</li> <li>• Lymphomes non hodgkiniens</li> <li>• Cancer de l'ovaire en rechute</li> <li>• Cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules</li> <li>• Rechute de lymphome hodgkinien, de carcinome testiculaire,</li> <li>• Cancer du col utérin métastatique</li> <li>• Cancer du sein métastatique</li> <li>• Cancer de la sphère ORL en rechute ou métastatique</li> <li>• Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte.</li> <li>• Lymphomes non hodgkiniens.</li> <li>• Cancer de l'ovaire en rechute.</li> <li>• Cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules.</li> <li>• Rechute de lymphome hodgkinien, de carcinome testiculaire.</li> <li>• Cancer du sein métastatique.</li> <li>• Cancer de la sphère ORL en rechute ou métastatique.</li> </ul>
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.	
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale	
Titulaire d'AMM / Exploitant	BAXTER SAS depuis le 24/01/2002	Laboratoires EuroGénériques - EG Labo depuis le 29/09/2005
Date d'obtention de l'AMM	31/12/1997 pour le flacon à 1000 mg 25/05/1994 pour le flacon à 2000 mg	05/04/2005
Date de commercialisation en France	20/05/2003 pour le flacon à 1000 mg 19/11/1995 pour le flacon à 2000 mg	27/06/2012 en flacons de 25 et 50 ml
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	AMM dans plus de 80 pays	Allemagne

*Faculté de Pharmacie,  
Université Grenoble Alpes.*



# Serment de Galien



**« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

## Gwendal VIARD GAUDIN

### LA SPECIALITE IFOSFAMIDE EG® ENGENDRE-T-ELLE PLUS D'ENCEPHALOPATHIE QUE LA SPECIALITE HOLOXAN®? ETUDE AU CHU DE GRENOBLE

RESUME : L'ifosfamide est un anticancéreux agissant comme alkylant de l'ADN afin d'inhiber sa réplication et entraîner une destruction cellulaire. Ce cytotoxique est utilisé dans plusieurs types de cancers et possède une neurotoxicité se traduisant cliniquement par une encéphalopathie. Actuellement, il existe deux spécialités d'ifosfamide sur le marché français, l'Holoxan® (Baxter) et l'ifosfamide EG® (EG). Au CHU de Grenoble, les cliniciens ont signalé au centre de pharmacovigilance plus de cas d'encéphalopathie avec la spécialité EG depuis le changement de marché début 2013 en disant qu'ils avaient le sentiment qu'ils observaient plus de cas et qu'ils avaient peur d'en prescrire. L'objectif de notre travail a donc été d'essayer de mesurer la fréquence d'encéphalopathie avec les 2 spécialités

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective comparant le nombre d'encéphalopathie chez les patients traités par Holoxan® et ceux traités par Ifosfamide EG®. Notre avons recensé 57 patients traités par Holoxan® et 42 par la spécialité EG®. Dans le bras Holoxan, 1 seul patient a développé une encéphalopathie contre 13 dans le groupe EG®. Nous avons obtenu un risque relatif de 17,6 dans la population totale avec une fréquence de survenue de 31% (contre 1,7% dans le groupe Holoxan®).

Cette étude confirme le risque plus important de développer une encéphalopathie avec la spécialité Ifosfamide Eg®. Ce sur risque vient du fait d'une formulation galénique différente de la spécialité EG® (solution prêt à l'emploi) par rapport à l'Holoxan® (poudre à reconstituer), engendrant la formation de produit de dégradation neurotoxique après 7 mois de conservation. Cette étude soulève donc la question de la conservation dans le temps et de l'innocuité des solutions prêtes à l'emploi.

LES MOTS CLES : ifosfamide, encéphalopathie, médicaments prêt à l'emploi, produit de dégradation

*[Données à caractère personnel]*

FILIERE : Pharmacie hospitalière pratique et recherche