

Encéphalopathie à l'ifosfamide

ANTOINE STUDER

BIBLIOGRAPHIE DU 15/05/2017

Définition encéphalopathie

Larousse médical: Atteinte diffuse de l'encéphale liée à une affection générale

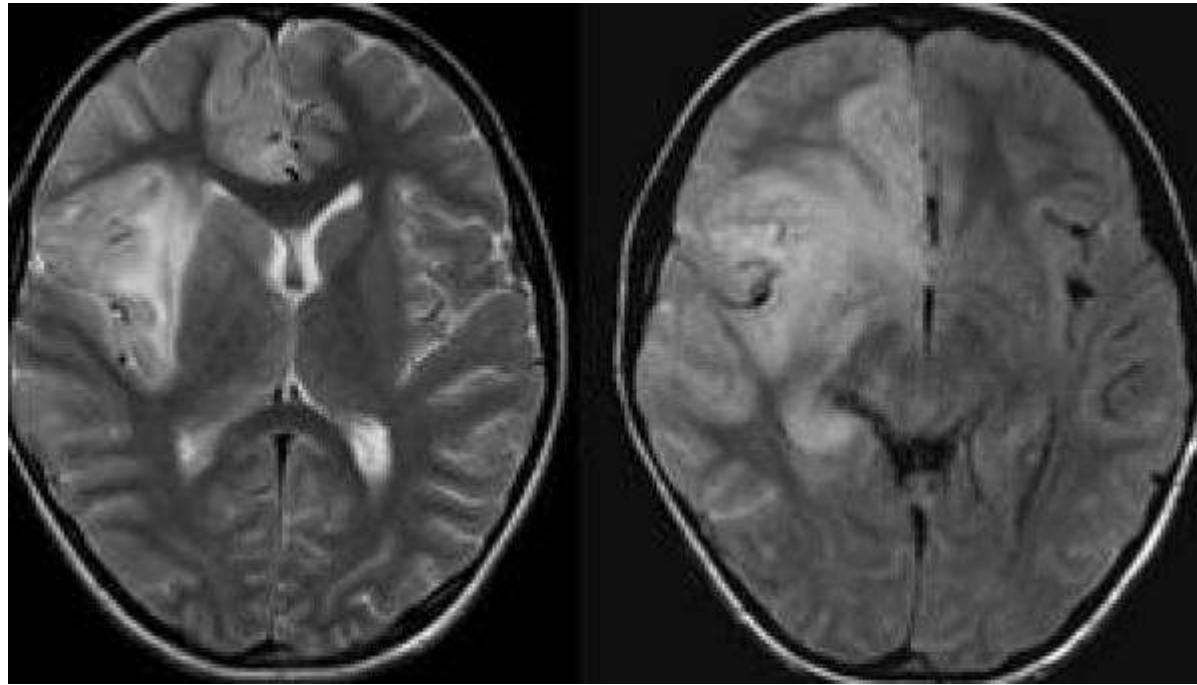
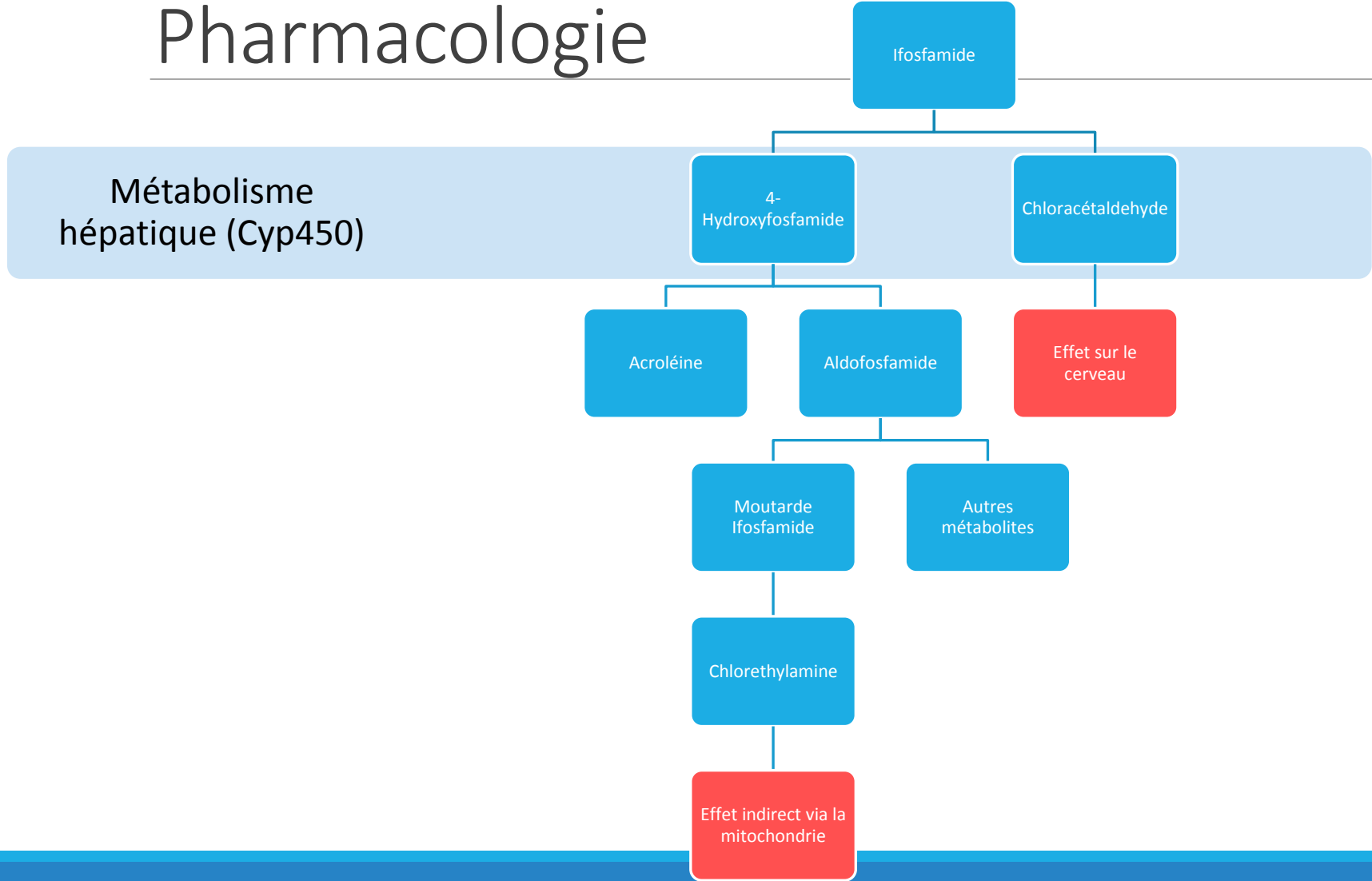


Tableau clinique	Produit incriminé	Incidence (%)
Encéphalopathie aiguë	MTX	10
	Ifosfamide	10-30
	5-FU	5
	IL-2	4-7
	IFN	7
Syndrome cérébelleux	L-asparaginase, carmustine, capécitabine, carboplatine, chlorambucil, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, docétaxel, étoposide, fludarabine,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

F. Bompaire et al, Méd. Int. Réa, 2017

Pharmacologie



Pharmacologie

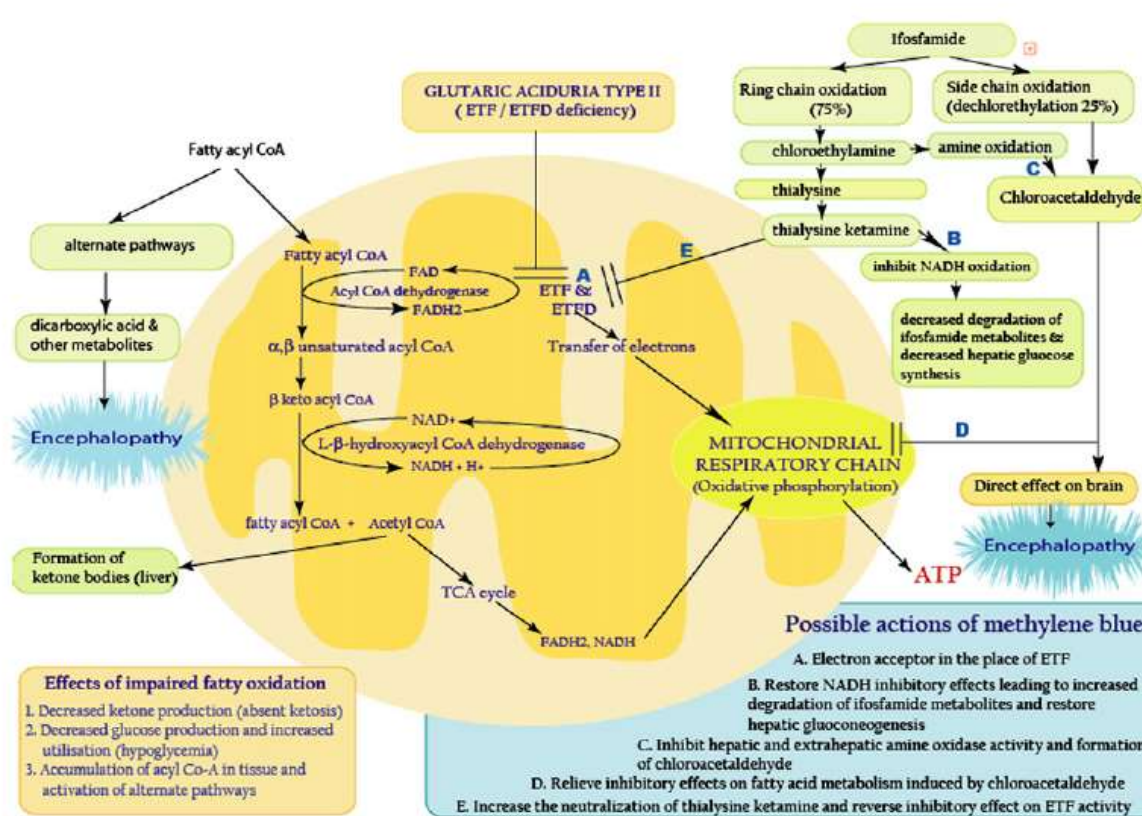


Fig. 1 – Pathophysiology of ifosfamide encephalopathy and possible actions of methylene blue.

J.K.Kettle et al, Administration for the Prevention of Ifosfamide-Induced Encephalopathy, Pharmacotherapy, 2010

Ifosfamide en pratique

Principales indications

Sarcomes

Lymphomes

Association à risque

Cisplatine

Incidence

Entre 10-30% des patients

Facteurs de risque

Variable	Average	Controls (SD)	Cases (SD)	P Value
Albumin, g/dL		3.7 (0.48)	3.3 (0.72)	0.0006
Age, y		49.6 (16.2)	52 (16.7)	0.34
Creatinine, mg/dL		0.87 (0.24)	1.0 (0.45)	0.02
Dose, g/m ²		2.3 (1.4)	2.5 (1.1)	0.35

K. A. David et J.P. Picus, Evaluating Risk Factors for the Development of Ifosfamide Encephalopathy, Am J of Clin Onc, juin 2005

Facteurs de risque

Table 3. Predictors of ifosfamide-induced encephalopathy.

	Odds ratio	p Value	95% Confidence interval
Sarcoma	7.79	0.001	2.43–25.01
Concomitant CYP2B6 Inhibitor	5.17	0.003	1.75–15.32
Concomitant opioid use	2.81	0.048	1.01–7.85
Previous CISplatin exposure	12.47	0.007	1.97–79.09
Serum creatinine	9.00	0.020	1.423–56.95
Hemoglobin	1.367	0.031	1.029–1.81
Albumin	0.148	0.001	0.050–0.44

A.H. Szabatura , Risk factors associated with ifosfamide-induced encephalopathy, J. of Onc. Phar. Practice, mars 2014

Autres facteurs de risque d'encéphalopathie

Vitesse d'administration

Tumeur pelvienne

Traitement par cisplatine

Tubulopathie

Facteurs de risque

Risk Factor	Occurrence of IIE (6 cycles)	No Occurrence of IIE (87 cycles)	p Value
Patient age, median (yrs)	45	49	0.7
Mean Values			
Ifosfamide dose (g/m ² /day)	2.2	2.8	0.4
Albumin level (g/dl)			
Baseline	2.9	3.4	<0.01
24-hr	3.0	3.3	0.12
72-hr	3.3	3.4	0.7
Serum creatinine (mg/dl)	1.05	0.85	0.04
Creatinine clearance (ml/min)	107.7	103.0	0.61
Aspartate aminotransferase (U/L)	69.5	30.1	<0.01
Alanine aminotransferase (U/L)	141.3	34.0	<0.01
No. of risk factors	2.67	1.43	0.02

IIE = ifosfamide-induced encephalopathy.

J.K.Kettle et al, Effectiveness of Exogenous Albumin Administration for the Prevention of Ifosfamide-Induced Encephalopathy, Pharmacotherapy, 2010

Facteurs de risque

- Hypoalbuminémie
- Créat > 88 μ mol/L
- Insf. Hépatique
- Ttmt concomitants :
 - Cisplatine
 - Inhibiteur Cyt P2B6

Clinique

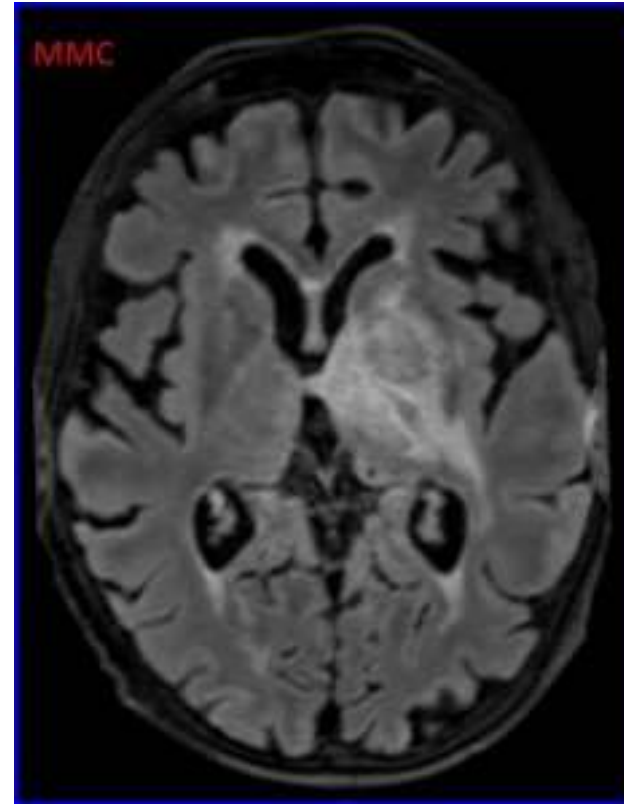
Début en 25 et 50 heures après le début de la perfusion

	n (%)
Confusion/agitation/delirium	40 (88)
Hallucinations/psychosis	13 (29)
Incontinence	4 (8.8)
Muscle twitching	4 (8.8)
CN palsy	1 (2.2)
Diplopia	1 (2.2)
Dysarthria	1 (2.2)
Aphasia	1 (2.2)
Received methylene blue	26 (58)
Death during admission during which encephalopathy occurred	4 (8.8)

IRM

Diagnostic différentiel

Exclure métastases, thrombophlébite cérébrale



Evolution des symptômes

Author (year)	Patients (n)	Ifosfamide dose (g m ⁻² day ⁻¹)	Methylene blue dose (mg day ⁻¹)	Time to recovery (days)
Watkin (1989)	18	5		3 (1–12)
Merimsky (1992)	2	5		fatal
	2	1.8–2 × 4		3–7
	1	1 × 5		3–7
Curtin (1991)	6	2.5–5		4 (2–13)
DiMaggio (1994)	6	2.85–3.3 × 6		4 (3–7)
Küpfer (1994)	1	2.4 × 6	3 × 50	30 min
Zulian (1995)	1	5	1 × 50	10 min
Ferrero (1995)	1	2 × 3	100	1
Demandt (1996)	1	1.5 × 5	2 × 50	1
Alonso (1996)	1	2dl + 1.5 dl–2	1 × 60	5 hours (partial)
Koschuth (1996)	1	1.5 × 5	2 × 50	8

J Pelgrims et al, Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy, Brit. J. Cancer 2000

Traitement par bleu de méthylène

Cas clinique

Femme ayant reçu 25g d'ifosfamide pour un sarcome métastatique

Encéphalopathie à ifosfamide

Dosages urinaires

Acide glutarique et sarcosine augmentés

Traitement par bleu de méthylène

Régression des signes en 30 min

Récidive à H4 avec bonne réponse à une nouvelle dose

2 cycles suivant d'ifosfamide: prophylaxie par bleu de méthylène: pas de récurrence

Kupfer, Lancet 1994, Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene-blue

Pharmacologie

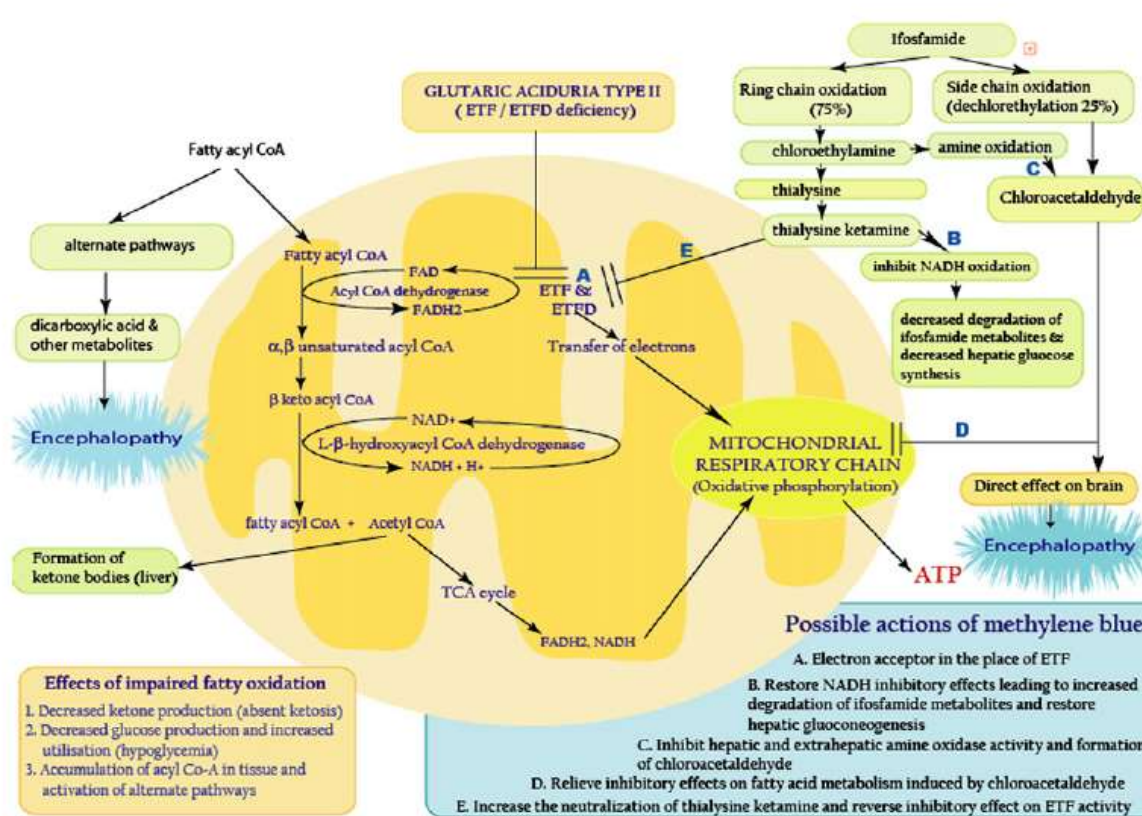


Fig. 1 – Pathophysiology of ifosfamide encephalopathy and possible actions of methylene blue.

J.K.Kettle et al, Administration for the Prevention of Ifosfamide-Induced Encephalopathy, Pharmacotherapy, 2010

Traitement par bleu de méthylène

Chlorure de méthylthioninium IV

Insuffisance rénale

Limiter les doses à 1 mg/kg

Effets indésirables

Urines vertes, peau bleue

Modifie la saturation en oxygène

Hypotension, arythmies



Posologie de bleu de méthylène

Patient no.	Diagnosis	Toxicity grade	Dose (g m ⁻² day ⁻¹)	Infusion time (h)	Methylene blue (mg day ⁻¹)	Time of first symptom (day)	Time to recovery (h)	Prophylaxis (mg day ⁻¹)	Second event
1	NSCLC	2	1.5 g m ⁻² days 1-3	1		3	48		
2	Liposarcoma	3	4 g m ⁻² days 1-3	24		5	48		
3	Ovarian carcinoma	2	5 g m ⁻²	24		1	48		
4	Chondrosarcoma	2	4.7 g m ⁻² days 1-3	24		4	48		
5	Synovial sarcoma	4	5 g m ⁻²	24	6 × 50	2	12		
6	Small-cell carcinoma	3	4 g m ⁻²	24	6 × 50	8	12		
7	Stromal sarcoma	3	3.2 g m ⁻² days 1-3	24	6 × 50	4	12		
8	Neuro-endocrine tumour	2	1.5 g m ⁻² days 1-3	1	6 × 50	3	24		
9	Malignant schwannoma	3	4 g m ⁻² days 1-3	24	6 × 50	3	48	4 × 50	grade 2
10	Rhabdomyosarcoma	3	2.5 g m ⁻² day 1 3 g m ⁻² day 2 3.5 g m ⁻² day 3	12	6 × 50	2	48		
11	Angiosarcoma	3	4 g m ⁻² days 1-3	24	6 × 50	3	72	4 × 50	grade 0
12	Cystosarcoma phylloides	3	4 g m ⁻² days 1-3	24	6 × 50	3	72	4 × 50	grade 2

J Pelgrims et al, Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy, Brit. J. Cancer 2000

Posologie bleu de méthylène

Reference	Patient no.	Ifosfamide dose (g/m ² /day)	Methylene blue dose/day	Time to recovery
[47]	1	2.4 × 6 days	50 mg × 3	30 min
[28]	1	5	50 mg × 1	10 min
[48]	1	2 × 3 days	100 mg × 1	1 day
[49]	1	1.5 × 5 days	50 mg × 2	1 day
[50]	1	1.5–2 × 2 days	60 mg × 1	5 h (partial)
[63]	1	1.5 × 5 days	50 mg × 2	8 days
[7]	8	1.5–4 × 3/4–5 days	50 mg every 4 h	37.5 h (mean)
[13]	1	2 × 3 days	50 mg × 3	72 h
[52]	2	1.8 × 5 days and 5	50 mg × 3	24 and 48 h
[54]	1	3.5 × 5 days	50 mg every 4 h	72 h

T. Ajithkumar* et Al, Ifosfamide Encephalopathy, Clinical Oncology (2007)

Traitement par épuration extrarénale

Case report

Patient avec insuffisance rénale et encéphalopathie à l'ifosfamide

2 jours d'EER après échec du bleu de méthylène permettant une amélioration du patient

M. Cherry et al, Ifosfamide-induced neurotoxicity reversal with continuous veno-venous hemodialysis, J. Onc. Phar. practice

Prophylaxie par albumine: a priori non

Etude rétrospective monocentrique

41 patients soit 93 cycles de chimiothérapie

Liaison des métabolites actifs à l'albumine

Etude intérêt de la supplémentation en albumine

Résultats

15,6% 5/32 groupe supplémentation en albumine

1,6% 1/61 groupe pas de supplémentation

P= 0,01

Conclusion

Pas d'argument pour l'utilisation prophylactique d'albumine

J.K.Kettle et al, Effectiveness of Exogenous Albumin Administration for the Prevention of Ifosfamide-Induced Encephalopathy, Pharmacotherapy, 2010,

Conclusion

Diagnostic d'exclusion

IRM/EEG et biologie pour le diagnostic différentiel

Traitement peu codifié

- Arrêt de l'ifosfamide

- Bleu de méthylène

 - Curatif 50mg x 6/j

 - Prophylactique 50mg x 4/j

- Epuration extrarénale semble licite si insuffisance rénale aigue

- Durée jusqu'à régression des symptômes

 - Risque de récidence à l'arrêt du traitement

Ne contre-indique pas forcément le traitement ultérieur par ifosfamide

Bibliographie

- I. Larousse Médical, <http://www.larousse.fr/archives/medical>
- II. F. Bompaire et Al, Complications neurologiques centrales des traitements anticancéreux, ce que le réanimateur doit savoir, Méd. Intensive Réa (2017) 26:75-84,
- III. K. A. David et J.P. Picus, Evaluating Risk Factors for the Development of Ifosfamide Encephalopathy, American Journal of Clinical Oncology, juin 2005
- IV. Michele Pavarana et Al, Ifosfamide Encephalopathy, a case report, Timori, 2005
- V. T. Ajithkumar* et Al, Ifosfamide Encephalopathy, Clinical Oncology (2007)
- VI. J.K.Kettle et AL, Effectiveness of Exogenous Albumin Administration for the Prevention of Ifosfamide-Induced Encephalopathy, Pharmacotherapy, Volume 30, Number 8, 2010
- VII. A. Küpfer et Al, Methylene blue and the neurotoxic mechanisms of ifosfamide encephalopathy, Eur J Clin Pharmacol (1996) 249–252
- VIII. Ifosfamide-induced neurotoxicity reversal with continuous veno-venous hemodialysis. A case report, Mohamad A Cherry et AL, journal of oncology pharmacy practice