

**PROBABLE ENCEPHALOPATHIE INDUITE PAR L'IFOSFAMIDE : PREMIER
CAS DECRIT A MADAGASCAR**

**PROBABLE IFOSFAMIDE-INDUCED ENCEPHALOPATHY: FIRST REPORTED CASE
IN MADAGASCAR**

*RAMAHANDRISOA Andriatsihoarana Voahary Nasandratriniavo ^{(1)&}, ANDRIANANDRASANA Ny Ony ⁽²⁾, HASINIATSY
Nomeharisoa Rodrigue Emile ⁽³⁾, RAZAKANAIVO Malala ⁽⁴⁾, RAFARAMINO Florine ⁽⁵⁾*

⁽¹⁾ *Interne Qualifiant en Oncologie Médicale. Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo - 101 -, MADAGASCAR*

⁽²⁾ *Ancien Interne des Hôpitaux en Oncologie Médicale. Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo - 101 -, MADAGASCAR*

⁽³⁾ *Chef de Clinique en Oncologie Médicale. Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101 -, MADAGASCAR*

⁽⁴⁾ *Ancien Interne des Hôpitaux en Oncologie Radiothérapie. Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101 -, MADAGASCAR*

⁽⁵⁾ *Professeur Titulaire en Oncologie Radiothérapie. Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101-, MADAGASCAR*

Reçu le 06 Mars 2017

Accepté le 28 Juin 2017

RESUME

L'encéphalopathie est l'un des effets secondaires qui pourrait survenir lors de l'utilisation de l'ifosfamide. Ses manifestations sont multiples, allant de la confusion au coma, pouvant mimer d'autres atteintes du système nerveux central rendant le diagnostic difficile. Nous rapportons le premier cas d'encéphalopathie induite par l'ifosfamide rencontré dans le Service d'Oncologie du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo - Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHUA/HJRA) et mettrons l'accent sur la place du score de Naranjo dans la prise de décision.

Il s'agissait d'une femme de 57 ans, sans antécédent particulier ayant présenté une récurrence locale et ganglionnaire inguinale d'un histiocytofibrome malin de la cuisse droite, d'allure inflammatoire. Le bilan d'extension revenait normal. Une discrète anémie, une insuffisance rénale modérée ainsi qu'une hypoalbuminémie étaient retrouvées au bilan pré-thérapeutique. Une chimiothérapie première associant la doxorubicine et l'ifosfamide était ainsi décidée. Au troisième jour de la chimiothérapie, la patiente avait présenté des céphalées et des vomissements sans crises convulsives évoluant vers l'installation d'un coma. Le diagnostic d'encéphalopathie induite par l'ifosfamide était retenu après élimination de toutes autres causes de troubles de la conscience et après évaluation du score de Naranjo, chiffré à 6. Un traitement à base d'hyperhydratation et de vitamine B1 était alors instauré. L'évolution était favorable à H 96 du début du traitement.

Ce cas représente le premier cas d'encéphalopathie induite par l'ifosfamide décrit à Madagascar. Le diagnostic ne devrait être retenu qu'après élimination de toutes autres causes de trouble de la conscience. Le score de Naranjo pourrait être utilisé pour asseoir le diagnostic.

Mots clés : Antananarivo - effets secondaires – encéphalopathie – ifosfamide - Madagascar

ABSTRACT

The encephalopathy is a central nervous system toxicity that may occur during use of ifosfamide. Its manifestations are multiple, ranging from confusion to coma. We report the first case of ifosfamide-induced encephalopathy met in the oncology department of the University Hospital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (HU/JRA).

This is a 57 year old woman with no particular history followed for a local and ganglionary recurrence of an inflammatory malignant histiocytofibroma of the right thigh. The staging including chest X-Ray and abdominal-pelvic ultrasound were normal (tumor locally advanced). The pretherapeutic assessment found left ventricular ejection fraction of 54% and hypoalbuminemia. We started chemotherapy with Doxorubicin / Ifosfamide. On the third day of chemotherapy, the patient presented headache and vomiting without seizures, progressing to a coma. The diagnosis of ifosfamide-induced encephalopathy was retained after eliminating all other causes of disturbance of consciousness and after evaluation of the Naranjo score which was 6. A treatment based on hydration and vitamin B1 was introduced. The outcome was favorable after 4 days of treatment.

We reported the first case of ifosfamide induced encephalopathy described in Madagascar. Other causes of encephalopathy should be eliminated. The Naranjo score could be used to establish the diagnosis.

Key words: Antananarivo - encephalopathy – ifosfamide – Madagascar - Side effects

INTRODUCTION

L'encéphalopathie est l'un des effets secondaires pouvant survenir lors de l'administration de l'ifosfamide. Son incidence est variable, allant de 10 à 42 % (1-5). Des manifestations variables allant d'une hallucination à l'installation d'un coma ont été rapportées (1-3). L'encéphalopathie induite par l'ifosfamide peut mimer d'autres atteintes du système nerveux central rendant le diagnostic difficile (1,4-6). L'ifosfamide figure parmi les drogues utilisées dans la prise en charge des cancers à Madagascar (7). A notre connaissance, aucun cas d'encéphalopathie induite par l'ifosfamide n'a été décrit à Madagascar. Notre objectif était de rapporter le premier cas d'une probable encéphalopathie survenant après administration d'ifosfamide dans la littérature Malgache. Nous mettrons l'accent sur la place du score de Naranjo dans la prise de décision devant les cas suspects.

OBSERVATION

Il s'agissait d'une femme de 57 ans atteinte d'un histiocytofibrome malin de la cuisse droite. C'est une ancienne tabagique à 13 paquets années sevrée en

2003. Elle ne possède pas des comorbidités particulières.

Elle n'avait pas d'antécédents de troubles psychiatriques, ni de prise de neuroleptiques, ni de traumatisme, ni de crise convulsive, ni d'allergie médicamenteuse. En septembre 2014, elle avait présenté une tuméfaction au niveau de la cuisse droite étiquetée comme un histiocytofibrome malin. Après un bilan d'extension négatif, elle avait bénéficié d'une tumorectomie sans traitement adjuvant. En mars 2015, elle avait présenté une récurrence locale de la tuméfaction motivant son hospitalisation au Service d'Oncologie du Centre Hospitalier Universitaire - Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU-HJRA). C'était une tuméfaction de 7 cm de grand axe, bien limitée, recouverte de peau inflammée. On notait des adénopathies inguinales homolatérales. La radiographie du thorax et l'échographie abdomino-pelvienne n'avaient pas objectivé de lésions secondaires. Au bilan pré thérapeutique, elle avait présenté une discrète anémie normochrome, normocytaire à 9,6 g/dl et une hypoalbuminémie à 21 g/l. Elle avait une insuffisance rénale modérée avec une clairance de la créatinine à 71,94 ml/mn selon la Formule de Cockcroft et Gault. La

fraction d'éjection du ventricule gauche était estimée à 54 %. Au total il s'agissait d'un histiocytofibrome malin localement avancé. Une chimiothérapie néoadjuvante associant la doxorubicine et l'ifosfamide était décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le schéma d'administration étant : doxorubicine 25 mg/J en perfusion de 30 minutes pendant 04 jours ; ifosfamide 3 g/J en perfusion d'une heure pendant 03 jours, mesna 600 mg avant l'administration de l'ifosfamide, 04 heures après l'ifosfamide et 08 heures après l'ifosfamide. Les deux premiers jours se déroulaient sans incidents. Au troisième jour, la patiente avait présenté une céphalée et des vomissements qui ont été rattachés à la chimiothérapie. Au quatrième jour, un trouble de la conscience avec un score de Glasgow à 8/15 s'était installé. A l'examen physique, elle était apyrétique, sa nuque était souple, les pupilles étaient égales et réactives, l'examen cardio-pulmonaire était sans particularités. Il n'y avait pas de globe vésical ni de syndrome hémorragique et le toucher rectal ne retrouvait pas de fécalome. L'ionogramme sanguin, la glycémie à jeûn, la calcémie revenaient normaux, le dosage de l'ammoniémie n'a pas été fait, la numération formule sanguine retrouvait un taux d'hémoglobine stable (9,6g/dl). Le scanner cérébral avait objectivé une atrophie minime au niveau de la vallée Sylvienne sans image en faveur d'une localisation secondaire. L'électroencéphalogramme (EEG) n'a pas été fait. L'électrocardiogramme était normal. Le score de Naranjo était à 6 : imputation probable (Tableau I). Le diagnostic d'encéphalopathie induite par l'ifosfamide était retenu. Le bleu de méthylène était prescrit mais non honoré pour indisponibilité à la pharmacie. Nous avons instauré un traitement à base d'hyperhydratation (3l/m²)

et de vitaminothérapie (Thiamine injectable 100 mg/J, 01 fois par jour). L'évolution était marquée par une amélioration progressive de la vigilance. A la 96^{ème} heure du début des symptômes neurologiques, la patiente était réveillée avec un score de Glasgow à 15/15.

DISCUSSION

L'encéphalopathie est un effet secondaire pouvant survenir lors de l'administration de l'ifosfamide. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination, elle ne pourrait être retenue qu'après avoir recherché les autres causes de troubles de la conscience (1,4,5,8). Pouvant s'observer dans 10 à 42 % des cas, l'encéphalopathie peut se rencontrer, aussi bien chez les enfants que chez l'adulte (1-5,8). Dufour, lors d'une étude sur une période de 15 ans effectuée chez la population pédiatrique traitée à l'Institut Gustave Roussy, a rapporté 15 cas avec une prévalence de moins de 3 % (8). Cette prévalence semble être plus élevée chez la population adulte puisqu'elle était de 31 % pour Tajino et de 42 % pour Sweiss (1,5). A Madagascar, l'ifosfamide figure parmi les drogues essentielles utilisées en dans la prise en charge des patients atteints de cancer (7). A notre connaissance, aucun cas d'encéphalopathie induite par l'ifosfamide n'a été décrit. Ceci pourrait être lié à l'inaccessibilité à certains examens (biologie, EEG, imagerie par résonance magnétique..) nécessaires pour asseoir le diagnostic, du fait de leur coût ou de leur disponibilité. En effet, du fait de l'absence de spécificités clinique et paraclinique, le diagnostic d'encéphalopathie induite par l'ifosfamide ne pourrait être retenu qu'après avoir éliminé d'autres atteintes du système nerveux central.

Le mécanisme étiopathogénique de l'encéphalopathie induite par l'ifosfamide reste mal élucidé. Néanmoins, la neurotoxicité de l'ifosfamide pourrait correspondre à une encéphalopathie par accumulation de métabolites toxiques (4). Le chloroacétaldéhyde à élimination rénale, qui est l'un de ces métabolites, est le plus incriminé (4). Les facteurs pouvant favoriser l'accumulation de ces métabolites toxiques dans l'organisme sont l'hypoalbuminémie, l'anémie, l'insuffisance rénale et la présence d'une masse pelvienne (4,5,8). Brunello et son équipe qui rapportait 5 cas d'encéphalopathie induite par l'ifosfamide retrouvaient une hypoalbuminémie associée chez un patient et la présence d'une masse abdominale chez deux patients (4). Pour notre cas, le facteur de risque retrouvé était l'hypoalbuminémie, l'anémie, et une insuffisance rénale modérée.

L'encéphalopathie induite par l'ifosfamide survient en général entre 25 et 50 heures après le début du traitement. Mais un délai plus long allant du 3^{ème} au 16^{ème} jour a été rapporté (1,4,5,8). Ses manifestations sont variables, allant d'une somnolence au coma, des signes qui peuvent être rencontrés dans d'autres atteintes du système nerveux central (traumatique, tumorale, inflammatoire, vasculaire, autre atteinte métabolique) (1,4,5,8). Il n'existe pas d'examen spécifiques ni de critères consensuels pour asseoir le diagnostic (1). L'EEG retrouve des fois un tracé métabolique (4). La plupart des auteurs posaient le diagnostic devant la normalité des examens biologiques et iconographiques à la recherche d'autres causes (1,4,8). Certains auteurs ont utilisé le score de Naranjo (5). Pour notre patiente, les

premiers signes s'installaient au troisième jour de chimiothérapie. Le bilan biologique retrouvait une discrète anémie non majorée par la chimiothérapie. Le scanner cérébral ne retrouvait pas de signes en faveur d'ischémie ni de saignement récent, ni de localisations secondaires cérébrales. Nous n'avons pas pu réaliser un EEG. Le score de Naranjo était à 6, ce qui correspondait à une probable encéphalopathie liée à l'ifosfamide (tableau I). Le score de Naranjo est un score qui permet d'évaluer l'imputabilité des médicaments dans la survenue des effets indésirables. Concernant ces derniers, il existe différents scores, selon le type de médicament et/ou l'organe atteint. Le score de Naranjo est le plus utilisé du fait de sa simplicité, de plus il peut être utilisé devant tous cas de réactions médicamenteuses que ce soit cutanée, hépatique, rénale, ou autre (9).

Concernant le traitement, il fait appel à l'arrêt immédiat de l'ifosfamide suivi de l'administration d'un antidote qu'est le bleu de méthylène. Ce dernier est reconnu dans sa capacité à restaurer la chaîne respiratoire mitochondriale. Il est utilisé à une dose de 50 mg en intraveineuse sur 30 minutes renouvelable toutes les 6 heures jusqu'à régression des signes. Il peut être associé à une vitaminothérapie, notamment la vitamine B1 ainsi qu'à une hydratation correcte (4,5,8,10). La vitamine B1 est utilisée à une dose de 100mg en perfusion de 10 minutes renouvelable toutes les 4 heures jusqu'à régression des signes (5). Dans la majorité des cas, l'encéphalopathie induite par l'ifosfamide est réversible même en l'absence de cet antidote comme le cas de notre patiente (1,4,8).

Tableau I: Algorithme de Naranjo pour l'évaluation de la causalité d'une réaction médicamenteuse indésirable

	Oui	Non	Ne sait pas	Score de notre patiente
Y a-t-il déjà eu des rapports concluants sur cette réaction?	+1	0	0	1
L'événement indésirable est-il apparu après l'administration du médicament suspecté?	+2	-1	0	2
L'état du patient s'est-il amélioré après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antidote spécifique?	+1	0	0	1
La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été réadministré?	+2	-1	0	0
Y a-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction?	-1	+2	0	2
La réaction est-elle réapparue lorsqu'un placebo a été administré ?	-1	+1	0	0
Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique?	+1	0	0	0
La réaction était-elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée?	+1	0	0	0
Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition ?	+1	0	0	0
L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives?	+1	0	0	0
TOTAL				6

Correspondance entre le score et le degré de causalité : si ≥ 9 : réaction certaine ; si 5 à 8 : réaction probable ; si 1 à 4 : réaction possible et si ≤ 0 : réaction improbable

La résolution du symptôme est variable, allant de 24 à 72 heures (3-5,8). Pour notre patiente, l'amélioration de l'état neurologique s'observait dans un délai plus long 96 heures. Dans certains cas une évolution fatale a été observée (1,4).

CONCLUSION

Notre cas représente le premier cas d'encéphalopathie induite par l'ifosfamide décrit à

Madagascar. Bien que ce soit un diagnostic d'élimination, l'encéphalopathie est un effet secondaire pouvant survenir lors de l'administration de l'ifosfamide. Vue la non spécificité des signes cliniques et paracliniques, une recherche minutieuse d'autres causes d'une encéphalopathie devrait être réalisée avant de retenir le diagnostic. Le score de Naranjo, pourrait aider à asseoir le diagnostic. Le traitement fait appel à

l'arrêt immédiat du produit et à l'administration d'antidote qu'est le bleu de Méthylène. L'évolution est favorable dans la majorité des cas.

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

Tous les auteurs ont apporté leurs contributions substantielles à la conception, la méthodologie de recherche, l'acquisition, l'analyse et l'interprétation des données.

Les auteurs ont approuvé la version à publier et s'engagent à assumer l'imputabilité pour tous les aspects de la recherche en veillant à ce que les questions liées à l'exactitude ou l'intégrité de toute partie de l'œuvre soient examinées de manière appropriée et résolues.

CONFLIT D'INTERETS

Nous n'avons aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tajino T, Kikuchi S, Yamada H, Takeda H, Konno S. Ifosfamide encephalopathy associated with chemotherapy for musculoskeletal sarcomas : incidence, severity and risk factors. *J Orthop Sci.* 2010;15(1):104-11.
2. Séjourné A, Noal S, Boone M, Bihan C, Sasier M, Andrejak M. Two cases of Fatal Encephalopathy Related to Ifosfamide: An Adverse Role of Aprepitant?. *Case Rep Oncol.* 2014;7(3):669-72.
3. Pelgrims J, De Vos F, Van der Brande J, Schirjvers D, Prové A, Vermoken JB. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide – induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of literature. *British Journal of Cancer.* 2000;82(2):291-94.
4. Brunello A, Bass U, Rossi E, Stefani M, Ghiotto C, Marino D et al. Ifosfamide related encephalopathy in elderly patients : report of five cases and review of the literature. *Drugs Aging.* 2007;24(11):967-73.
5. Sweiss KI, Beri R, ShordSS. Encephalopathy after high dose Ifosfamide: a retrospective cohort study and review of the literature. *Drug Saf.* 2008;31(11):989-96.
6. Lebrun C, Frenay M. Complications neurologiques des chimiothérapies. *La revue de médecine interne.* 2010 ; 31(4):295-304.
7. Hasiniatsy NRE, Ramahandrisoa AVN, Refeno V, Rakoto FA, Gligorov J, Lotz JP et al. What kind of drugs for cancer management in a low income medical oncology unit? the example of the malagasy military hospital. In: Khayat D, Hortobagyi GN, dir. 27th International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT 2016); 2-4 February 2016; Paris. Paris:Hervé Michaud - MDA; 2016. p262-3.
8. Dufour C, Grill J, Sabouraud P, Behar C, Muzon M, Motte J et al. Encéphalopathie induite par l'ifosfamide : 15 observations. *Archives de Pédiatrie.* 2006;13:140-45.
9. Zaki SA. Adverse Drug reaction and causality assessment scale. *Lung India.* 2011;28(2):152-33.
10. Kasper B, Harter C, Meissner J, Bellos F, Krasniqi F, Ho AD et al. Prophylactic treatment of known ifosfamide induced encephalopathy for chemotherapy with high dose ifosfamide? *Support Care Cancer.* 2004;12(3):205-7.