

Faut-il arrêter le traitement?

# Tout à coup elle a entendu des voix

Julie Robert<sup>a</sup>, médecin diplômée; Fanny Blondet<sup>a</sup>, médecin diplômée; Dr méd. Athina Stravodimou<sup>b</sup>; Prof. Dr méd. Thierry Buclin<sup>c</sup>; Dr méd. Matteo Monti<sup>a</sup>

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

<sup>a</sup> Service de médecine interne, <sup>b</sup> Service d'oncologie, <sup>c</sup> Division de pharmacologie clinique



## Présentation du cas

Madame S, 55 ans, avait été diagnostiquée en 2015 d'une tumeur phyllode maligne du sein gauche, traitée par mastectomie et radiothérapie. En 2018, suite à la mise en évidence d'une récurrence sous la forme de métastases pulmonaires droites et ganglionnaires, elle reçoit une première cure de chimiothérapie par ifosfamide (IFOS), administré sur cinq jours et doxorubicine. Comme co-médication dans le cadre de sa chimiothérapie, elle a reçu de l'ondansétron et de l'uromitexan. Le dernier jour d'administration de la chimiothérapie est marqué par l'apparition d'une fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide motivant l'introduction d'une perfusion de diltiazem jusqu'à 10 mg/h. Le lendemain, Madame S développe de façon aiguë des troubles de la lignée psychotique, avec sensation de dépersonnalisation, idées de persécution et hallucinations auditives sans toutefois présenter de désorientation ou de confusion.

### Question 1: Quel est à ce moment le diagnostic le plus vraisemblable?

- a) Schizophrénie inaugurale
- b) Syndrome paranéoplasique
- c) Effet indésirable de la chimiothérapie
- d) Épilepsie focale du lobe temporal
- e) Encéphalite d'origine infectieuse

Une schizophrénie inaugurale semble peu probable. En effet, les symptômes sont apparus subitement chez une patiente ne présentant aucun antécédent de trouble psychiatrique. De plus, pour le diagnostic de schizophrénie, il faut une persistance des symptômes pendant six mois avec l'absence d'une autre origine à la psychose (médicaments, métabolique, etc). La maladie se manifeste en général entre 15 et 30 ans [1].

Lors de crises épileptiques partielles provenant du lobe temporal, des manifestations psychotiques avec des hallucinations peuvent survenir. Celles-ci sont en général brèves et limitées à la crise [2], ce qui n'était pas le cas de notre patiente chez qui les symptômes psychotiques étaient présents en permanence. De plus, les crises d'épilepsie partielle s'accompagnent fréquemment d'automatisme comme des mâchonnements.



Julie Robert

Plusieurs syndromes paranéoplasiques peuvent affecter le système nerveux central comme par exemple: des encéphalites limbiques, des encéphalomyélites ou des dégénérescences cérébelleuses [3]. Généralement, le syndrome paranéoplasique survient avant que la néoplasie n'ait été identifiée, celle-ci étant souvent mise en évidence plusieurs mois plus tard [3]. Ils sont généralement accompagnés d'anomalies à l'examen neurologique, ce qui n'était pas le cas de notre patiente.

Une encéphalite infectieuse est peu probable en l'absence de déficits neurologiques focaux, de trouble de l'état de conscience, d'épisode viral récent ni d'immunosuppression. De ce fait nous n'effectuons pas de ponction lombaire.

L'IFOS est associé à une neurotoxicité, attribuée à certains de ses métabolites, qui peut affecter 10–30% des patients [5]. Cette neurotoxicité peut se manifester par plusieurs symptômes en particulier une confusion, une désorientation, des troubles de la vigilance et plus rarement des troubles psychotiques [4, 5]. Les effets neurotoxiques apparaissent généralement entre 12 et 146 heures après le début d'administration de l'IFOS et se résolvent 48 à 72 heures après sa suspension, bien que des cas d'encéphalopathie chronique et de décès aient été rapportés [4].

### Question 2: Quelle démarche est, à ce stade, pas indiquée?

- a) Tests de la fonction hépatique
- b) Dosier le taux plasmatique des électrolytes
- c) Imagerie cérébrale
- d) Traitement antibiotique et antiviral empirique
- e) Avis spécialisé de pharmacologie clinique

Devant des troubles neuropsychiatriques aigus, une origine métabolique doit être recherchée. Le laboratoire n'a pas montré de trouble électrolytique, d'insuffisance rénale ou de dysfonction hépatique. Nous avons également effectué une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, qui a permis d'exclure la présence de métastases, d'ischémie, de saignement ou de signes d'encéphalite. L'évaluation par nos collègues neurologues a confirmé l'absence de déficit focal et sur la base de la sémiologie, ceux-ci n'ont pas retenu d'indication à effectuer un électroencéphalogramme (EEG). Au vu de l'absence d'arguments cliniques et paracli-

niques pour une origine infectieuse, un traitement empirique n'est pas introduit.

L'analyse des effets et des interactions médicamenteuses de l'IFOS n'est pas facilement accessible à des non experts et s'est révélée incomplète dans les programmes, autrement très utiles, d'interactions médicamenteuses (par exemple Lexicomp®). L'IFOS est un pro-médicament qui nécessite une bio-activation via les cytochromes CYP3A4 et CYP3A5. Parallèlement, le médicament est soumis à une deuxième voie métabolique, qui amène à la production de métabolites inactifs mais neurotoxiques, via le CYP3A4 et le CYP2B6 [6]. Nos collègues du service de pharmacologie clinique ont confirmé la présence d'une interaction entre le diltiazem et l'IFOS. Le diltiazem est un inhibiteur modéré du CYP3A4, ce qui d'une part amène à une diminution de la bio-activation de l'IFOS, mais en même temps le rend plus disponible pour une transformation en ses métabolites toxiques, d'autant plus que le CYP2B6 n'est pas inhibé par le traitement anticalcique [7]. Le diltiazem peut aussi rarement occasionner en lui-même des modifications neuropsychiques. Concernant les autres traitements, l'ondansetron et l'uromitexan n'ont pas d'effets secondaires neuropsychologiques et n'ont pas d'interaction avec l'IFOS. A ce stade, après avoir exclu toutes les autres causes potentielles, l'hypothèse principale pour ces symptômes psychotiques d'apparition aiguë est donc celle d'une neurotoxicité liée à la chimiothérapie par IFOS et favorisée par le traitement concomitant de diltiazem.

**Question 3: Quelles sont les attitudes à adopter?**

- a) Arrêt de la chimiothérapie
- b) Halopéridol au besoin
- c) Bleu de méthylène intra veineux
- d) Perfuser du G5%
- e) Toutes les réponses sont correctes

En cas de suspicion de neurotoxicité sévère (stade 3–4, tab. 1) l'IFOS doit être mis en suspens immédiatement. En cas de hallucinations ou d'agitation comme seules manifestations de la toxicité, de l'halopéridol peut être essayé [5]. Certains métabolites de l'IFOS pouvant inhiber la gluconéogenèse, une supplémentation en glucose peut être envisagée [5]. La neurotoxicité de l'IFOS est imputable à un de ses métabolites, la chloroethylamine, qui bloque le transport d'électrons au niveau de

la chaîne respiratoire mitochondriale, menant à une accumulation de NADH. L'accumulation de NADH empêche la déshydrogénation du chloroacétaldehyde (CAA), qui à son tour, a une action neurotoxique (fig. 1) [4, 9]. Le bleu de méthylène est capable de diminuer la production de CAA via deux mécanismes (fig. 2): a) le rétablissement, en tant qu'accepteur d'électrons, de la chaîne de respiration mitochondriale et b) l'inhibition de la monoamine-oxydase extrahépatique [8].

En cas de neurotoxicité légère (grade 0–2 selon tableau 1), la chimiothérapie peut être poursuivie mais à un débit plus lent avec adjonction de bleu de méthylène [8]. Il n'y a actuellement pas de consensus précis quant aux critères d'introduction du bleu de méthylène. En effet, les symptômes neurologiques sont fréquemment réversibles dans les 48 à 72 heures après l'arrêt de la chimiothérapie [5]. Toutefois, au vu de son efficacité avec peu d'effets secondaires, celui-ci est généralement rapidement introduit. Chez notre patiente, le bleu de méthylène a été introduit à raison de 50 mg i.v. aux quatre heures et le diltiazem a été arrêté. Moins de 24 heures après, les troubles psychotiques ont complètement régressé et la patiente a retrouvé son état clinique habituel.

**Question 4: Quels sont les facteurs de risque de développer une neurotoxicité à l'IFOS?**

- a) L'âge
- b) Le sexe féminin
- c) Insuffisance rénale ou hépatique
- d) Maladie neurologique concomitante
- e) Toutes les réponses sont correctes

Tous les facteurs décrits augmentent le risque de développer une neurotoxicité. D'autres ont aussi été décrits, comme une insuffisance rénale ou hépatique, une irradiation cérébrale préalable ou d'autres traitements interagissant avec le CYP3A4 [4, 5]. L'hypoalbuminémie est le facteur de risque le mieux documenté: elle peut refléter tant la dysfonction hépatique que la modification de la liaison des métabolites neurotoxiques aux protéines [6]. A noter que la plupart de ces facteurs sont associés à un risque augmenté d'effets secondaires médicamenteux de manière générale. Chez notre patiente plusieurs facteurs étaient présents: âge, le sexe féminin, un inhibiteur du CYP3A4 et une albumine basse.

**Tableau 1:** Stades de neurotoxicité selon «National Cancer Institute Toxicity Grading for Encephalopathy» [9].

| 0              | 1                            | 2                               | 3  | 4                         | 5     |
|----------------|------------------------------|---------------------------------|--|---------------------------|-------|
| Aucun symptôme | Somnolence légère, agitation | Somnolence modérée ou agitation | Somnolence sévère, agitation, confusion, désorientation ou hallucination | Coma, épilepsie, psychose | Décès |

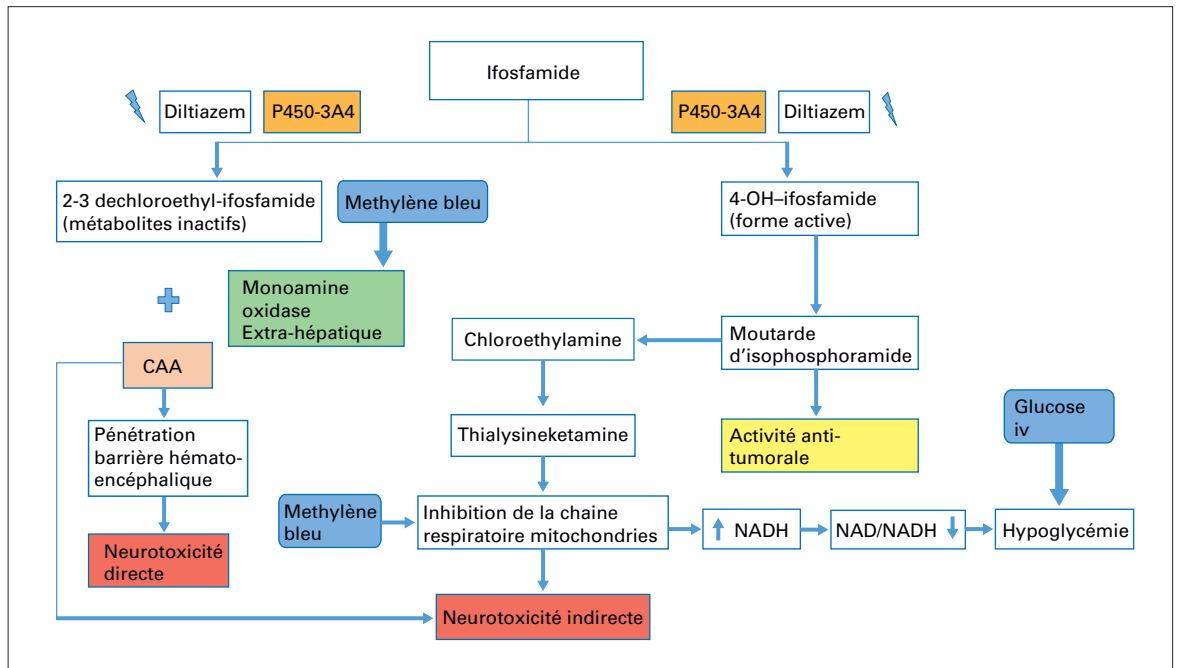


Figure 1: métabolisme de l'ifosfamide (adapté de [11]). CAA: chloroacétaldéhyde.

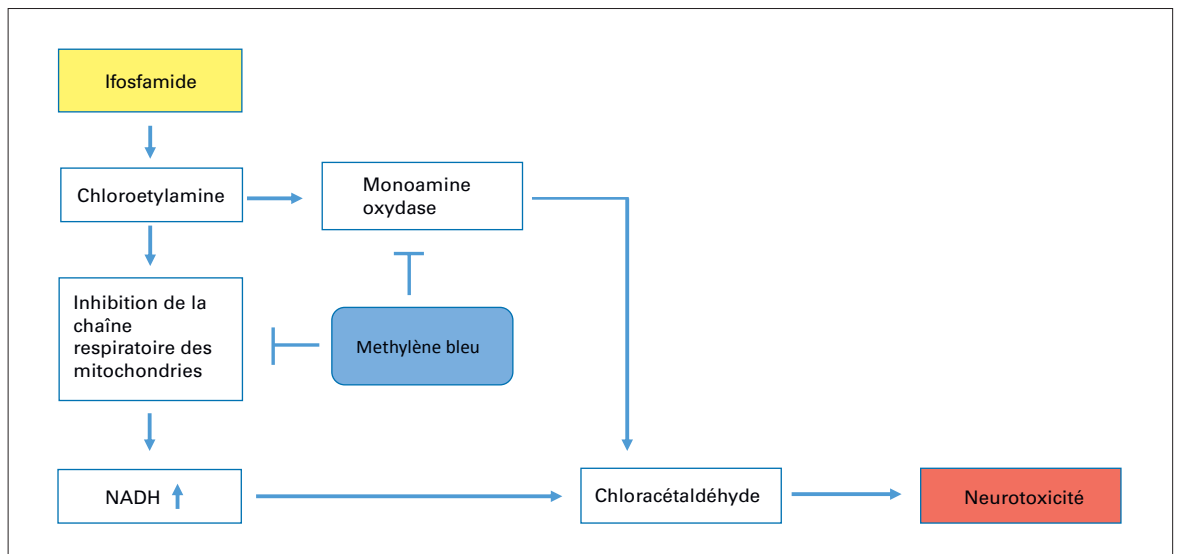


Figure 2: Effet thérapeutique du bleu de méthylène (adapté de [4]).

**Question 5: Que faire lors du prochain cycle de chimiothérapie?**

- a) Ne plus administrer d'IFOS chez cette patiente
- b) Reprendre l'IFOS à dose réduite
- c) Reprendre l'IFOS uniquement en perfusion continue
- d) Reprendre l'IFOS avec une prophylaxie de bleu de méthylène
- e) La reprise d'IFOS doit faire l'objet d'un partage de décision avec la patiente

L'état actuel des connaissances ne permet pas de savoir quelle est la meilleure stratégie après le développement d'une neurotoxicité grave à l'IFOS. Les options b, c et d ont été étudiées, mais malheureusement unique-

ment dans des séries de cas ou lors d'études rétrospectives, avec des collectifs très restreints et des résultats peu encourageants [7, 8]. Si l'option la plus prudente semble être celle de ne pas re-administrer d'IFOS, il faut encore qu'une alternative thérapeutique, en terme d'efficacité anti-tumorale, soit disponible. A ce stade la meilleure option est celle d'un partage de décision avec la patiente, après lui avoir expliqué les avantages, les risques et les possibles modalités de la reprise d'un traitement d'IFOS, ainsi que des éventuelles alternatives disponibles avec leur profil d'efficacité et de tolérance.

## Discussion

Le cas présent illustre l'apparition de trouble psychotique sur neurotoxicité à l'IFOS, toxicité probablement potentialisée par un traitement de diltiazem. La neurotoxicité de l'IFOS est le principal facteur limitant sa dose. Les effets neurotoxiques peuvent aller d'une simple désorientation jusqu'au coma. De ce fait, les effets neurotoxiques doivent être monitorés de près, avec nécessité parfois d'une réduction de la posologie [5]. En raison du métabolisme et du profil d'interactions complexes de l'IFOS, la collaboration avec les collègues de pharmacologie clinique et d'oncologie est essentielle pour la prévention et la prise en charge des effets secondaires. Les cas particulièrement sévères ou inattendus devraient faire l'objet d'une annonce de pharmacovigilance. L'apparition d'effets neurotoxiques sévères impose l'arrêt immédiat du traitement et, malgré un niveau d'évidence faible, l'administration de bleu de méthylène [4]. Ce dernier est d'ailleurs proposé, tant par

voie orale qu'intraveineuse, aussi pour la prophylaxie primaire ou secondaire de la neurotoxicité [4].

### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

### Références

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5). Arlington (VA): The Association. 2013; p. 343.
- 2 Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2 complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Research*. 2009;85(2/3):172–86.
- 3 Darnell R, Posner JB. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1543–54.
- 4 Alici-Evcimen Y, Breitbart WS. IFOS neuropsychiatric toxicity in patients with cancer. *Psycho-Oncology*. 2007;16(10):956–60.
- 5 Nicolao P, Giometto B. Neurological toxicity of IFOS. *Oncology*. 2003;65(2):11–6.
- 6 Schmidt R, Baumann F, Knupfer H, Brauckhoff M, Horn LC, Schonfelder M, et al. CYP3A4, CYP9C9 and CYP2B6 expression and IFOS turnover in breast cancer tissue microsome. *Br J Cancer*. 2004;90(4):911–6.
- 7 Sweiss KI, Shord SS. Encephalopathy after high-dose IFOS: a retrospective cohort study and review of the literature. *Drug Saf*. 2008;31(11):989–96.
- 8 Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J, Schrijvers D, Prove A, Vermoker JB. Methylene blue in the treatment and prevention of IFOS-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *British Journal of Cancer*. 2000; 82(2): 291–4.
- 9 Sejourne A, Noal S, Boone M, Bihan C, Sassier M, Andreja M, et al. Two Cases of Fatal Encephalopathy Related to IFOS: An Adverse Role of Aprepitant? *Case Rep Oncol*. 2014;7(3):669–72.

Correspondance:  
Julie Robert,  
médecin diplômée  
Service de médecine interne  
Centre hospitalier universitaire  
vaudois (CHUV)  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne  
julie.robert[at]chuv.ch

### Réponses:

Question 1: c; Question 2: d; Question 3: e; Question 4: e;  
Question 5: d.