

(syé-kloé-FAHS-fah-mide)

Nom générique : cyclophosphamide

Nom(s) de marque : Cytosan®, Neosar® (Procytox, Canada)

Type de médicament :

Le cyclophosphamide est un agent de chimiothérapie (antinéoplasique ou cytotoxique) contre le cancer, classé parmi les agents alkylants. Les agents alkylants sont des composés qui agissent en ajoutant un groupe alkyle sur la base guanine de la molécule d'ADN, ce qui empêche les brins de la double hélice de se lier comme ils le devraient. Ceci provoque une rupture des brins d'ADN, si bien que les cellules cancéreuses ne parviennent plus ou parviennent moins à se multiplier. Le cyclophosphamide est un dérivé du gaz moutarde. Ce dernier a été utilisé comme gaz mortel lors de la Première Guerre mondiale. Après la guerre, des chercheurs en médecine ont observé un effet intéressant du gaz moutarde : sa capacité à détruire le tissu lymphatique et la moelle osseuse. Ils se sont alors demandé si ce gaz pourrait éliminer également les cellules cancéreuses présentes dans les ganglions lymphatiques. Au début de la Seconde Guerre mondiale, le gouvernement américain a chargé l'université Yale d'étudier des agents chimiques de guerre. En s'appuyant sur une étude restée en suspens pendant des années, deux scientifiques (Louis Goodman et Alfred Gilman) ont découvert un dérivé du gaz moutarde, premier agent alkylant devenu alors une chimiothérapie efficace contre le cancer. C'est grâce à cette découverte que le traitement par cyclophosphamide a été mis au point dans les années 1950.

Quelles maladies le cyclophosphamide permet-il de traiter ?

Le cyclophosphamide est approuvé par la FDA américaine pour le traitement de divers cancers : le lymphome hodgkinien et non hodgkinien, le lymphome de Burkitt, la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la leucémie myéloïde chronique (LMC), la leucémie aiguë myéloblastique (LAM), le lymphome T (mycosis fongoïde), le myélome multiple, le neuroblastome, le rétinoblastome, le rhabdomyosarcome, le sarcome d'Ewing, le cancer du sein, des testicules, de l'endomètre, des ovaires et du poumon. Il est également approuvé pour les protocoles de conditionnement qui préparent les patients avant des greffes de moelle osseuse.

Lorsque le cyclophosphamide est associé à d'autres médicaments, le traitement obtenu ainsi est plus efficace. Le cyclophosphamide peut être associé au rituximab (anticorps monoclonal) pour le traitement de la maladie de Waldenström (MW). Lorsque la dexaméthasone est ajoutée à ce traitement, le protocole est connu sous le nom de DRC (dexaméthasone, rituximab et cyclophosphamide), CDR ou RCD. L'association DRC a été étudiée auprès de 72 patients présentant une MW qui n'avait encore jamais été traitée. Un taux de réponse globale de 83 % a été observé. Le délai médian avant la réponse au traitement était long (environ quatre mois), ce qui laisse penser que le recours à cette association médicamenteuse n'est pas optimal lorsqu'il est nécessaire de maîtriser rapidement la maladie. Les toxicités associées au DRC étaient légères ; la seule toxicité modérée à sévère était une neutropénie observée chez 9 % des patients. Cette étude a récemment été mise à jour et a démontré un délai de 35 mois avant la rechute de la maladie. La majorité des patients qui ont présenté une rechute continuaient malgré tout de répondre aux traitements à base de rituximab. Les toxicités à long terme, notamment une évolution vers une maladie agressive ou un syndrome myélodysplasique, étaient faibles. Cette association médicamenteuse est désormais largement utilisée comme traitement de première intention et face aux rechutes chez les patients présentant une MW ; elle fait partie des protocoles à privilégier dans ces deux contextes, selon les directives du NCCN® et les recommandations thérapeutiques du groupe de consensus de l'IWWM. Elle peut également être utile chez les patients fragiles qui ont besoin d'un traitement combinant plusieurs molécules.

Lorsque le cyclophosphamide est associé à l'hydroxydaunorubicine, à Oncovin (vincristine) et à la prednisone, il s'agit du protocole CHOP ; si le rituximab est ajouté, il s'agit alors du protocole CHOP-R ou R-CHOP. Cette association médicamenteuse peut être utilisée en première intention et face aux rechutes, mais elle n'est pas à privilégier selon les directives du NCCN® ou les recommandations thérapeutiques du groupe de consensus de l'IWWM. Étant donné qu'il existe un risque élevé de neuropathie périphérique sous vincristine, les protocoles à base de cyclophosphamide sans vincristine sont privilégiés.

L'association de la fludarabine, du cyclophosphamide et du rituximab (FCR) est efficace chez les patients présentant une MW : la réponse est rapide et élevée ; lors de certaines études, la survie médiane sans progression a dépassé 50 mois. Cependant, en raison de la toxicité potentielle de la fludarabine sur les cellules souches dans le cadre de cette association, le protocole FCR n'est pas privilégié dans les directives du NCCN® ni dans les recommandations thérapeutiques du groupe de consensus de l'IWWM, que ce soit en première intention ou face aux rechutes, même si ce traitement constitue une alternative chez les patients présentant une maladie à haut risque qui sont inéligibles à une greffe autologue de cellules souches. Chez les patients éligibles à une greffe autologue de cellules souches, ces dernières doivent être recueillies avant l'administration de la fludarabine. Le cyclophosphamide seul ne semble pas nuire au prélèvement de cellules souches et peut par conséquent être utilisé chez les patients susceptibles d'être éligibles à une greffe autologue de cellules souches. Des informations supplémentaires sur la greffe de cellules souches sont disponibles sur le site Internet de l'IWMF, dans une fiche consultable à l'adresse : www.iwmf.com/publications. Une prophylaxie visant à prévenir la pneumonie à *Pneumocystis* et l'herpès zoster (zona) doit être sérieusement envisagée pour les patients sous FCR.

Comment le cyclophosphamide agit-il ?

Les cellules cancéreuses ne disposent plus des mécanismes de régulation qui contrôlent et limitent la division cellulaire. Pour éliminer les cellules cancéreuses, le cyclophosphamide s'appuie sur sa capacité à interrompre la division cellulaire. En général, ce médicament agit en endommageant l'ARN ou l'ADN qui indique à la cellule comment se reproduire pendant la division cellulaire. Lorsque les cellules ne sont plus en mesure de se diviser, elles meurent. Plus la division cellulaire est rapide, plus la chimiothérapie est susceptible d'éliminer les cellules. Le cyclophosphamide peut également entraîner un suicide cellulaire (autodestruction ou apoptose). Le calendrier d'administration de la chimiothérapie est établi selon le type de cellules cancéreuses (dans le cas de la MW, ce sont des cellules de lymphome lymphoplasmocytaire (LLP)), la fréquence à laquelle elles se divisent et le moment où chaque molécule est susceptible d'être efficace. C'est pourquoi la chimiothérapie est habituellement administrée sous forme de cycles.

Malheureusement, lorsqu'il élimine les cellules à division rapide, le cyclophosphamide n'opère pas de distinction entre les cellules cancéreuses et les cellules normales. Les cellules normales réapparaîtront sous une forme saine mais, entretemps, des effets indésirables peuvent survenir. Les cellules normales les plus touchées par cet agent sont les cellules sanguines, les cellules de la bouche, de l'estomac et de l'intestin, ainsi que les follicules pileux, avec pour conséquence, respectivement, une baisse de la numération globulaire et plaquettaire, des ulcérations buccales, des nausées, des diarrhées et/ou une perte de cheveux.

Comment le cyclophosphamide est-il administré ?

Le cyclophosphamide peut être administré sous forme de perfusion intraveineuse (IV) ou par voie orale en comprimé. Les comprimés doivent être pris pendant ou après les repas. Ils ne doivent pas être écrasés ni coupés.

Le mode d'administration dépend de la posologie, de la maladie traitée et de l'objectif du traitement. Le cyclophosphamide peut également être administré en injection intramusculaire (IM) au niveau de la paroi abdominale ou de l'estomac (intrapéritonéale), ou de la paroi pulmonaire (intrapleurale).

La quantité de cyclophosphamide prescrite dépend de multiples facteurs, par exemple la taille et le poids du patient, la numération globulaire et plaquettaire, l'état de santé général (par exemple, autres problèmes de santé) et le type de cancer ou de maladie traité (en l'occurrence la MW). C'est l'équipe soignante qui détermine la dose, le calendrier et le mode d'administration.

Effets indésirables du cyclophosphamide

Les effets indésirables du cyclophosphamide et leur sévérité dépendent de la quantité de médicament administrée. Des doses élevées peuvent entraîner des effets indésirables plus sévères. La plupart des patients ne présentent pas tous les effets indésirables listés sur cette fiche d'information. Les effets indésirables sont souvent prévisibles en termes de survenue, de durée et de sévérité. Ils sont presque toujours réversibles et disparaissent une fois le traitement terminé.

Les effets indésirables du cyclophosphamide suivants sont fréquents et temporaires (ils surviennent chez plus de 30 % des patients) : faible numération globulaire (globules rouges, globules blancs) et plaquettaire, ce qui augmente le risque d'infection, d'anémie et/ou de saignements. La numération globulaire et plaquettaire baisse environ 7 jours après le début du traitement ; elle atteint son point le plus faible à 10-14 jours et revient à un taux normal environ 21 jours après l'instauration du traitement. La perte de cheveux peut être temporaire ; elle survient en général entre 3 et 6 semaines après le début du traitement, et les cheveux repoussent après la fin du traitement, même si la couleur et la texture peuvent être différentes. Les nausées et les vomissements sont plus fréquents lorsque les doses sont plus élevées ; ils surviennent habituellement 6 à 10 heures après le traitement. Un manque d'appétit, une perte de la fertilité et une décoloration de la peau et des ongles sont également des effets indésirables fréquents.

Des effets indésirables moins fréquents (observés chez 10 à 30 % des patients) peuvent survenir, comme des diarrhées, des ulcérations buccales, ainsi que des problèmes au niveau de la vessie, par exemple une inflammation et des saignements (cystite hémorragique).

En cas d'utilisation prolongée du cyclophosphamide, il existe un risque léger d'endommagement de l'ADN au niveau des cellules souches hématopoïétiques (qui forment les cellules sanguines). Cet effet peut entraîner un second cancer du sang, par exemple une leucémie ou un syndrome myélodysplasique. Ce risque doit être évoqué avec l'équipe soignante.

À quel moment devez-vous contacter un professionnel de santé ?

Contactez un professionnel de santé immédiatement, de jour comme de nuit, en cas d'apparition de l'un des symptômes suivants : fièvre supérieure ou égale à 38 °C (100,5 °F) ou frissons (deux signes possibles d'infection).

Les symptômes suivants doivent également faire l'objet d'une consultation médicale. Contactez l'équipe soignante en cas d'apparition de l'un des symptômes suivants : nausées, vomissements (plus de 4 ou 5 fois sur une période de 24 heures), diarrhées (4 à 6 épisodes sur une période de 24 heures), saignements ou ecchymoses inhabituel(le)s, selles noires ou goudroneuses, présence de sang dans les selles, présence de sang dans les urines, douleur ou sensation de brûlure lorsque vous urinez, fatigue extrême (incapacité à réaliser vos soins personnels) ou ulcérations buccales (rougeurs, gonflements et ulcères douloureux).

Fiche d'information sur le cyclophosphamide

Avant de commencer un traitement par cyclophosphamide, prévenez bien l'équipe médicale si vous prenez d'autres médicaments. Pendant votre traitement sous cyclophosphamide, ne prenez pas d'aspirine ni de produits contenant de l'aspirine sauf si l'équipe médicale le permet. L'interaction du cyclophosphamide avec d'autres médicaments, notamment l'aspirine, peut augmenter ou diminuer la quantité de cyclophosphamide dans le sang. Cette quantité devient alors trop élevée, ce qui entraîne une toxicité, ou trop faible et par conséquent insuffisante pour éliminer correctement les cellules cancéreuses.

Pendant votre traitement sous cyclophosphamide, ne recevez aucune immunisation ni vaccination sans l'approbation de l'équipe soignante. Chez l'homme et chez la femme : utilisez un moyen de contraception et ne concevez pas (grossesse) pendant votre traitement sous cyclophosphamide. Les méthodes contraceptives barrières, comme le préservatif, sont recommandées. N'allaitiez pas si vous recevez ce traitement.

Prévenez toujours l'équipe soignante si vous présentez des symptômes inhabituels.

Conseils pour les soins personnels si vous recevez un traitement par cyclophosphamide

Pendant votre traitement sous cyclophosphamide, essayez de boire au moins deux à trois litres de liquide toutes les 24 heures, sauf indication contraire de la part de l'équipe soignante.

Il est particulièrement important de vider fréquemment votre vessie, notamment lors des premières 24 heures après la prise du cyclophosphamide. Signalez à l'équipe soignante toute douleur ou sensation de brûlure lorsque vous urinez.

Le risque d'infection augmente avec la prise de cyclophosphamide ; par conséquent, essayez d'éviter les foules ou les personnes enrhumées et prévenez immédiatement l'équipe soignante en cas d'apparition de fièvre ou d'autres signes d'infection. Lavez-vous souvent les mains.

Pour le traitement ou la prévention des ulcérations buccales, utilisez une brosse à dents à poils souples et faites-vous des bains de bouche trois fois par jour avec une cuillère à café de bicarbonate de soude diluée dans 240 ml d'eau.

Pour réduire le risque de saignement, utilisez un rasoir électrique et une brosse à dents à poils souples. Évitez les sports de contact ou les activités susceptibles d'entraîner des blessures.

Pour réduire les nausées, prenez des antiémétiques selon la prescription de l'équipe soignante, et prenez des repas fréquents et en petites quantités pendant votre traitement sous cyclophosphamide. En général, la consommation d'alcool doit être réduite au minimum ou évitée complètement.

Évitez l'exposition au soleil. Utilisez une crème solaire d'indice SPF 15 (ou plus) et portez des vêtements protecteurs. Reposez-vous bien et ayez une alimentation équilibrée. En cas de symptômes ou d'effets indésirables, pensez à bien prévenir l'équipe soignante. Celle-ci pourra prescrire des médicaments et/ou suggérer d'autres solutions face à ces problèmes.

Comment sont réalisés la surveillance et les tests lors du traitement par cyclophosphamide ?

Les patients qui reçoivent un traitement par cyclophosphamide font l'objet d'un suivi régulier par l'équipe soignante afin de surveiller les effets indésirables tout en vérifiant la réponse au traitement. Des analyses sanguines sont réalisées régulièrement afin de surveiller la numération formule sanguine (NFS) ainsi que la fonction des autres organes, comme les reins et le foie.

Remerciements

L'IWMF remercie les International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (groupes de travail internationaux sur la maladie de Waldenström – IWWM) et le National Comprehensive Cancer Network (Réseau national de lutte contre le cancer aux États-Unis – NCCN®) pour leurs publications, qui ont apporté une contribution importante aux directives thérapeutiques évoquées ici. L'IWMF remercie également Jorge J. Castillo du Dana-Farber Cancer Institute de Boston, Massachusetts pour l'expertise médicale qu'il a bien voulu apporter à cette publication.

La présente fiche d'information a été adaptée du site Internet de Chemocare, www.chemocare.com, financé par la Cleveland Clinic.

À propos de l'IWMF

L'International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (Fondation internationale sur la maladie de Waldenström – IWMF) est une organisation à but non lucratif (statut 501(c)(3)), fondée par des patients et dirigée par des bénévoles. L'IWMF s'est fixé une mission importante : favoriser « un monde sans MW » et « soutenir et informer toutes les personnes touchées par la MW, tout en appuyant la recherche d'un traitement curatif ».

Pour obtenir de plus amples informations sur la maladie de Waldenström, ainsi que sur les services et le soutien proposés par l'IWMF et ses filiales, rendez-vous sur le site Internet : www.iwmf.com.

L'IWMF compte sur les dons pour poursuivre sa mission, c'est pourquoi votre soutien est très apprécié. La Fondation possède un bureau administratif en Floride, à l'adresse suivante : 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238, États-Unis. Ce bureau peut être contacté par téléphone au +1 941-927-4963, par fax au +1 941-927-4467, ou par e-mail à l'adresse info@iwmf.com.

Les renseignements présentés ici sont fournis à titre d'information uniquement. Ils ne peuvent en aucun cas se substituer à l'avis d'un professionnel de santé. Les patients doivent utiliser les informations fournies en concertation avec et sous la supervision de leur médecin spécialiste ayant une expérience dans le traitement de la MW. Nous déconseillons aux patients d'utiliser les informations contenues ici sans en parler à leur médecin spécialiste.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Février 2021