



CYCLOPHOSPHAMIDE

[ENDOXAN®]

Agent alkylant



Traitement des adénocarcinomes mammaires. Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës notamment lymphoïdes.

Les comprimés doivent être avalés le matin à jeun en associant une quantité suffisante de boisson au moment de la prise et immédiatement après, afin de réaliser une diurèse forcée et prévenir ainsi le risque de toxicité des voies urinaires. Les comprimés ne doivent pas être cassés ni écrasés pour éviter tout contact direct avec le principe actif et l'exposition d'un tiers.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

■ Dispensation en pharmacie de ville

- Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Une information plus complète est disponible dans les « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponibles sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : <http://e-cancer.fr/> rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».
- Déclarer les effets indésirables (professionnels de santé ou patients) auprès de l'ANSM sur : <http://www.anism.sante.fr>
- Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Face à un événement indésirable survenant sous cyclophosphamide, les étiologies autres qu'un effet de celui-ci, ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient, sont à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux,

le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Anémie

- Informer les patients des symptômes évocateurs : fatigue, essoufflement à l'effort, palpitations, pâleur.
- Identifier et traiter toute autre cause possible : carence en fer, déficit en vitamine B9 ou B12, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse...
- Traitement à envisager par l'équipe hospitalière si taux Hb < 10 g/dL : facteurs de croissance érythropoïétiques avec ou sans supplémentation en fer, transfusion sanguine. Objectif : atteindre un taux d'Hb entre 10 et 12 g/dL.

Neutropénie fébrile – fièvre ET taux de PNN < 0,5 G/L ou taux de globules blancs < 1 G/L = SITUATION D'URGENCE THÉRAPEUTIQUE

- Informer les patients :
 - prévention par hygiène rigoureuse, limitation contacts rapprochés avec les personnes infectées, port d'un masque chirurgical si lieux d'affluence ;
 - prise de température si sensation de sueurs ou frissons.
- Des médicaments peuvent masquer la fièvre : anti-inflammatoires, paracétamol...
- Si température auriculaire > 38,3 °C ou < 36 °C, ou = 38 °C deux fois à 1 heure d'intervalle : contacter d'urgence l'équipe hospitalière pour prévoir une NFS et un éventuel traitement antibiotique probabiliste large spectre.

Thrombopénie – bulles hémorragiques = SITUATION D'URGENCE THÉRAPEUTIQUE

- Informer les patients :
 - symptômes évocateurs : bulles hémorragiques intrabuccales, purpura, gingivorragie, rectorragie, hématomes ;
 - utiliser rasoir électrique et brosse à dents souple, éviter les activités à risque de saignement et la prise d'AINS.
- Injections intramusculaires formellement contre-indiquées.
- Si syndrome hémorragique cutané et a fortiori muqueux : information sans délai de l'équipe soignante hospitalière.
- Transfusion plaquettaire possible selon situation clinique et comorbidités.

Nausées et vomissements

- Informer les patients des mesures hygiéno-diététiques : éviter le tabac, boire avant ou après les repas, privilégier les boissons gazeuses fraîches, faire plusieurs petits repas, privilégier les aliments froids ou tièdes, éviter les repas lourds.
- Suivre poids, état d'hydratation, troubles hydroélectrolytiques, lésions buccales.
- Traitement : sétrons et corticoïdes peuvent être utilisés (anti-D2 : pas à privilégier en 1^{re} intention).
- Si vomissements non contrôlés et persistants – dégradation de l'état général – complications : contact indispensable avec l'équipe soignante hospitalière.

Diarrhées

- Déterminer le grade de la diarrhée. Exclure une cause infectieuse.
- Diarrhée non compliquée (= grade 1-2 sans complication) : mesures hygiéno-diététiques (réhydratation, modifications du régime alimentaire) +/- traitement médicamenteux (solutés de réhydratation oraux, diosmectite¹, racécadotril). Lopéramide : 2^e intention, uniquement en l'absence d'infection.
- Diarrhée compliquée : interrompre le traitement pour résolution des symptômes.
- Diarrhée sanglante, persistante, fébrile ou compliquée : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière.
- Suivre le poids et l'état d'hydratation du patient. Le bilan électrolytique (notamment la kaliémie) et un suivi de la créatinine peuvent être nécessaires.

Constipation

- Informer les patients des mesures hygiéno-diététiques : augmenter l'apport hydrique, privilégier une alimentation riche en fibres, encourager l'activité physique régulière et adaptée.
- Prévenir la constipation dans le cas de certaines prescriptions médicamenteuses (opioïdes dont morphiniques ou sétrons en particulier).
- Médicaments à privilégier : laxatifs osmotiques en 1^{re} intention et les laxatifs stimulants en 2^e intention.
- Rectum plein ou fécalome : suppositoires et lavements = traitements privilégiés en 1^{re} intention. Si thrombopénie ou neutropénie : voie orale à privilégier.
- Éviter paraffine et autres laxatifs lubrifiants par voie orale chez les patients alités ou avec troubles de la déglutition.
- Constipation persistante : adresser le patient auprès de l'équipe soignante hospitalière.

Toxicité hépatique

- Informer les patients des risques liés aux substances toxiques pour le foie.
- Conduite à tenir : adresser le patient auprès de l'équipe soignante hospitalière.

Thrombose veineuse profonde (TVP)

- Informer les patients des symptômes évocateurs de la TVP (gonflement unilatéral et/ou sensation de pesanteur et/ou douleur d'un membre, crampes inexpliquées au mollet, érythème le long d'un trajet veineux, gonflement de la face, du cou ou l'espace supra-claviculaire) et de l'embolie pulmonaire (dyspnée et douleur thoracique).
- Gestion : échodoppler veineux en urgence, hémogramme, taux de céphaline activé, temps de prothrombine et taux de fibrine.
- Si forte suspicion de TVP et l'absence de contre-indication : débiter au plus vite le traitement anticoagulant, avant les résultats d'imagerie.

1. Mars 2019 : l'ANSM a recommandé de ne plus administrer de diosmectite aux enfants de moins de 2 ans. Consulter le site de l'ANSM.

Face à un événement indésirable survenant sous cyclophosphamide, les étiologies autres qu'un effet de celui-ci, ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient, sont à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux,

le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Toxicité cardiaque

- Informer les patients des symptômes évocateurs : palpitations, malaise, œdèmes, gêne respiratoire, essoufflement, douleur thoracique.
- Toxicité cardiaque : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière. Chimiothérapie : peut être suspendue en attente de l'avis de l'équipe hospitalière.

Atteinte du système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP)

- Informer les patients des symptômes évocateurs neuropathie périphérique : dysesthésie, fourmillements, perte de sensibilité ou de force, décharges électriques, sensation de froid ou de brûlure.
- Toxicité du SNC : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière.
- Les symptômes peuvent être différés par rapport à la prise de la chimiothérapie, et régresser de façon spontanée.

Fatigue

- À rechercher à chaque consultation médicale.
- Facteurs contributifs : comorbidités, douleur, dépression et anxiété, anémie, infection, déficit en vitamines, déséquilibre des électrolytes, dénutrition, perturbation du sommeil.
- Conseils pour les patients : activité physique régulière adaptée, prioriser ses activités, prévoir ses activités aux moments de pics d'énergie, limiter les siestes à 1 heure, varier les loisirs, éviter les écrans dans l'heure qui précède l'endormissement.

Douleur

- Évaluation de la douleur : échelle visuelle analogique ou numérique. Échelles spécifiques selon âge des patients, physiopathologie, ou situations particulières.
- Douleur liée à la chimiothérapie : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière.

Toxicité cutanée

- Informer les patients : adapter son hygiène cutanée, se protéger du froid et du soleil.
- Dépister les éventuelles lésions cutanées suspectes.
- Avis spécialisé d'un dermatologue possible.

Toxicités des phanères – informer les patients

- Alopecie : peut apparaître tardivement et progressivement. Prévoir des accessoires capillaires (foulards, bandeaux), prothèse capillaire. Couper les cheveux court avant le traitement. Lavage des cheveux à l'eau tiède avec shampoing doux en petite quantité, utiliser une brosse douce, éviter les sources de chaleur.
- Perte de cheveux totale : entretenir le cuir chevelu avec shampoing ou savon surgras, crème émolliente.
- Toxicité unguéale : couper les ongles court en évitant les cuticules, hydrater le pourtour des ongles, protéger les mains avec des gants (ménage, jardinage...)

Inflammation des muqueuses buccales – informer les patients

- Éviter tabac, alcool, aliments chauds, durs, acides, épicés. Contrôle quotidien de la muqueuse buccale, brossage des dents à la brosse souple, bains de bouche sans alcool réguliers. Examens dentaires réguliers.
- Sécheresse buccale : boire, utiliser un spray humidificateur, lubrifier les lèvres.
- Stomatites : bains de bouche au bicarbonate de sodium, utilisation locale d'anesthésiques, d'antalgiques (voie générale possible) et de corticoïdes.

Toxicité rénale

- Informer les patients des symptômes évocateurs à surveiller : œdèmes, hématurie, dysurie.
- Conduite à tenir : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière.

DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Associations contre-indiquées

- Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle, et pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie.

Associations déconseillées

- Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
- Phénytoïne : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique, ou risque de majoration de la toxicité ou perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne.
- Pentostatine : majoration du risque de toxicité pulmonaire pouvant être fatale.

Associations à prendre en compte

- Interactions affectant la pharmacocinétique du cyclophosphamide et de ses métabolites :
 - produits entraînant une réduction de l'activation du cyclophosphamide pouvant diminuer l'efficacité du traitement : aprepitant, bupropion, busulfan, ciprofloxacine, chloramphenicol, fluconazole, itraconazole, prasugrel, sulfamides, thiotepa, pamplemousse, rifampicine et millepertuis ;
 - produits pouvant entraîner une augmentation de la concentration des métabolites cytotoxiques : allopurinol, hydrate de chloral, cimetidine, disulfirame, glyceraldéhyde, inducteurs des enzymes microsomiales hépatiques et extrahépatiques humaines, inhibiteurs de la protéase ;
 - ondansétron.
- Interactions pharmacodynamiques et interactions de mécanisme inconnu affectant l'utilisation du cyclophosphamide :
 - produits pouvant augmenter l'hématotoxicité et/ou l'immunosuppression : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, natalizumab, paclitaxel, diurétiques thiazidiques, zidovudine, clozapine ;
 - produits pouvant augmenter la cardiotoxicité : anthracyclines, cytarabine, pentostatine, radiothérapie de l'aire cardiaque, trastuzumab, mitomycine ;
 - produits pouvant augmenter la pneumotoxicité : amiodarone, facteurs de croissance hématopoïétiques ;
 - produits pouvant augmenter la néphrotoxicité : amphotéricine B, indométacine ;
 - produits pouvant augmenter les autres toxicités : azathioprine, busulfan, inhibiteurs de la protéase.
- Autres interactions : alcool, etanercept, metronidazole, tamoxifène.
- Interactions affectant la pharmacocinétique et/ou l'action d'autres médicaments : bupropion, coumarines, ciclosporine, tacrolimus, myorelaxants dépolarisants, digoxine, β -acetyldigoxine, vaccins autres que les vaccins vivants atténués, verapamil, sulfamides.



INFORMER VOTRE PATIENT

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Symptômes évocateurs d'une neutropénie fébrile - infection (exemples : température auriculaire > 38,3 °C ou < 36 °C, ou égale à 38 °C deux fois à 1 heure d'intervalle, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou signe d'appel infectieux).
- La neutropénie fébrile, qui est une situation d'urgence thérapeutique.
- Tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Contraception, grossesse et fertilité

- Se référer au RCP du médicament.
- Les femmes doivent être informées des risques pour le fœtus en cas d'exposition au cours de la grossesse.
- En raison du risque tératogène du cyclophosphamide et du potentiel génotoxique et mutagène, les femmes ne doivent pas débuter de grossesse et les hommes ne doivent pas concevoir pendant le traitement. Une contraception efficace est nécessaire.
- Chez les femmes en âge de procréer, l'absence de grossesse doit être vérifiée avant l'administration du cyclophosphamide.
- Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant les 6 mois qui suivent la fin du traitement. Les données chez l'animal indiquent que l'exposition des ovocytes pendant le développement folliculaire peut réduire le taux d'implantations et de grossesses viables et augmenter le risque de malformation fœtale. Cet effet doit être pris en compte lorsqu'une fertilisation ou une grossesse est envisagée après l'arrêt du traitement par cyclophosphamide. La durée exacte du développement folliculaire humain n'est pas connue, mais peut être supérieure à 12 mois.

Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de médicaments à l'ensemble des professionnels de santé.
- L'automédication n'est pas recommandée.



L'intégralité du référentiel est disponible sur le site de l'INCa

N° du médecin prescripteur :

ISBN : ?????? / ISBN NET : ????????

RÉF. ??????

Les médicaments de cette classe pharmacologique ne sont pas interchangeables.