Recommandations pour les traitements de base : Cyclophosphamide

REMARQUES

Les patients avec des rhumatismes inflammatoires chroniques, chez qui une thérapie de base est indiquée, devraient être examinés au moins une fois par année par un spécialiste de rhumatologie en consilium. Les indications du choix d'une thérapie de base ou pour d'éventuels changements de cette dernière devraient faire l'objet d'une consultation spécialisée.

EXAMENS DE CONTRÔLE

Anamnèse/clinique

- Calvitie, effets secondaires gastro-intestinaux, hématurie, dyspnée, céphalées, fièvre.
- Peau, bouche.

Laboratoire :

Examens	Avant traitement	premier mois et lors des changements de doses	A partir du deuxième mois
Hémoglobine, leucocytes (<3x10^3/µl: répart.) - Thrombocytes	+	chaque semaine	chaque mois
Créatinine, GPT, phosphatase alcaline	+	chaque semaine	chaque mois
Radiographie du thorax	+		
Examen urinaire	+	chaque semaine	chaque mois
Sérologie hépatite B/C	+		
Sérologie HIV			

DOSAGES :

- Traitement de choc intraveineux par cyclophosphamide : toxicité à long terme réduite

- Vasculites associées aux ANCA :
  - âge < 60 ans : 15 mg/kg
  - âge 60 – 70 ans : 12.5 mg/kg
  - âge > 70 ans : 10 mg/kg
  - dose totale maximale par pulsation : 1.5 g
  - pour chaque groupe d'âge, déduire 2.5 mg/kg si créa > 300 mumol/l ou eGFR ≤30 ml/min/1.73 m^2
  - semaines 0, 2 et 4, puis toutes les 3 semaines jusqu'à 3 mois après le début de la rémission (mais max. 6-9 pulsations au total)

- Sclérose systémique :
  - 600 mg/m2, 6 administrations toutes les 4 semaines

- Néphrite lupique :
  - schéma Euro-Lupus : 500 mg en 6 prises toutes les 2 semaines
  - schéma à forte dose : commencer par 500 mg/m^2 de KOF 6x par mois, suivi de 3 fois par mois, avec ajustement de la dose +250 mg/m^2 jusqu'au NADIR 50%.

Alternative : administration quotidienne orale
Dose initiale :

- 50-150 mg/j./per os (1-2 mg/kg/j.) en dose unique le matin
- Veiller à une hydratation suffisante

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)

EFFETS SECONDAIRE ET ATTITUDE :

Effets secondaires	Réduction de doses	Interruption momentanée	Interruption définitive
Leucopénie	< 3 x 10^3/µl	< 2 x 10^3/µl	
Thrombopénie	< 100 x 10^3/µl	< 80 x 10^3/µl	
Infections		+	
Effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, anorexie) Calvitie	+ ou traitement symptomatique	(+)	
Cystite hémorrhagique			+
Fibrose pulmonaire			+
Tumeurs malignes (vessie, lymphome, leucémie, etc.)			+

CONTRE-INDICATIONS :

- Allergie à la cyclophosphamide
- Positivité du HIV
- Hépatite B chronique (HBsAg positif) (contre-indication relative)
- Infections
- Grossesse / Allaitement
- Troubles mictionnels

PRÉCAUTIONS :

- Anticonception pour la femme et l'homme (jusqu'à 3 mois après l'arrêt du cyclophosphamide).
- Aucune vaccination avec des vaccins vivants.
- Prophylaxie de la pneumonie à Pneumocystis (PjP)
- Administration optionnelle de mesna comme prophylaxie de la toxicité urothéliale du cyclophosphamide
- Précautions lors de la combinaison avec d'autres médicaments hémato-toxiques.
- **Avant le traitement** : informer la patiente ou le patient du risque d'infertilité et de malignité.
- Mesures contre l'infertilité chez les adolescents postpubères et les adultes jusqu'à 40 ans : prélèvement et cryoconservation d'ovocytes, de spermatozoïdes, etc.
- **A la fin du traitement** : status urinaire et cytologie urinaire, en fonction de la dose cumulée et du risque de carcinome urothélial.

INTERACTIONS :

- Augmentation de toxicité : allopurinol (demi-vie plasmatique augmentée du cyclophosphamide); chloralhydrate, phenytoine, barbituriques (transformation accrue du cyclophosphamide en son métabolite actif).
- Anti-diabétiques oraux : augmentation de leur effet hypoglycémiant.
- Les doses de succinylcholine doivent être réduites sous cyclophosphamide.

MÉCANISMES D'ACTION :

- Le cyclophosphamide agit à travers ses métabolites actifs qui font une alkylation du DNA (ce qui amène des changements de l'immunité cellulaire et humorale). Ceci empêche la réplication cellulaire et agit sur les lymphocytes.
- Pic sérique des métabolites actifs : (1 à 6 heures après la prise orale ou intra-veineuse).
- Demi-vie plasmatique : 2 à 10 heures pour le cyclophosphamide (plus longue pour les métabolites).
- Excrétion du cyclophosphamide et des métabolites avant tout rénale : après 24 heures élimination de 50 %, après 48 heures de 62 %.

PRÉPARATIONS :

- ENDOXAN Trockensub (200 mg, 500 mg, 1 g)
- Endoxan-Asta® : dragées de 50 mg

Coûts (liste des spécialités) : http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)