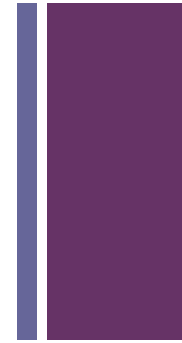


Adaptation des doses de médicaments des conditionnements de greffe de CSH dans des populations avec comorbidité : obésité, maladie rénale chronique ou hépatopathie – Recommandations de la SFGMT

+ Introduction

- La question de la juste dose de chimiothérapie se pose régulièrement lors de la prescription du conditionnement
 - doses utilisées plus importantes
 - objectif thérapeutique décisif pour la survie des patients.
- Question d'autant plus cruciale si co-morbidités type
 - maladie rénale chronique,
 - hépatopathie,
 - surpoids ou obésité.
 - Ceci peut conduire les praticiens à modifier les doses de médicaments de manière empirique.
 - Pratiques très hétérogènes entre les centres de greffe.



+ Introduction

- Plusieurs référentiels sont utilisés pour adapter les doses de médicaments :
 - les résumés des caractéristiques du produit (RCP) pour chaque médicament,
 - Des sites internet (ex : site GPR, www.sitegpr.com).
 - Depuis 2014, l'*American Society for Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT) a publié des recommandations de prescription des protocoles de conditionnement de greffe pour les situations particulières [Bodge, Bubalo].



+ Recommandations : Obésité

- Recommandation de l'*American Society of Clinical Oncology*
 - dose calculée avec les paramètres morphologiques réels, le risque en cas de plafonnement étant de sous-doser les patients [Griggs]. Ne concernait pas les leucémies.
- Les différents stades de surpoids/obésité sont :
 - Surpoids : $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$
 - Obésité : $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$
 - Obésité morbide $> 40 \text{ kg/m}^2$

+ Définition de l'obésité

- Pour le patient de moins de 14 ans, il faut se référer à la définition de l'obésité élaborée par l'*International obesity task force* (IOTF). Les seuils définissant le surpoids et l'obésité sont constitués par les percentiles IOTF-25 et IOTF-30, qui aboutissent respectivement aux valeurs de 25 et 30 kg/m² à 18 ans (Cole). Ces courbes de corpulence basées sur l'IMC sont disponibles sur internet :
- http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/IMC/courbes_enfants.pdf

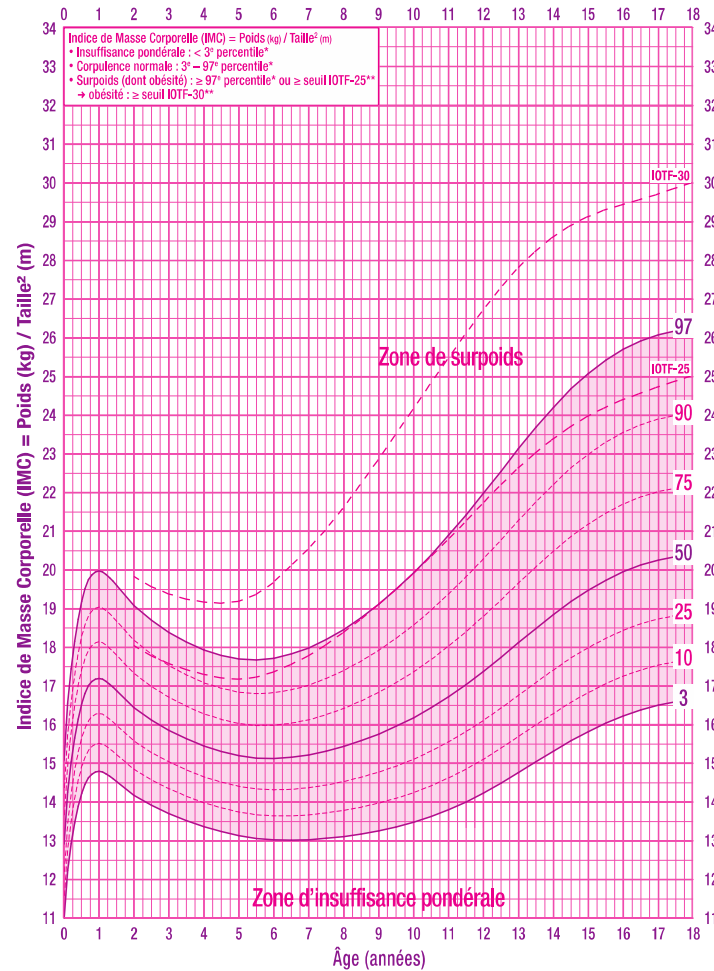




Courbe de Courpulence chez les filles de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement. L'IMC est calculé et reporté sur la courbe de courpulence.

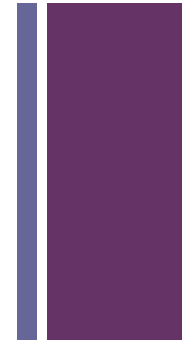
Courbes de l'IMC diffusées dans le cadre du PNNS à partir des références françaises* issues des données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre international de l'Enfance (Pr Michel Sempé), complétées par les courbes de référence de l'International Obesity Task Force (IOTF)** atteignant les valeurs 25 pour le surpoids (IOTF-25) et 30 pour l'obésité (IOTF-30) à l'âge de 18 ans.

* Références françaises: Rolland Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991;45:13-21.
** Références internationales (IOTF): Cole et coll. BMJ 2000;320:1-6.



+ Formules utilisées pour le calcul des paramètres morphométriques, adapté de [Shem-Tov].

Paramètre (unité ; parameter)	Formule
IMC (kg/m ² ; BMI)	$IMC = PCT / \text{taille}^2$
SC (m ² ; BSA)	$SC = 0,007184 \times \text{poids (kg)}^{0,425} \times \text{taille (cm)}^{0,725}$
PCT (kg ; TBW)	Poids corporel total
PCI (kg ; IBW)	Homme = $50 + 0,91 \times (\text{taille (cm)} - 152)$ Femme = $45 + 0,91 \times (\text{taille (cm)} - 152)$
PCIA (kg ; AIBW)	$PCIA_{25} = PCI + 0,25 \times (PCT - PCI)$ $PCIA_{40} = PCI + 0,40 \times (PCT - PCI)$



Les recommandations s'appliquent pour les patients ayant un indice de masse corporelle $> 25 \text{ kg/m}^2$. De manière générale, il n'y a pas de limitation de la surface corporelle à 2m^2



Médicament	Recommandation	Commentaire	Réf.
Busulfan 4 x 0,8 mg/kg/j	Prescription en mg/kg de PCIA ₂₅	<i>Pour les enfants, ajuster selon le poids (RCP)</i> Utiliser les données pharmacocinétiques (IMC > 30 kg/m ²) ASC cible = 900 – 1500 microM/min Css = 800 – 900 ng/ml	[RCP/Bubalo]
Busulfan 1 x 3,2 mg/kg/j	Prescription en mg/kg de PCIA ₂₅	Utiliser les données pharmacocinétiques (IMC > 30 kg/m ²) ASC cible = 3500 – 6000 microM/min Css = 800 – 900 ng/ml	[RCP/Bubalo]
Busulfan (mg/m ²)	Pas d'adaptation recommandée	Utiliser les données pharmacocinétiques (IMC > 30 kg/m ²) ASC cible = 3500 – 6000 microM/min Css = 800 – 900 ng/ml	[Bubalo]





Médicament	Recommandation	Commentaire	Réf.
Cyclophosphamide	Prescription en mg/kg de PCIA ₂₅		[Bubalo]
Etoposide (mg/kg)	Prescription en mg/kg de PCIA ₂₅		[Bubalo]
Etoposide (mg/m ²)	Pas d'adaptation recommandée		[Bubalo]
Thiotépa (mg/kg)	Prescription en mg/kg de PCIA ₄₀		[Bubalo]
Alemtuzumab Carmustine Clofarabine Cytarabine Fludarabine Melphalan Thymoglobuline	Pas d'adaptation recommandée		[Bubalo]

+ Maladie rénale chronique

- Formules de calcul de clairance :
 - Adolescent ≥ 16 ans : aMDRD [Levey 2007] ou CKD-EPI [Levey 2009].
 - 0- 15 ans : formule de Schwartz [Schwartz 1976 ou 2009].
- Les différents stades de la maladie rénale chronique sont :
 - Stade I : ≥ 90 ml/min
 - Stade II : $60 \leq \text{DFG} < 90$ ml/min
 - Stade IIIa : $45 \leq \text{DFG} < 60$ ml/min
 - Stade IIIb : $30 \leq \text{DFG} < 45$ ml/min
 - Stade IV : $15 \leq \text{DFG} < 30$ ml/min
 - Stade V : $\text{DFG} < 15$ ml/min



+ Les réductions de doses si débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min

Médicament	Recommandation	Réf.
Cyclophosphamide	Considérer une réduction de dose à partir d'un DFG < 60 ml/min	[Bodge]
Fludarabine	45 < DFG < 60 ml/min : 25% de la dose à partir d'un DFG < 45 ml/min ou si hémodialyse : 50% de la dose	[Bodge]
Clofarabine	30 < DFG < 60 ml/min : 50% de la dose < 30 ml/min : utilisation déconseillée	[Bodge]
Thiotépa	30 < DFG < 60 ml/min : 50% de la dose < 30 ml/min : utilisation déconseillée	[Bodge]
Melphalan	100 – 140 mg/m ² si DFG < 60 ml/min Pour tout 10 < DFG < 60 ml/min : réduire la dose de 30% Si hémodialyse : réduction de 50%	[Bodge, GPR]
Alemtuzumab Busulfan Thymoglobuline Rituximab	Pas d'adaptation de dose recommandée	[Bodge]

+ Autres médicaments

- Aucune recommandation pour 98/113 médicaments prescrits en USI pédiatriques aux USA
- Morphine, codéine et anesthésiques : adaptation avec le PCI
- Pénicillines et céphalosporines : PCT et doses adultes maximum.
- Aminoglycosides : Clairance/kg abaissée, d'où diminution empirique des doses.
- Vancomycine : Clairance augmentée, d'où tendance à augmenter les doses
- Héparine : données discordantes, sauf pour l'Enoxaparine: minorer les doses avec utilisation du PCT



+ Hépatopathie

- Le bilan hépatique pré-greffe de première intention est :
 - Transaminases, LDH, PAL, GGT, bilirubine, albumine, TP
 - Ferritine
- En cas de cytolyse (2,5 x LSN) ou de cholestase (5 x LSN) ou d'hyperbilirubinémie, le bilan étiologique devra comporter une enquête médicamenteuse, un bilan viral (incluant l'hépatite E), une imagerie et éventuellement la biopsie hépatique en pédiatrie.



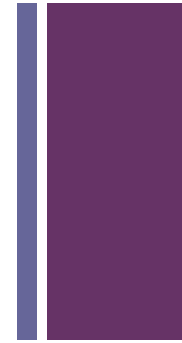
+ Hépatopathie

- Les traitements hépatotoxiques en conditionnement de greffe sont = cyclophosphamide, melphalan, busulfan, carmustine, thiotépa, irradiation corporelle totale.
- En cas de cirrhose de stade Child-Pugh B ou C ou d'insuffisance hépatocellulaire (TP et albumine bas), la greffe de CSH est contre-indiquée.
- Selon les recommandations sur la prise en charge de la maladie veino-occlusive, l'acide ursodésoxycholique est indiqué pour tout patient recevant un conditionnement myéloablatif [MVO] et à discuter pour les conditionnements atténués, et chez l'enfant.



+ Hépatopathies : recommandations

- Ré-évaluer la prescription des traitements hépatotoxiques (ex : azolés, cotrimoxazole, oestroprogestatifs) [Carreras],
- En cas d'hépatite virale B ou C, un traitement antiviral doit être discuté [Mallet V 2016],
- Discuter la prescription de défibrotide en prophylaxie, en cas de maladie hépatique à risque type MVO,
- Préférer un protocole de conditionnement d'intensité réduite ou non myéloablatif, lorsque c'est possible [Bodge],
- Préférer un conditionnement avec les médicaments les moins hépatotoxiques (ex : melphalan plutôt que cyclophosphamide/busulfan),
- Réduire les doses de cyclophosphamide de 10 à 20 % [Bodge],
- Suivre la pharmacocinétique et/ou réduire la dose du busulfan [Bodge],



+ Hépatopathies : recommandations

- Pour l'association busulfan/cyclophosphamide, il est recommandé d'administrer le cyclophosphamide en premier [Bodge, Rezvani]. Un essai de phase III est actuellement en cours (BU/CY vs. CY/BU ; NCT01779882 sur clinicaltrials.gov)
- Pour l'association TBI/cyclophosphamide, il est recommandé de réaliser l'irradiation en premier [Bodge] et de diminuer l'intensité de l'irradiation [McDonald 2010 Hepato].



+ Les indications de pharmacocinétique du Busulfan

- Selon les recommandations de l'ASMBT, la pharmacocinétique n'est pas recommandée dans les greffes à conditionnement atténué [Palmer].
- Les recommandations du groupe de travail sont de réaliser le suivi thérapeutique :
 - en cas d'utilisation de forme orale (en particulier si dose > 12 mg/kg),
 - chez l'enfant, impérativement si poids < 9 kg [RCP] ou dans les indications suivantes : lymphohistiocytose, ostéopétrose, SCID, maladies de surcharge [ESID],
 - en cas d'anomalie significative du bilan hépatique (la clairance du Busulfan est corrélée au taux d'ALAT) [Sandstrom 2001],
 - chez le patient obèse (IMC > 30 kg/m²),
 - pour les secondes allogreffes,
 - en cas d'antécédents de traitement par anticorps monoclonaux anti-CD33.

+ Perspectives



Plusieurs points restent à explorer :

- Généralisation du suivi pharmacocinétique du busulfan,
- Développement du suivi pharmacocinétique du cyclophosphamide et de fludarabine,
- Intérêt de l'utilisation des outils pharmacogénomiques
- Etude de la SFGM-TC évaluant rétrospectivement l'impact de l'adaptation de dose sur le devenir post-greffe des patients obèses.