



Busulfan intraveineux et conditionnement à toxicité réduite

L'avènement des conditionnements à intensité réduite a permis l'accès à l'allogreffe à des patients âgés avec des comorbidités, et s'est accompagné d'une réduction nette des toxicités immédiates en post-allogreffe. À présent, le busulfan intraveineux représente un agent clé dans la composition de ce type de conditionnement. Avec l'utilisation du busulfan intraveineux, le rapport efficacité/toxicité est optimal chez la majorité des patients traités. Un tel bénéfice a pu être démontré dans de nombreuses études.

Allogreffe et conditionnements à toxicité réduite

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) est un traitement curateur de nombreuses hémopathies malignes. L'un des dogmes « fondateurs » de l'allogreffe dans sa forme conventionnelle veut que le conditionnement utilisé dans la préparation avant l'injection du greffon allogénique contienne des doses fortement myéloablatives de chimiothérapie et/ou de radiothérapie, avec une action antitumorale, en même temps qu'une immunosuppression permettant la prise de greffe. Cependant, il est très vite apparu que ce conditionnement était lui-même source de nombreuses complications pouvant limiter l'utilisation large de l'allo-CSH, notamment chez des patients âgés (> 50 ans traditionnellement), ou chez des patients dont l'état général pouvait contre-indiquer l'utilisation de fortes doses de chimiothérapie et/ou de radiothérapie. Cependant, malgré l'action antitumorale indéniable (du moins à court terme) de la chimiothérapie/radiothérapie utilisée au décours du conditionnement préparateur à l'allogreffe, l'effet curatif de l'allo-CSH s'est avéré être plus lié à un effet immunologique.⁽¹⁾ Ceci a été démontré dans des modèles animaux, mais aussi à travers différentes études cliniques corrélant la survenue de la GVHD (réaction du greffon contre l'hôte) à une meilleure probabilité de survie sans rechute des patients.⁽²⁾ Ainsi, la déplétion des lymphocytes T du greffon diminue certes le risque de GVHD, mais est associée à un risque plus important de rechute.⁽³⁾ Similairement, l'allogreffe entre deux jumeaux homozygotes, est associée à un risque plus important de rechute.⁽⁴⁾ Plus récemment, la réinjection de lymphocytes du donneur à distance de l'allogreffe, peut être un traitement efficace en cas de rechute après allogreffe.⁽⁵⁾ Ces différentes preuves du rôle primor-

dial de l'effet immunologique dans le contrôle de la maladie tumorale en post-allogreffe, ont permis d'ouvrir la voie progressivement à l'utilisation des conditionnements à intensité ou à toxicité réduite (CIR), dits aussi « atténués », qui privilégient la composante immunosuppressive à la composante chimiothérapique du conditionnement.^(6,7) Cela a aussi permis l'accès à l'allogreffe à une population de plus en plus âgée présentant souvent des comorbidités ou des facteurs de risque contre-indiquant l'utilisation d'une allogreffe conventionnelle myéloablatrice.

Les différentes catégories de conditionnements à toxicité ou à intensité réduite

La fludarabine est utilisée dans plus de 90 % des cas, faisant de cette drogue un pilier majeur de ce type de conditionnement.⁽⁸⁾ Si l'utilisation de la fludarabine très immunosuppressive fait consensus dans ce domaine, il existe une très large diversité d'autres agents utilisés en association, notamment en termes d'intensité des chimiothérapies alkylantes, pouvant aller d'une myéloablation forte, à l'absence quasi-totale de myéloablation. Les conditionnements « les plus intensifs » (mais restant dans la catégorie à intensité réduite) sont ceux incluant le busulfan à des doses pouvant aller jusqu'à 10-12 mg/kg,⁽⁹⁾ ou le melphalan à des doses allant jusqu'à 140 mg/m²,⁽¹⁰⁾ ou encore une irradiation corporelle totale (TBI) allant jusqu'à 8 Gray.⁽¹¹⁾ Le thiotépa a été utilisé à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg par certaines équipes.⁽¹²⁾ Un autre type de conditionnement « moins intensif » utilise le cyclophosphamide⁽¹³⁾ ou l'irradiation thymique, en association avec différents anticorps monoclonaux avec ou sans fludarabine.⁽¹⁴⁾ Dans tous ces conditionnements, l'inclusion de la fludarabine semble être primordiale dans la mesure où environ 20 % des patients

■ Auteur



Mohamad MOHTY
Hématologue, PU-PH.

Expertise :
Spécialisé dans l'allogreffe adulte et pédiatrique, il est responsable de l'unité stérile CHU Nantes (secteur myéloïde et greffe). Il est membre du CA de l'IFM et président du conseil scientifique de la SFGM-TC.

Déclaration publique d'intérêts :

L'auteur déclare avoir reçu des subventions de recherche de la part de Pierre Fabre Médicament dont le produit est discuté dans cet article.

Correspondance :

CHU de Nantes
Hématologie Clinique
Place Ricordeau
44093 Nantes Cedex
mohamad.mohty@
univ-nantes.fr

MOTS CLÉS

BUSULFAN,
TRM,
CONDITIONNEMENT
À TOXICITÉ RÉDUITE.

■ Ce qu'il faut retenir

- Le busulfan intraveineux est l'alkylant de choix dans la majorité des conditionnements dits à toxicité réduite.
- Une administration du busulfan intraveineux en une seule injection (3,2 mg/kg/jour sur 3 heures) est possible, permettant d'éviter les inconvénients d'une administration en 4 fois par jour.
- L'utilisation du busulfan intraveineux est associée à un taux de succès élevé dans l'atteinte de la fenêtre thérapeutique suggérant que le rapport efficacité/toxicité sera optimal chez la majorité des patients traités.

recevant une faible dose de TBI sans fludarabine peuvent rejeter leur greffon.⁽¹⁵⁾ L'association de différentes drogues dans un CIR, peut avoir des conséquences immunologiques importantes, notamment en favorisant l'installation d'un état de tolérance au long cours. Ce phénomène a été surtout décrit dans le cadre du conditionnement publié par Lowsky *et al.*, et incluant une irradiation lymphoïde totale associée à de fortes doses de sérum antilymphocytaire.⁽¹⁶⁾

Toxicités et GVH/GVL (graft-versus-leukemia) dans le cadre des conditionnements à intensité ou toxicité réduite

L'avènement des CIR s'est accompagné d'une réduction nette des toxicités immédiates en post-allogreffe. La mucite sévère, ou encore la maladie veino-occlusive (MVO), autrefois très fréquentes, sont devenues quasi inexistantes après des CIR, notamment en cas d'utilisation de la forme intraveineuse du busulfan. De manière similaire, l'absence de période d'aplasie prolongée a modifié le spectre des complications infectieuses.^(17,18) La réduction de ces toxicités immédiates a permis une diminution significative de la mortalité liée à la greffe (TRM) dans les 3-6 premiers mois, devenue habituellement inférieure à 5 %.

Dans le cadre des CIR, l'effet immunologique antitumoral semble aussi établi, même si le débat sur le degré de l'intensité du conditionnement reste ouvert.⁽¹⁹⁾ Cependant, malgré l'induction de cet effet immunologique antitumoral, le risque de rechute reste habituellement plus important après allogreffe à CIR, notamment juste après la greffe.⁽²⁰⁾ L'exemple des leucémies aiguës myéloblastiques est assez démonstratif à cet égard, car le risque de rechute semble être plus important qu'après conditionnement standard, suggérant que la dose de myéloablation délivrée pendant le conditionnement pourrait servir à protéger le patient contre la rechute pendant une période transitoire en attendant l'installation de l'effet immunologique.⁽¹⁹⁾

Busulfan intraveineux et intensité de la « myéloablation »

La population initialement concernée par les CIR était constituée de patients non éligibles pour des traitements myéloablatifs du fait d'un risque élevé de toxicité : sujet de plus de 50 ans et/ou ayant un état physiologique contre-indiquant un traitement classique mais avec une maladie justifiant d'une greffe allogénique. Progressivement, cette limite d'âge s'est modifiée, et le spectre des patients éligibles à l'allogreffe s'est élargi. En effet, l'expérience,

notamment en terme de diminution nette des toxicités, permet d'élargir les indications de l'allogreffe tout en envisageant l'augmentation de l'intensité de la « myéloablation » délivrée au décours du conditionnement. L'augmentation de l'intensité du conditionnement à des doses qui peuvent être qualifiées de « sub-myéloablatives » ou même de « myéloablatives » mais à toxicité réduite, est permise grâce au recours à la forme intraveineuse du busulfan.

Le busulfan représente un agent clé dans la composition des CIR. Pendant longtemps, le busulfan par voie orale était la seule forme galénique disponible. De très nombreux travaux ont été réalisés avec le busulfan oral dans le but d'améliorer le rapport efficacité/toxicité du traitement. Le premier travail pharmacocinétique sur 27 patients, publié en 1989 par L. Grochow,⁽²¹⁾ établissait un seuil supérieur de concentrations plasmatiques au-delà duquel le risque de développer une MVO hépatique, une des toxicités majeures du busulfan, était très significativement accrue. D'autres travaux ont suivi en utilisant, à l'état d'équilibre, soit la valeur de la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques de busulfan en fonction du temps entre deux administrations, soit la concentration plasmatique moyenne de busulfan entre deux administrations. La notion de concentration seuil favorisant le risque de développer une MVO a été démontrée dans diverses études. Simultanément, se développait le concept de seuil minimal de concentration plasmatique de busulfan en dessous duquel le risque de rejet de greffe est significatif.⁽²²⁾ Ainsi, des ajustements multiples sont nécessaires car de fortes variabilités inter et intra-individuelles sont décrites avec la forme orale, avec une amplitude des concentrations plasmatiques pouvant atteindre un facteur de 10 à 15 entre les patients. La variabilité est encore plus importante en pédiatrie et plus particulièrement chez les jeunes enfants.⁽²³⁾ À l'inverse, l'injection intraveineuse du principe actif court-circuite toutes les étapes nécessaires à l'absorption de la forme orale, et permet de délivrer la dose totale dans la circulation générale (biodisponibilité de 100 %).

Afin de maintenir le bénéfice de l'utilisation thérapeutique du busulfan, la forme injectable a été développée pour mimer le profil sanguin moyen du busulfan administré par voie orale. Ainsi le Busilvex® est administré selon le même schéma posologique (toutes les 6 heures). La perfusion intraveineuse est lente sur 2 heures pour éviter les fortes concentrations atteintes par voie veineuse et maintenir le pic plasmatique au même niveau que celui atteint par voie orale. Il a été ainsi montré que la dose de 0,8 mg/kg par voie IV génère les mêmes valeurs d'exposition

que celles obtenues par l'administration d'une dose de 1 mg/kg par voie orale. Contrairement à la forme orale, le Busilvex® est administré habituellement à dose fixe (0,8 mg/kg) sans contrôle ultérieur des concentrations plasmatiques et ajustements de doses. Plus récemment, il a été montré qu'une administration en une seule injection (3,2 mg/kg/jour sur 3 heures) est également possible, permettant d'éviter les inconvénients d'une administration en 4 fois par jour.^(24,25,26) Ainsi, avec le busulfan intraveineux, le pourcentage de patients demeurant dans la fenêtre thérapeutique est de l'ordre de 80 %. Ce pourcentage est significativement supérieur à celui atteint avec la forme orale, sans ajustement de dose. Ce taux de succès élevé dans l'atteinte de la fenêtre thérapeutique signifie que le rapport efficacité/toxicité sera optimal chez la majorité des patients traités. Le bénéfice a pu être démontré de façon claire dans de

Jour	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Busulfan IV 130 mg/m ² /jour		☺	☺	☺			
Fludarabine 30 mg/m ² /jour	☹	☹	☹	☹	☹		
Thymoglobuline® 2,5 mg/kg/jour					☹	☹	
Greffon							☺

nombreuses études qui ont établi l'efficacité et la faible toxicité des conditionnements incluant du busulfan intraveineux. Dans notre propre expérience la plus récente (protocole prospectif NCT00841724, **figure 1**), une incidence cumulative de TRM à 12 mois après allogreffe de 10 % a pu être observée chez des patients de haut risque non éligibles à un conditionnement « standard » du fait de leur âge et/ou de la présence d'une ou plusieurs comorbidités significatives.

Figure 1 : Schéma du conditionnement utilisé dans le protocole prospectif dit « FB3 » (ClinicalTrials.gov identifier – NCT00841724)

■ Références

1. Appelbaum FR. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature*. 2001;411:385-389.
2. Weiden PLS, KM. Flournoy, N. & al. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease : contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1981;304:1529-1533.
3. Maraninchi D, Gluckman E, Blaise D, et al. Impact of T-cell depletion on outcome of allogeneic bone-marrow transplantation for standard-risk leukaemias. *Lancet*. 1987;2:175-178.
4. Gale RP, Horowitz MM, Ash RC, et al. Identical-twin bone marrow transplants for leukemia. *Ann Intern Med*. 1994;120:646-652.
5. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia*. *Blood*. 1995;86:2041-2050.
6. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood*. 1997;89:4531-4536.
7. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998;91:756-763.
8. Terenzi A, Aristei C, Aversa F, et al. Efficacy of fludarabine as an immunosuppressor for bone marrow transplantation conditioning: preliminary results. *Transplant Proc*. 1996;28:3101.
9. Mohty M, Bay JO, Faucher C, et al. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen. *Blood*. 2003;102:470-476.
10. Martino R, Caballero MD, Canals C, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective multicentre study. *Br J Haematol*. 2001;115:653-659.
11. Sayer HG, Kroger M, Beyer J, et al. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:1089-1095.
12. Corradini P, Tarella C, Olivieri A, et al. Reduced-intensity conditioning followed by allografting of hematopoietic cells can produce clinical and molecular remissions in patients with poor-risk hematologic malignancies. *Blood*. 2002;99:75-82.
13. Childs RW, Clave E, Tisdale J, Plante M, Hensel N, Barrett J. Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplant: evidence for a graft-versus-tumor effect. *J Clin Oncol*. 1999;17:2044-2049.
14. Spitzer TR, McAfee S, Sackstein R, et al. Intentional induction of mixed chimerism and achievement of antitumor responses after nonmyeloablative conditioning therapy and HLA-matched donor bone marrow transplantation for refractory hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6:309-320.
15. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood*. 2001;97:3390-3400.
16. Lowsky R, Takahashi T, Liu YP, et al. Protective conditioning for acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2005;353:1321-1331.
17. Mohty M, Jacot W, Faucher C, et al. Infectious complications following allogeneic HLA-identical sibling transplantation with antithymocyte globulin-based reduced intensity preparative regimen. *Leukemia*. 2003;17:2168-2177.
18. Martino R, Parody R, Fukuda T, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2006;108:2928-2936.
19. Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M. Current status of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2007;92:533-541.
20. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2006;108:836-846.
21. Grochow LB. Busulfan disposition: the role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens. *Semin Oncol*. 1993;20:18-25; quiz 26.
22. Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD, et al. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant*. 1995;16:31-42.
23. Gibbs JP, Liacouras CA, Baldassano RN, Slattery JT. Up-regulation of glutathione S-transferase activity in enterocytes of young children. *Drug Metab Dispos*. 1999;27:1466-1469.
24. Andersson BS, Thall PF, Madden T, et al. Busulfan systemic exposure relative to regimen-related toxicity and acute graft-versus-host disease: defining a therapeutic window for i.v. BuCy2 in chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8:477-485.
25. Andersson BS, Kashyap A, Gian V, et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8:145-154.
26. Andersson BS, de Lima M, Thall PF, et al. Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. Bu-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:672-684.