



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **15 décembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **PHILIPPE Michaël**

Titre de la thèse : « *Modélisation Pharmacocinétique et Pharmacodynamique du Busulfan en Onco-Hématologie Pédiatrique* »



## Résumé

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est parfois le seul traitement curatif dans certaines pathologies pédiatriques telles que les leucémies, les sarcomes, les déficits immunitaires ou les thalassémies. Le busulfan, un alkylant myéloablatif, fait partie de nombreux protocoles de conditionnement de greffe. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite doté d'une forte variabilité pharmacocinétique, qui fait souvent l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique afin d'optimiser la prise de greffe et d'éviter les risques de maladie veino-occlusive, principale toxicité du busulfan et responsable d'une morbidité et d'une mortalité importante. L'aire sous la courbe, dont il existe un intervalle cible recommandé, est aujourd'hui le paramètre pharmacocinétique utilisé pour effectuer le suivi thérapeutique du busulfan et l'adaptation posologique pendant le conditionnement.

L'objectif de notre travail est d'étudier les relations entre la pharmacocinétique du busulfan et ses effets thérapeutiques et toxiques, en particulier la maladie veino-occlusive, et de développer des méthodes d'adaptation posologique pour optimiser l'usage de ce médicament chez l'enfant.

Nos travaux ont conduit à plusieurs innovations méthodologiques, avec le développement et la validation d'un modèle pharmacocinétique de population non-paramétrique pour l'adaptation Bayésienne des posologies de busulfan en pédiatrie, et le développement d'une nouvelle méthode de détermination de la dose initiale maximisant la probabilité d'atteindre un intervalle cible d'exposition. Sur le plan clinique, nous avons pu mettre en évidence l'absence de bénéfice clinique de l'utilisation d'un intervalle cible d'exposition plus restreint que celui recommandé. Par ailleurs, nous avons identifié que la survenue de la MVO était liée à la concentration maximale de busulfan, et non à l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps.

L'ensemble de ces résultats est une contribution à l'amélioration de l'utilisation et du suivi thérapeutique pharmacologique du busulfan en onco-hématologie pédiatrique.